

---

# « Essais cliniques 2030 »

le 10 mars 2022

*Etude réalisée par IQVIA  
auprès d'experts  
français et internationaux*

# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES

Les nouvelles technologies de santé

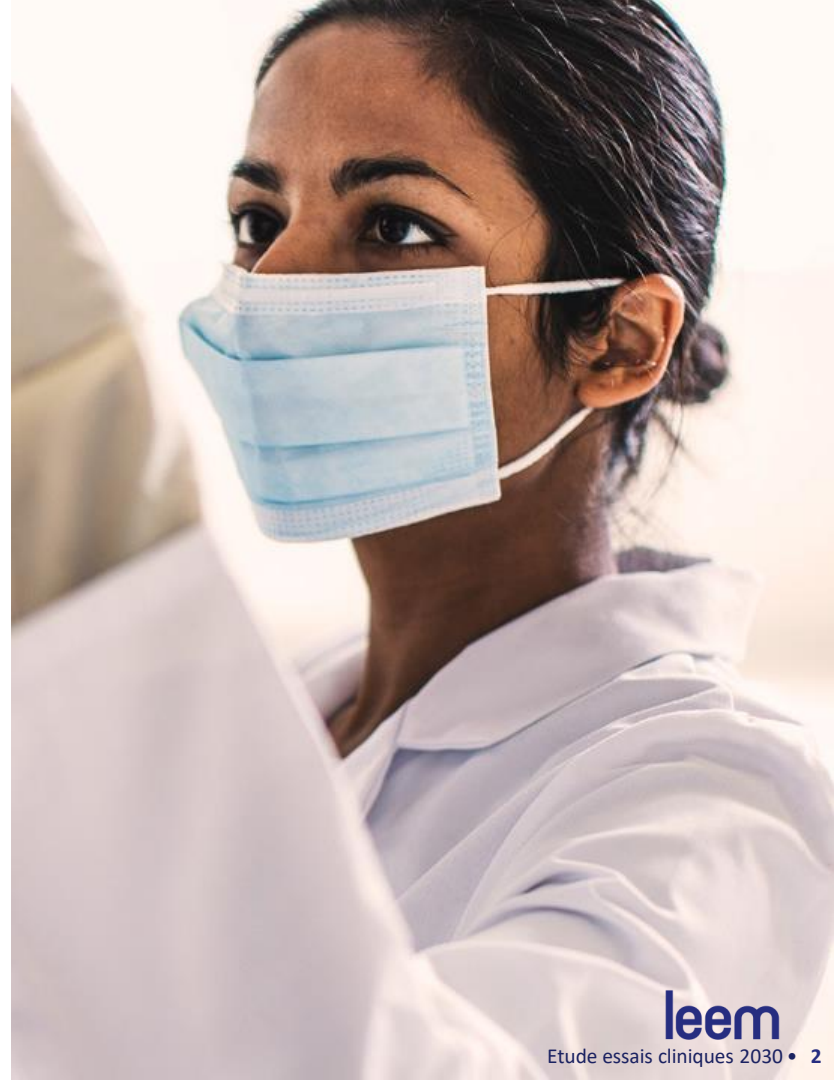
Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

RECOMMANDATIONS

ANNEXES



# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## SYNTHESE

## ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES

- Les nouvelles technologies de santé
- Les nouvelles méthodologies
- Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

## COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

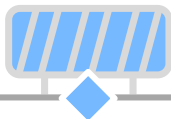
## RECOMMANDATIONS

## ANNEXES



# La recherche clinique (RC) doit aujourd'hui faire face à de nombreux challenges l'incitant à se transformer durablement et à adopter différentes innovations

Le document présente une analyse de la RC française dans son environnement compétitif international (EU et USA)



## De grands challenges accompagnent la recherche clinique d'aujourd'hui

Le coût grandissant des essais cliniques s'accompagne de challenges liés à la personnalisation de la médecine :

- > Difficulté au **recrutement des patients**
- > Difficulté à l'**identification des sites** investigateurs
- > **Méthodologies** des essais toujours plus complexes
- > Suivi des essais et des patients délicat ... et une **concurrence grandissante** entre pays



## Le secteur de la recherche clinique se transforme en conséquence

- > Des **innovations scientifiques** sont poursuivies afin de répondre aux besoins patients
- > Ces innovations sont soutenues par l'apparition de **méthodologies innovantes** dans le design des protocoles (designs adaptatifs)
- > Cette transformation est facilitée par l'émergence de **technologies matures** pour les patients (ex : objets connectés) et les promoteurs (ex : IA)



## La France est en retard dans sa transformation mais a des atouts à faire valoir

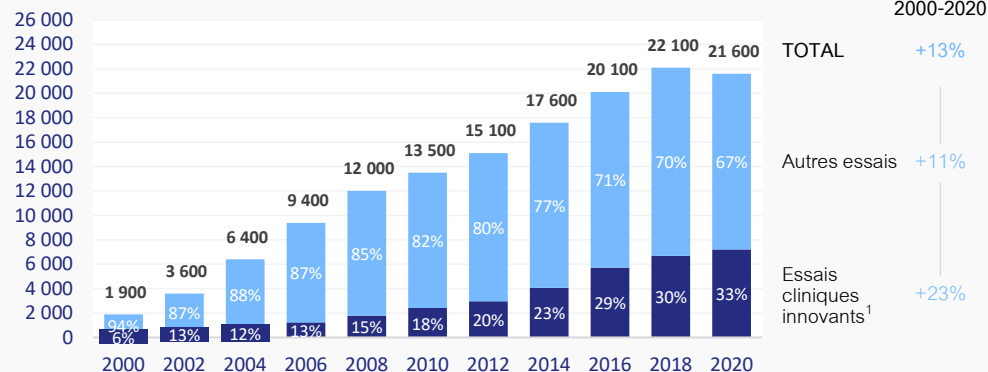
- > Depuis les années 2000, la France a perdu son statut de **leader européen** de la recherche clinique (actuellement 4<sup>ème</sup> pays impliqué dans les essais en Europe)
- > Elle a une **approche conservatrice** qui ne lui permet pas d'être à la tête de la transformation de la RC
- > La COVID-19 a montré le **pouvoir de réaction** de la France : **délais d'analyse des dossiers raccourcis** et **ouverture au numérique**

# 33% des essais cliniques lancés en 2020 incluent une technologie dite innovante. Le nombre de ces essais a augmenté en moyenne de +23% par an entre 2000 et 2020

## Evolution des essais cliniques innovants et positionnement de la France

### Evolution des essais cliniques dits innovants<sup>1</sup> vs. autres essais, 2000-2020<sup>(1)</sup>

Nombre d'essais cliniques lancés par année



#### <sup>1</sup> Les essais cliniques dits innovants incluent l'un des types de technologies suivants :

- > Technologies d'analyse (intelligence artificielle, blockchain, biomarqueur<sup>3</sup>, etc.) – 55% des essais cliniques dits innovants<sup>4</sup>
- > Technologies connectées (smartwatches, applications mobiles, etc.) – 39% des essais cliniques dits innovants<sup>4</sup>
- > Technologie de télémédecine (téléconsultations, homecare, surveillance à distance, etc.) – 5% des essais cliniques dits innovants<sup>4</sup>
- > Technologies de pilotage (formulaires électroniques de rapport de cas e-CRF, e-consentement, etc.) – 1% des essais cliniques dits innovants<sup>4</sup>

### Enseignements clés<sup>(1)</sup>

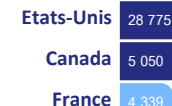
Alors que les essais cliniques décentralisés sont devenus un sujet central en 2020 avec la crise sanitaire, l'utilisation de nouvelles technologies numériques dans les essais cliniques n'est pas nouvelle

- > Cet usage a augmenté significativement depuis 2000
- > Cela a été favorisé par le développement de l'informatique et des outils digitaux mis à la disposition des professionnels de recherche mais également des patients

### Positionnement de la France<sup>(2)</sup>

Un tiers des essais cliniques incluant une technologie dite innovante été lancé aux Etats-Unis. Avec plus de 4 000 essais cliniques de cette nature, la France arrive en 3<sup>ème</sup> position mondiale des pays qui prennent part à des ECs<sup>5</sup> intégrant du numérique

#### TOP3 mondial des pays participant à des ECs<sup>5</sup> innovants



Notes : <sup>1</sup> Essais cliniques incluant une technologie dite innovante / numérique ; <sup>2</sup> Taux de croissance annuel moyen ; <sup>3</sup> Les biomarqueurs ne sont pas numériques, mais le big data et la modélisation ont particulièrement augmenté le nombre de biomarqueurs découverts ; <sup>4</sup> Proportion des essais cliniques dits innovants débutés entre 2010 et 2020 incluant ce type de technologie ; <sup>5</sup> Essais cliniques.

Sources : <sup>(1)</sup> mind Health, Comment les technologies numériques ont révolutionné les essais cliniques depuis 20 ans, 2021 ; <sup>(2)</sup> mind Health, Quels acteurs français ont le plus adopté le numérique dans leurs essais cliniques ?, 2021 ; IQVIA.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION

**SYNTHESE**

ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

RECOMMANDATIONS

ANNEXES



# Un contexte international très compétitif où de nombreuses innovations se sont développées, boostées par la COVID-19, dans lequel la France a toute sa place si des actions sont entreprises pour améliorer son attractivité

## 6 évolutions au cœur de l'innovation en RC

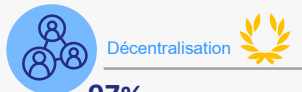
- Parmi les 6 évolutions clé identifiées : (1) digitalisation / décentralisation des essais, (2) intégration des données de vie réelle (3) comme dans les bras synthétiques, (4) intégration des biomarqueurs, (5) de technologies / solutions associés, (6) médicaments de technologie innovante, c'est la **décentralisation / digitalisation des essais cliniques** qui semble la plus prioritaire car 'rapide' d'implémentation et disposant d'un **contexte favorable** même si en termes d'impact elle est à **égalité** avec l'utilisation des données de vie réelle



Données de vie réelle

**80%** des laboratoires

ont lancé des partenariats stratégiques dans le cadre du recueil et de l'utilisation des données de vie réelle



**97%**

d'augmentation de l'intérêt des patients avec un essai décentralisé

**79%**

des investigateurs estiment que la qualité des données peut être meilleure

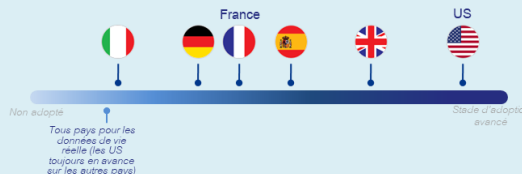
**30-50%**

de réduction du temps de recrutement

## Une France qui perd du terrain malgré des atouts indéniables

Si les Etats-Unis et le Royaume-Uni sont aujourd'hui les pays les plus avancés sur l'ensemble des évolutions liées aux essais cliniques dont il faut s'inspirer, la France garde des atouts clés à défendre :

Stade d'adoption général des évolutions majeures



### En matière d'évolution des essais cliniques

- Une volonté et un investissement des industriels et institutionnels pour développer en France l'usage des nouvelles évolutions en matière de recherche clinique
- Le cadre autour de la protection des données est aujourd'hui plus formalisé et structuré en France (voire stricte) avec la loi Informatique et Libertés que dans les autres pays européens qui interprètent plus librement le RGPD et qui pourraient donc potentiellement être sujets à des contrôles ultérieurs

### En matière d'attractivité des essais cliniques en général

- L'expertise des leaders d'opinion français
- Un comité d'éthique central (soumission d'un seul CPP pour l'ensemble des centres investigateurs)
- Le crédit impôt recherche (jusqu'à 30 millions d'euros)

Des actions concrètes à mener rapidement pour harmoniser et fixer le cap

Quatre principales actions ont été identifiées pour faire de la France un pays compétitif en matière de recherche clinique (RC) innovante

- 1** CPP: Développer leur professionnalisation & définir un cadre homogène d'analyse dans le cadre des évolutions de la recherche clinique
- 2** Définir des objectifs chiffrés nationaux d'adoption des innovations en RC, intégré dans un observatoire annuel partagé
- 3** Lever les freins réglementaires ralentissant l'intégration des innovations en RC
- 4** Renforcer et poursuivre l'investissement dans la digitalisation des centres hospitaliers



# CHIFFRES CLES DES EVOLUTIONS EN RECHERCHE CLINIQUE

## Essais cliniques décentralisés / hybrides

5-15%

Avant le COVID-19  
D'essais cliniques hybrides  
parmi le nombre total  
d'essais



30-50%

Après le COVID-19  
D'essais cliniques hybrides  
parmi le nombre total  
d'essais

## Données de vie réelle

70%

Des laboratoires pharmaceutiques  
considèrent que les données de vie  
réelle seront **très importantes** dès 2022

## Bras virtuels

0

Bras virtuel en Europe

## Biomarqueurs

25,9%

De probabilité d'enregistrement d'un  
médicament avec biomarqueur  
(+20 points vs. sans biomarqueur)

## MTIs

Nombre de programmes de développement de MTIs par pays en 2020

Etats-Unis  1 500

Royaume-Uni  149

France  100

## Médicaments services

26

Médicaments services  
en développement dans l'Union  
Européenne





# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

**ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES**

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

RECOMMANDATIONS

ANNEXES



# Trois grandes catégories d'évolution en matière d'essais cliniques peuvent être distinguées

Définition des grandes catégories d'innovation et différentes évolutions incluses dans ce rapport

Les évolutions autour des essais cliniques peuvent être classées en 3 catégories



## Les nouvelles technologies de santé

Ce sont des **avancées thérapeutiques** qui permettent d'aller au-delà du médicament et de **personnaliser** les soins par l'apport de services ou thérapies ciblées. Les nouvelles technologies de santé étudiées sont :

- > Les médicaments de thérapie innovante - MTIs (CAR-T, thérapie cellulaire, thérapie génique, etc.)
- > Les biomarqueurs
- > Les médicaments associés à un dispositif médical et à un service



## Les nouvelles méthodologies

L'essor du numérique, de la disponibilité des données patients et de la capacité d'analyse de celles-ci permettent de **nouveaux designs de protocoles** et essais cliniques, tels que :

- > La combinaison au recueil en vie réelle
- > L'intégration de bras virtuels / synthétiques



## Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

Ce sont des applications et **exécutions innovantes** d'essais cliniques permises par la démocratisation des objets connectés, de la télémédecine et la sécurisation des transferts de données. Elles incluent entre autres :

- > La décentralisation des essais cliniques ou la digitalisation / dématérialisation

# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

**ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES**

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

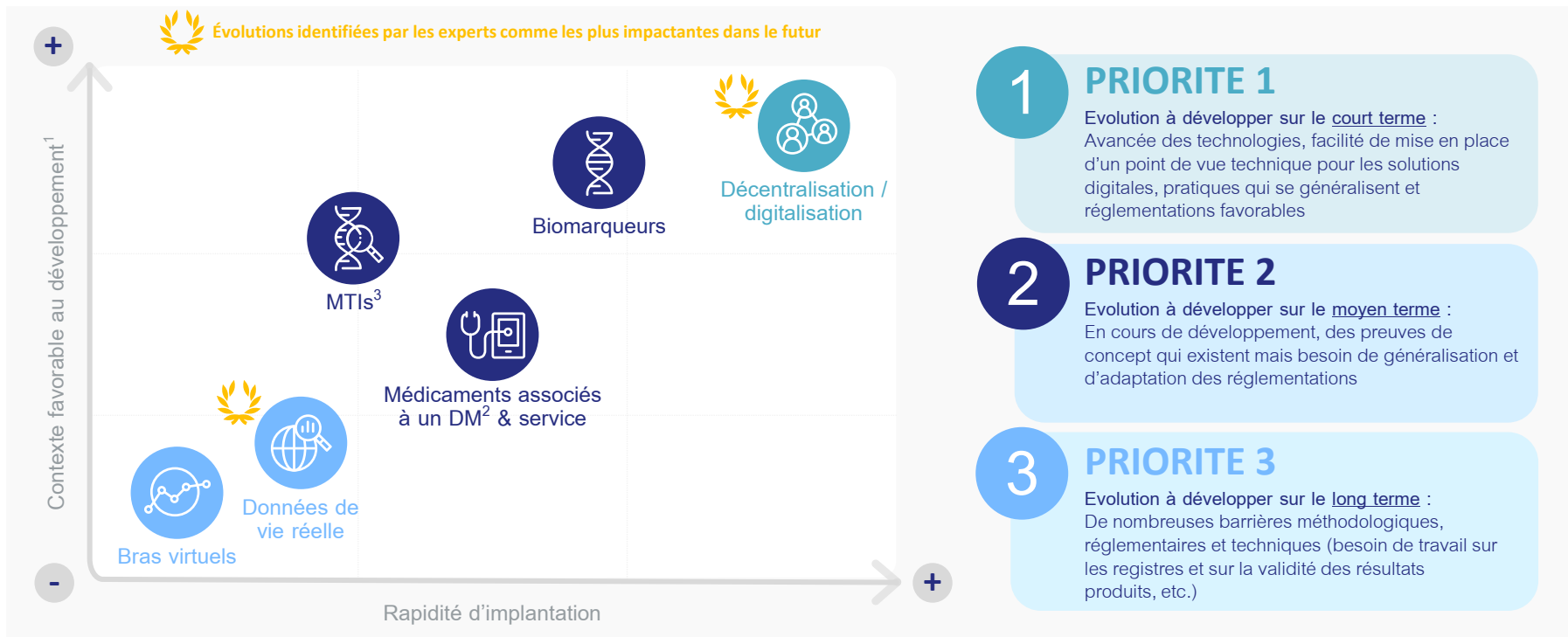
RECOMMANDATIONS

ANNEXES



# La décentralisation / digitalisation des essais cliniques est l'évolution qui semble la plus prioritaire car 'rapide' d'implémentation et disposant d'un contexte favorable

## Priorisation des évolutions en matière d'essais cliniques





# Médicaments de thérapie innovante (MTIs)

Une avancée thérapeutique attendue pour les patients qui commence à se concrétiser du fait de son caractère potentiellement curatif

## Définition

1

En Europe, les médicaments de thérapie innovante (MTIs) sont définis comme regroupant les médicaments de thérapies géniques, cellulaires somatiques, issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante

Aux Etats-Unis, les MTIs n'ont pas la même dénomination et correspondent aux CGT « Cellular and Gene Therapy » ainsi qu'aux RMT ou RMAT « Regenerative Medicine (Advanced) Therapies »

## Rationnel du développement

2

- > Maturité scientifique et clinique autour des MTIs et de leurs risques
- > Améliorations thérapeutiques pour les patients en manque d'alternatives (maladies rares)
- > Marché en expansion, il représente 200 Mds\$ en 2019
- > Améliorations autour de la de la chaîne du froid grâce à la COVID-19 : production, distribution, conservation

## Adaptations nécessaires

5

- Niveau standard**  
Besoin de renforcer le niveau standard de production des MTIs et de leur rendement
- Modèles de remboursement**  
Implémentation nécessaire de modèles de remboursement adaptés aux MTIs
- Designs de protocoles**  
La population cible des MTIs étant pour l'instant faible, il est fondamental de travailler avec les régulateurs sur des designs d'essais cliniques innovants

## Apports pour les parties prenantes

3



Patient

- > Accès à de nouvelles thérapies innovantes, notamment pour des maladies rares, avec un manque de solutions thérapeutiques
- > Accès à des solutions thérapeutiques potentiellement curatives



Promoteur

- > Marché émergeant pouvant permettre de générer de la valeur
- > Valorisation de l'innovation : l'importance d'être premier sur le marché est décuplée par le caractère curatif de certains MTIs

## Limites et freins

4

1

Besoins en termes d'expertises techniques dus à la complexité des MTI

2

Méthodes de production spécifiques et complexes encore immatures

3

Traitements limités aux maladies rares, avec peu de patients. Les MTIs complexifient également le recrutement aux essais

4

Challenge au niveau des modèles de remboursement lié au coût unique et important des MTIs

5

Forts investissements nécessaires en 'upfront' par les industriels pour développer les MTIs

Limites

Freins

## Evolutions réglementaires

- > L'accès au marché des MTIs a été initialement facilité. C'est le cas aux Etats-Unis avec les désignations « regenerative medicine advanced therapy » et « breakthrough ». En Europe comme aux Etats-Unis, il existe des guidelines « Good clinical practice » (GCP) spécifiques aux MTIs
- > Néanmoins, les standards réglementaires liés aux MTIs ont été durcis : en 2020, 6 programmes en cours de développement ont dû étendre leur planning pour répondre aux interrogations de la FDA sur les procédés de production. En France cela a impliqué une baisse du nombre d'ATUs attribuées

6

## Développement

Adoption



7

Importance



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

# La définition des MTIs est uniforme en Europe mais quelque peu différente aux Etats-Unis



## 1 Médicaments de thérapie innovante – Définition

### Définition des médicaments de thérapie innovante en Europe

L'EMA et l'ANSM définissent 4 types de médicaments de thérapie innovante<sup>(1)</sup> :

- 1 Médicaments de thérapie génique**  
Ce sont des médicaments biologiques contenant ou constitués d'acide nucléique recombinant
- 2 Médicaments de thérapie cellulaire somatique**  
Ce sont des médicaments biologiques contenant ou constitués de cellules / tissus dont les caractéristiques sont modifiées
- 3 Médicaments issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire**  
Sont considérés comme « tissus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire » les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :
  - > Les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés
  - > Les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur
- 4 Médicaments combinés de thérapie innovante**  
Ces médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire, thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire) intègrent dans leur composition :
  - > un ou plusieurs dispositifs médicaux<sup>1</sup>
  - > ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs<sup>2</sup> et leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables, ou leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir sur le corps humain une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités

### Définition de l'équivalent aux Etats-Unis

La FDA ne définit pas les MTIs en tant que tels, mais ils sont inclus dans d'autres catégories<sup>(2)</sup> :

- 1 Les « Cellular and Gene Therapy »**
  - > C'est une catégorie de produits au sein des produits biologiques
  - > La FDA a défini une ligne de conduite pour l'utilisation de cette terminologie dans les essais cliniques
- 2 Les « Regenerative Medicine (Advanced) Therapies »**
  - > C'est une désignation spécifique qui permet notamment d'avoir accès à un processus accéléré lors de la définition des essais cliniques
  - > Cette dénomination concerne les thérapies géniques, produits cellulaires mais aussi les combinaisons entre produit biologique et dispositif médical, autre médicament ou les deux
  - > Entre 2017 et juillet 2020, la FDA a reçu 146 demandes d'accès à cette dénomination dont 52 ont été acceptées

Notes : <sup>1</sup> Au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE ; <sup>2</sup> Au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE.

Sources : <sup>(1)</sup> ANSM, Médicaments de thérapie innovante et préparations cellulaires à finalité thérapeutique ; <sup>(2)</sup> Syneos Health, Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) Clinical Trials: Navigating Recent Scientific and Regulatory Rules of the Road in the US and EU, 2020 ; IQVIA.

# La maturité scientifique autour des MTIs permet de répondre à des besoins forts des patients et de générer de la valeur



## 2 Médicaments de thérapie innovante – Rationnel de développement



### Maturité scientifique et clinique autour des MTIs et de leurs risques

20 ans après le séquençage du génome humain, les connaissances scientifiques et cliniques sur

- > la compréhension des profils de safety et,
- > la qualité et régularité des procédés de production ont permis d'envisager les MTIs à l'échelle clinique<sup>(1)</sup>



### La COVID-19 a permis des améliorations structurelles autour des MTIs

Au travers du développement des vaccins à ARNm, les chaînes du froid, la logistique, le stockage et les méthodes de production ont été améliorées et serviront de base aux futures innovations<sup>(3)</sup>

Maturité  
scientifique

Améliorations  
thérapeutiques

Amélioration  
grâce à la  
COVID-19

Marché en  
expansion



### Des besoins thérapeutiques ont catalysé les progrès

Les maladies rares présentent souvent des cibles moléculaires / génomiques claires et pour lesquelles les patients font face à un manque de solutions thérapeutiques « classiques ». C'est donc au travers de ces cibles que les MTIs se développent<sup>(1)(4)</sup>



### Les thérapies biologiques prennent de plus en plus de place sur le marché du médicament

Le marché des biologiques est estimé à 200 Mds\$ des 1 000 Mds\$ du marché mondial du médicament en 2019. Il est estimé que la part de ces médicaments passera de 17% à 30% de l'ensemble des médicaments entre 2008 et 2022<sup>(2)</sup>. La production des futures thérapies innovantes biologiques présente donc un enjeu compétitif majeur.



# Le coût d'acquisition des expertises techniques, scientifiques et opérationnelles ralentit le développement des MTIs



## 3 4 Médicaments de thérapie innovante – Apports, limites et freins

### Apports<sup>(1)</sup>

Accès à de nouvelles thérapies innovantes, notamment pour les maladies rares pour lesquelles des solutions thérapeutiques manquent

Accès à des solutions thérapeutiques potentiellement curatives

Marché émergeant pouvant permettre de générer de la valeur

Valorisation de l'innovation : l'importance d'être premier sur le marché est décuplée par le caractère curatif de certains MTIs

### Principales limites à l'utilisation des MTIs

#### Besoins en termes d'expertises techniques dus à la complexité des MTIs<sup>(2)(3)</sup>

- > La complexité des MTIs requiert des expertises techniques et scientifiques propres qu'il est important de développer (génétique, médecine translationnelle, etc.)

#### Méthodes de production spécifiques et complexes encore immatures<sup>(2)(3)(4)</sup>

- > La production des MTIs s'avère complexe et leur durée de vie courte. Malgré des progrès sur leur industrialisation, il demeure des limites actuellement : coût élevé des matières premières, temps de production longs et rendements faibles
- > Démontrer la sécurité des MTIs et leur qualité reste également un challenge dans le cycle de production

#### Traitements pour l'instant limité aux maladies rares, avec peu de patients<sup>(3)</sup>

- > L'éventail de maladies couvertes par certaines MTIs, notamment les thérapies géniques (contrairement aux CAR-T), est souvent spécifique et pour l'instant assez limitée dans son périmètre : des maladies rares, mortelles et sans traitement de référence pour les patients
- > Cette caractéristique complexifie également le recrutement de patients aux essais cliniques

### Principaux freins à l'utilisation des MTIs

#### Une évaluation basée sur le risque inadaptée aux MTIs

- > La réglementation des essais cliniques est un point très limitant dans le cas des thérapies innovantes car elle se base généralement sur un système d'évaluation établi sur le risque, difficilement prévisible et évaluable du fait du manque de recul sur leur usage clinique <sup>(4)</sup>

#### Les modèles de remboursement représentent un challenge lié au coût unique et important des MTIs<sup>(3)(4)</sup>

- > Le modèle classique du remboursement des médicaments est mis à mal par le caractère unique des MTIs : le traitement est souvent limité dans le temps avec des bénéfices à très long terme
- > Avec un coût souvent très important des MTIs et leur caractère curatif, il est compliqué de trouver un modèle de remboursement convenable pour toutes les parties prenantes impliquées

#### Forts investissements nécessaires en 'upfront' par les industriels pour développer les MTIs<sup>(3)(4)</sup>

- > Le développement des MTIs nécessitent, au-delà des recherches scientifiques et cliniques, des investissements importants de la part des industriels pour se doter de capacités de production, stockage et logistique avant même l'accès au marché des médicaments
- > Ces investissements sont actuellement un frein à leur développement



# Le développement des MTIs en RC<sup>1</sup> nécessite d'atteindre un niveau de qualité standard et d'anticiper le design des essais et futurs remboursements

## 5 Médicaments de thérapie innovante – Adaptations nécessaires

### Standards de qualité

Besoin de renforcer les standards et processus autour des MTIs et de leur qualité<sup>(1)</sup>

**1** Il apparaît important pour les industriels de garantir un niveau **standard** et **suffisant** dans la **production des MTIs** pour assurer le succès du médicament auprès des autorités compétentes

**2** Avec le nombre grandissant de MTIs, les **questions autour de la sécurité** deviennent de **plus en plus prépondérantes**. Les industriels et académiques doivent poursuivre l'exploration des MTIs avec précaution tout en renforçant leur expertise

**3** Enfin, les MTIs ont prouvé leur utilité dans le cadre de maladies rares. Il apparaît important d'étendre leur potentiel à des **applications plus larges** afin de prouver leur efficacité par rapport aux médicaments traditionnels

Par exemple, des développements sont en cours sur les CAR-T pour passer des tumeurs liquides aux solides

### Modèles de remboursement

Implémentation nécessaire de modèles de remboursement et de commercialisation adaptés aux MTIs<sup>(2)(3)</sup>

**1** L'importance d'arriver en premier sur le marché et le caractère singulier curatif des MTIs impliquent également des discussions entre industriels, régulateurs et payeurs pour travailler sur un **modèle de remboursement** (ex : basé sur le résultat du traitement, « authorized generics »)

**2** Il existe un besoin fort de **coordination en interne** pour les industriels afin d'imaginer le modèle de commercialisation des MTIs en lien avec les conditions de remboursement  
**Les fonctions commerciales, légales, industrielles et logistiques doivent se coordonner** en amont pour anticiper les implications en termes de dosage, packaging, distribution des MTIs et suivi de l'efficacité

**3** L'**optimisation** des processus de **production** doivent également permettre d'**améliorer les rendements** et donc de **rationaliser les coûts de production**. Au final ce sont les prix des médicaments qui pourront être réduits

### Designs de protocoles

La population cible des MTIs étant pour l'instant **faible**, il semble nécessaire de travailler avec les régulateurs sur des designs d'essais cliniques innovants<sup>(3)</sup>

**1** La population cible de patients pour les MTIs étant en général faible quelles que soient les indications, il est **complexe de trouver des participants** pour les essais cliniques  
Il apparaît important de dialoguer avec les autorités compétentes pour l'**élaboration et le design de protocoles adaptés** à cette particularité

**2** Cette discussion doit également permettre un **meilleur accès au traitement** pour les patients à l'**international**

**3** L'utilisation des MTIs implique également un **suivi au long cours** de leurs effets. Ainsi les données doivent être récoltées sur le long terme. La **standardisation des données** et la **prolifération d'outils permettant de les recueillir** doivent aider à répondre à ce besoin

Note : <sup>1</sup> Recherche clinique.

Sources : <sup>(1)</sup> BCG, The Changing Landscape for Cell and Gene Therapy, 2021 ; <sup>(2)</sup> BCG, From Lab to Marketplace, Succeeding With Gene Therapy, 2019 ; <sup>(3)</sup> McKinsey, Gene therapy coming of age: Opportunities and challenges to getting ahead, 2019 ; IQVIA.

# En Europe comme aux Etats-Unis un cadre réglementaire existe mais n'est pas encore optimal pour le développement des MTIs



## 6 Médicaments de thérapie innovante – Evolutions réglementaires

Malgré des réglementations différentes, l'évaluation et l'autorisation d'une demande d'essai clinique est assez similaire entre les différents pays, passant généralement par une évaluation scientifique par les agences de santé nationales et une évaluation éthique par un comité institutionnel ou gouvernemental<sup>(4)</sup>

### Les régulateurs ont encouragé les essais cliniques pour les MTIs...

En Europe, la Commission Européenne a lancé des initiatives pour combler l'absence de cadre réglementaire<sup>(1)</sup>

- > En réponse aux premières tentatives de systématisation de la production de MTIs, la Commission Européenne a entrepris le travail de définition d'un premier cadre juridique publié en 2007
- > Des recommandations sont émises, elles cadrent l'autorisation et la supervision des MTIs par l'EMA et les autorités compétentes locales
- > Le Comité pour les Thérapies Avancées est également mis en place, il a pour rôle de superviser la classification des médicaments en MTI et partage aussi des recommandations scientifiques
- > Néanmoins, les états membres ne sont pas obligés de respecter ces recommandations, ainsi chacun peut appliquer un cadre juridique qui lui est propre
- > La réglementation européenne permet d'avoir des exceptions, notamment pour les hôpitaux : un MTI peut-être administré sans autorisation nationale dans certaines conditions
- > En France, l'ANSM a étendu le périmètre d'application des essais cliniques « fast track » aux MTIs. Il existe également des exemptions hospitalières : MTI-PP (MTI Préparé Ponctuellement)

La FDA souhaite encourager les acteurs du marché<sup>(2)</sup>

- > La FDA a déclaré vouloir récompenser les laboratoires qui investissent dans les maladies rares, avec un pool de patients restreint, en diminuant les barrières réglementaires
- > A cet effet, elle travaille avec le NIH (National Institutes of Health) pour ré-évaluer le cadre juridique
- > Ainsi, la plupart des thérapies géniques ont eu un accès au marché accéléré au travers des désignations « breakthrough » ou « regenerative medicine advanced therapy », démarche encouragée par la FDA<sup>(4)</sup>

### ... mais il reste des pistes d'améliorations et contraintes

En Europe, des pays soumis à une réglementation commune peuvent néanmoins rendre des décisions différentes sur un même dossier<sup>(3)</sup>

- > Les critères d'autorisation de chaque pays ne sont pas forcément les mêmes et les laboratoires doivent jongler entre les exigences des différents pays européens avec des délais d'évaluation et d'autorisation allant du simple au triple selon les pays<sup>(3)</sup>
- > Des pays comme l'Allemagne ou l'Italie ont ainsi autorisé des MTIs au niveau national, ce qui n'a pas été le cas de la Grande-Bretagne par exemple<sup>(3)</sup>

Aux Etats-Unis, les standards réglementaires sont aussi relativement stricts<sup>(2)</sup>

- > En 2020, six MTIs ont dû retarder leur planning de développement après que la FDA a demandé davantage d'informations sur les procédés de production utilisés
- > Ainsi, l'un de ces programmes a été retardé de 4/6 mois suite à la demande de transmission de données complémentaires

### Une évolution stable des approbations de MTIs depuis 2015



10 MTIs

Ayant une approbation en Europe en 2020, 5 autres MTIs ont eu une approbation ensuite retirée<sup>(5)</sup>

38 thérapies

Ayant été désignées MTIs depuis 2019<sup>(6)</sup>



14 MTIs

Ayant une approbation aux USA en 2020<sup>(5)</sup>

Sources : <sup>(1)</sup> Journal of Clinical Medicine research, Advanced Therapy Medicinal Products Challenges and Perspectives in Regenerative Medicine, 2020 ; <sup>(2)</sup> BCG, The Changing Landscape for Cell and Gene Therapy, 2021 ; <sup>(3)</sup> Journal of Market Access Health Policy, Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval or clinical application via hospital exemption, 2019 ; <sup>(4)</sup> Scott Gottlieb, "Remarks to the alliance for Regenerative Medicine's annual board meeting", Food and Drug Administration, 2018 ; <sup>(5)</sup> Shada Warreth, The Regulatory Landscape for ATMPs in the EU and US: a Comparison, 2020 ; <sup>(6)</sup> EMA, Scientific recommendations on classification of advanced therapy medicinal products, 2021 ; IQVIA.



# Biomarqueurs

L'utilisation des biomarqueurs avec les médicaments a été relancée par les progrès en protéomique et génomique

## Définition

1

Un biomarqueur est une caractéristique objectivement mesurable et évaluable comme indicateur d'un processus biologique physiologique, pathologique, ou d'une réponse pharmacologique

Avec l'arrivée des thérapies ciblées et de nouveaux tests de dépistage, diagnostic suivi et pronostique, le développement des biomarqueurs participe au virage vers une médecine plus efficace, dite personnalisée

Ils sont utilisés à toutes les étapes du développement du médicament, pour la sélection des patients et le suivi de leur sécurité, pour la mesure de l'efficacité et de la performance des essais cliniques

## Rationnel du développement

2

- > Apparition de nouvelles connaissances en protéomique et génomique
- > Forte pression économique liée au taux de médicaments candidats qui n'atteignent pas le marché et les montants investis liés
- > Développement de la médecine personnalisée

## Adaptations nécessaires

5

1

### Analyses

Mise en place de systèmes informatiques pour la gestion et l'analyse des données générées

2

### Sécurité

Assurer la protection des données médicales personnelles liées à l'utilisation des biomarqueurs

## Apports pour les parties prenantes

3

**Patient**

- > Amélioration de la sécurité des essais cliniques
- > Promotion d'essais plus éthiques : identification des patients pour lesquels le traitement n'aura pas d'effet dans la phase de recrutement

**Promoteur**

- > Augmentation de la probabilité d'enregistrement des médicaments candidats avec un biomarqueur
- > Obtentions de résultats intermédiaires rapides sans avoir besoin des résultats finaux
- > Réduction de la durée des essais cliniques : identification des populations cibles clés de patients, exclusion de patients à risque

## Evolutions réglementaires

- > Peu d'évolutions récentes sur le contexte réglementaire autour des biomarqueurs
- > La définition des biomarqueurs est partagée internationalement (ANSM, NIH, FDA, etc.) depuis plusieurs années. De prime abord, ils sont différenciés des critères d'évaluation de substitution d'une étude clinique qui nécessitent de prouver une prédiction ou corrélation avec le bénéfice clinique espéré. Des biomarqueurs peuvent être utilisés comme critère d'évaluation de substitution lorsque cette corrélation est prouvée

## Limites

4

1

Accès aux pools de patients difficile s'ils ne vont pas dans des centres de recherche académiques / spécialisés

2

Complexification du design des essais cliniques impliquant des biomarqueurs

3

Utilisation des biomarqueurs donne lieu à des essais coûteux sans garantie de remboursement

4

Efforts importants dans les programmes de découverte et de validation sont nécessaires

5

Données liées aux biomarqueurs non homogènes : noms utilisés différents, non reporting des tous les biomarqueurs évalués

6

Adoption

## Développement



7

Importance



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

# Les biomarqueurs sont utilisés depuis longtemps mais leur développement a été favorisé par le contexte actuel



## 1 2 Biomarqueurs – Définition et rationnel de développement

### Les biomarqueurs ne sont pas nouveaux dans le paysage médical

#### La FDA et le NIH proposent une définition standard des biomarqueurs

Un biomarqueur est « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique »<sup>(1)</sup>

Cela introduit deux notions importantes<sup>(2)</sup> :

- > Un biomarqueur doit être mesuré avec fiabilité et précision
- > Un biomarqueur peut retranscrire une information potentiellement indirecte permettant d'identifier un état pathologique, physiologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse à un traitement

Comme le rappelle l'ANSM, le concept de biomarqueur n'est pas nouveau et remonte à la glycémie, qui est un biomarqueur reconnu dans le diabète<sup>(2)</sup>

Les biomarqueurs sont maintenant utilisés sur tout le cycle de développement d'un médicament y compris pour les essais cliniques à des fins de recrutement de patients par exemple<sup>(3)</sup>



Les biomarqueurs permettent le développement de médicaments qui peuvent être des **game changers** pour le patient (Expert CHU)



### Rationnel de développement



#### Protéomique et génomique

- > Les progrès scientifiques en **protéomique** et **génomique** ont permis d'ouvrir un éventail plus **large** à l'utilisation des biomarqueurs dans les essais cliniques<sup>(4)(6)</sup>
- > La montée en **compétence technique** et la **réduction des coûts** qui y sont liées ont ouvert des perspectives sur l'utilisation répandue des biomarqueurs<sup>(5)</sup>



#### Pressions économiques

- > Les **coûts de développement des produits** sont importants et couplés au **taux d'échec moyen des différentes phases cliniques** les conséquences sont considérables pour les laboratoires pharmaceutiques<sup>(7)</sup>
- > Les biomarqueurs aident à mieux **sélectionner les molécules thérapeutiques** ou patients pour les essais cliniques réduisant ainsi le taux d'échec et donc au final les coûts<sup>(8)</sup>



#### Médecine personnalisée

- > Le développement de **nouvelles technologies** / de **bio-banques** dans la génomique et dans la protéomique permettent d'identifier de **nouveaux biomarqueurs**<sup>(5)</sup>
- > Les applications qui leurs sont liées **améliorent la prise en charge des patients** et participent au virage vers une **médecine personnalisée** en permettant d'adapter le traitement à la carte d'identité biologique du patient

# L'utilisation des biomarqueurs dans les essais cliniques ont des impacts bénéfiques pour les promoteurs et patients



## 3 Biomarqueurs – Apports pour les parties prenantes

### Promoteurs



#### De multiples bénéfices pour les promoteurs

L'utilisation des biomarqueurs lors d'un essai clinique permet<sup>(1)</sup> :

- D'améliorer la sécurité des patients
- De limiter les biais
- D'accélérer l'essai
- D'obtenir des données en cours d'essai sans attendre les résultats finaux<sup>(3)</sup>



#### Globalement l'utilisation de biomarqueurs influencerait le résultat de l'essai

Avec biomarqueur, la probabilité d'enregistrement du médicament est de 25,9% contre 8,4% sans<sup>(2)</sup>

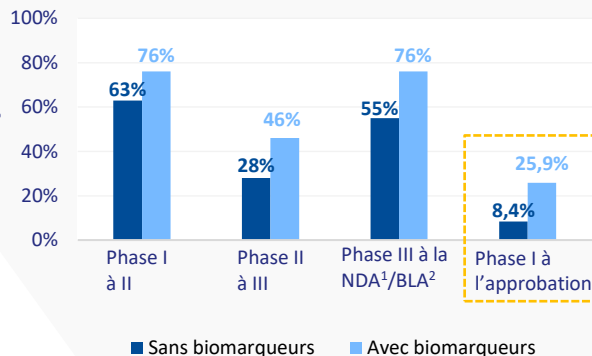


#### Une meilleure gestion des populations patients

Les biomarqueurs permettent d'accompagner les décisions d'inclusion / exclusion des patients et d'éviter d'inclure des patients à risque pour l'essai clinique<sup>(2)(3)</sup>

Ils permettent également une meilleure gestion des échantillons de patients<sup>(2)</sup>

Une probabilité de succès qui augmente en moyenne de 20 points avec un biomarqueur quelle que soit la phase<sup>(5)</sup>



### Patients



#### Amélioration de la sécurité des essais cliniques

Grâce aux biomarqueurs les promoteurs sont capable d'anticiper d'éventuels risques pour un patient et donc de les exclure de l'essai clinique<sup>(2)(3)</sup>



#### Promotion d'essais cliniques plus éthiques

Les promoteurs sont capables d'identifier les patients pour lesquels le traitement n'aura pas d'effet et donc de ne pas les inclure inutilement dans l'essai clinique<sup>(4)</sup>

Notes : <sup>1</sup> New Drug Application ; <sup>2</sup> Biologics License Application.

Sources : <sup>(1)</sup> Applied Clinical Trials, The Future of Clinical Trial Design Looks Bright, 2021 ; <sup>(2)</sup> Mélanie Mellerin, La complexité croissante des études cliniques : Analyse et adaptation des laboratoires pharmaceutiques, 2017 ; <sup>(3)</sup> Nazanin seyed Khoei, New approaches and innovative methodologies in Clinical Research, 2018 ; <sup>(4)</sup> EUPATI, Biomarkers ; <sup>(5)</sup> Clinical Development Success Rates 2006-2015 BIO Industry Analysis ; IQVIA.

# L'accès aux patients et les investissements importants restent des freins au développement de l'utilisation des biomarqueurs



## 4 Biomarqueurs – Limites

### Principales limites à l'utilisation des biomarqueurs

#### Un accès aux patients difficile s'ils ne vont pas dans des centres de recherche académiques / spécialisés<sup>(1)</sup>

- > L'accessibilité des patients est une limite à l'utilisation des biomarqueurs. La plupart des patients ne se rendent pas dans les centres académiques / spécialisés et peuvent être limités dans leurs déplacements
- > De plus, les médecins traitants n'ont pas connaissance des essais cliniques en cours qui incluent des biomarqueurs et pouvant correspondre à un ou plusieurs de leurs patients

#### Complexification du design des essais cliniques impliquant des biomarqueurs

- > Les essais cliniques avec des biomarqueurs sont de plus en plus complexes. Plus de 50% des essais impliquent maintenant deux biomarqueurs ou plus<sup>(2)</sup>
- > Lorsqu'ils sont couplés à des designs adaptatifs, les besoins méthodologiques et statistiques sont d'autant plus importants et complexes<sup>(1)</sup>

#### Efforts importants dans les programmes de découverte et de validation sont nécessaires<sup>(3)(4)</sup>

- > Les biomarqueurs montrent un potentiel pour réduire le coût et la durée des essais cliniques
- > Néanmoins, il reste d'importants investissements à fournir pour la découverte de nouveaux biomarqueurs et leur validation

#### Utilisation des biomarqueurs donne lieu à des essais coûteux sans garantie de remboursement<sup>(1)</sup>

- > Etant donné leur particularité et le fait qu'ils peuvent amener à mettre en place un design innovant pour l'essai clinique, les essais cliniques incluant un biomarqueur sont encore relativement coûteux
- > Il est alors nécessaire de prendre en compte les potentiels gains pour justifier de l'investissement
- > Difficulté de chaînage : un biomarqueur nécessitant d'un test de détection / dosage, nécessite une prise en charge de ce test en plus de la molécule

#### Données liées aux biomarqueurs pas assez homogènes<sup>(2)</sup>

- > Lors des phases précoces de développement, les noms utilisés pour identifier les biomarqueurs dans les études ne sont pas toujours les mêmes, et certaines données liées à des biomarqueurs ne sont pas forcément reliées





# Il paraît nécessaire de mettre en place un socle technologique fort pour répondre aux ambitions du marché et besoins réglementaires

## 5 6 Biomarqueurs – Adaptations nécessaires et évolutions réglementaires

### Adaptations nécessaires

#### Analyses

##### Mise en place de systèmes informatiques pour la gestion et l'analyse des données générées<sup>(1)</sup>



Pour utiliser un biomarqueur dans le cadre d'un essai clinique, il est nécessaire de valider sa précision, sa fiabilité, sa spécificité et sa sensibilité

Pour se faire il est essentiel de disposer d'une architecture IT suffisante pour gérer et analyser les données générées

#### Sécurité

##### Assurer la protection des données médicales personnelles liées à l'utilisation des biomarqueurs<sup>(1)</sup>



Les données générées doivent être correctement liées avec les patients. Cela implique d'apporter une attention particulière à la protection des données et à leur utilisation dans le cadre juridique défini localement

### Evolution réglementaires

#### En Europe, l'EMA, via le CHMP<sup>1(2)</sup> :

- > Peut publier un avis sur l'acceptabilité d'une utilisation ou méthode, au sens large, dans le cadre de la recherche et développement et en se basant sur les données soumises à l'agence
- > Les méthodes prises en compte incluent l'utilisation d'un nouveau biomarqueur

#### Aux Etats-Unis, la FDA via le 21<sup>st</sup> Century Cures Act :

- > Apporte un encadrement de la qualification des biomarqueurs<sup>(3)</sup>
- > En 2018, la FDA lance le « Biomarker Qualification Program » (BQP) en complément et décrit ainsi un process en trois étapes pour la soumission d'une qualification d'un nouveau biomarqueur par les industriels<sup>(4)</sup>

#### En France, l'ANSM et la HAS considèrent un biomarqueur comme une entité biologique<sup>(5)</sup> :

- > Il n'a donc pas de statut réglementaire
- > En revanche, l'outil utilisé pour identifier et/ou doser le biomarqueur a un statut réglementaire soit de dispositif médical, soit de médicament

Note : <sup>1</sup> Comité des médicaments à usage humain.

Sources : <sup>(1)</sup> EUPATI, Biomarkers ; <sup>(2)</sup> EMA, Qualification of novel methodologies for medicine development ; <sup>(3)</sup> FDA, About Biomarkers and Qualification ; <sup>(4)</sup> FDA, Qualifying a Biomarker through the Biomarker Qualification Program, 2018 ; <sup>(5)</sup> ANSM, Biomarqueurs - Cadre réglementaire et Rôle de l'ANSM ; IQVIA.



# Médicaments associés à un Dispositif Médical (DM) et service

Une couche numérique vient s'adosser aux médicaments et dispositifs médicaux pour délivrer des services additionnels

## Définition

1

C'est la fusion entre le médicament / la thérapie avec le dispositif médical permettant de l'injecter / l'administrer et ce qui permet de mesurer l'efficacité du traitement et son évolution dans le temps

Ils permettent d'offrir des services et informations aux patients, mais aussi un support technique aux investigateurs

Les dernières avancées montrent que certaines innovations numériques peuvent aller jusqu'à la prévention, gestion et au traitement de troubles médicaux, on parlera alors de « Digital therapeutics »

## Rationnel du développement

2

- > Maturité technologique (Internet of Things - IoT, démocratisation du smartphone, etc.)
- > Patients de plus en plus connectés
- > Echecs thérapeutiques de médicaments à l'efficacité prouvée dus à des problèmes d'observance de traitement
- > Essor des essais cliniques centrés patient

## Adaptations nécessaires

5

- 1 Collaboratif**  
Développer un modèle collaboratif de partenariats au sein de l'écosystème pour délivrer des produits et services intégrés
- 2 Parcours de santé, parcours de vie**  
Prendre en compte la prise en charge du patient dans sa globalité et dans son contexte familial et professionnel
- 3 Modèle économique**  
Définir un modèle d'intégration économique médicament – dispositif – service numérique intégré

## Apports pour les parties prenantes

3



Patient

- > Meilleure prise en charge des patients
- > Individualisation de l'expérience du patient dans son parcours de santé
- > Implication directe du patient dans sa prise en charge qui peut en devenir l'acteur



Investigateur

- > Suivi facilité des patients
- > Accès à des données permettant une prise de décision plus éclairée vis-à-vis du traitement du patient



Promoteur

- > Amélioration de l'observance et de l'adhérence aux traitements
- > Meilleure compréhension de l'expérience des patients vis-à-vis de leur pathologie
- > Production de données de vie réelle

## Evolutions réglementaires

- > Aujourd'hui la prise en charge réglementaire des médicaments, dispositifs médicaux et logiciels se fait séparément par les autorités de santé
- > Avec la Pré-certification « Digital Health Software » la FDA a pris le parti de porter son attention sur la société qui développe la solution elle-même. En 2020, elle a lancé le centre d'excellence Digital Health pour supporter et accélérer le développement des technologies de santé
- > En Europe, la régulation (EU Medical Device Regulation) implémentée en 2021 complexifie l'accès au marché. Des résultats sur la sécurité, efficacité et performance des technologies sont demandés pour obtenir le marquage CE

## Limites et freins

4



Difficulté à développer des solutions à l'échelle industrielle et de manière systématique



Structuration interne en cours des industriels pour accompagner les métiers dans la transition vers des solutions intégrées



Besoin d'acquérir de nouvelles compétences autour du design et gestion de logiciels, ou de créer des partenariats avec des spécialistes



Conditions d'accès au marché des combinaisons de médicaments, DM et services numériques, mal définies



Différents modèles économiques testés (patients, fournisseurs, couverture en fonction des bénéficiaires, etc.) sans uniformisation

Limites

Freins

6

## Développement

Adoption



Importance



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

7

# La fusion médicaments - DM - service s'appuie sur la maturité numérique des patients et des fournisseurs de technologies



## 1 2 Médicaments associés à un DM et service – Définition et rationnel de développement

### Les médicaments service, un triptyque médicament - DM - logiciel

La combinaison d'une thérapie avec un dispositif médical et un service va plus loin que la combinaison « classique » entre médicament et dispositif médical seuls

Dans ce rapport, seuls les services permis grâce au développement et déploiement de solutions numériques (ex : application, plateforme, logiciel) sont analysés

Ainsi, l'analyse se focalise sur<sup>(1)(2)</sup> :

- > Les « médicaments services » qui sont une fusion entre un médicament, un dispositif médical et une solution numérique, et permettent de réguler et suivre l'utilisation des médicaments

Exemple du pancréas artificiel<sup>(3)</sup>, les patients atteints de diabète peuvent avoir accès à une solution triple :

- > Un terminal de contrôle de la pompe à insuline : il contrôle la pompe et transmet les données à un diabétologue
- > La pompe à insuline : elle est contrôlée à distance et contient la partie « médicament »
- > Un capteur de glucose : il transmet les doses à injecter au terminal en fonction du niveau de glucose

Similaires aux « médicaments services » il existe :

- > Les thérapies digitales / thérapies numériques (DTx) qui, au travers de leur logiciel, permettent de prévenir, gérer ou traiter une condition médicale. Ils suivent un parcours réglementaire similaire aux dispositifs médicaux

Exemple de <sup>TM</sup>moovcare<sup>(4)</sup> : une application web qui permet de suivre de potentielles rechutes chez les patients atteints de cancer du poumon grâce à un questionnaire en ligne

### Rationnel de développement



#### Maturité technologique

- > Le marché de l'internet de objets (IoT), porté par une technologie mature, est en expansion et devrait atteindre 188 Mds\$ en 2024 pour la seule industrie pharmaceutique<sup>(5)</sup>



#### Observance

- > L'observance est un enjeu majeur pour l'industrie pharmaceutique. On estime que près de 50% des traitements prescrits sont mal suivis<sup>(3)(6)</sup>
- > Pour les laboratoires c'est un enjeu de santé pour lequel l'apport de services au-delà du médicament peut aider en simplifiant les activités du patient<sup>(6)</sup>



#### Patients connectés

- > La démocratisation des smartphones, montres et autres balances connectées, acculture les patients aux technologies de l'internet des objets et les rend connectés en quasi-permanence<sup>(5)</sup>



#### Centricité patient

- > Volonté de réduire le fardeau du patient et d'améliorer son parcours de santé<sup>(7)</sup>

# Les médicaments services bénéficient à toutes les parties prenantes et permettent d'améliorer la santé générale au travers de l'observance



## 3 Médicaments associés à un DM et service – Apports pour les parties prenantes

### Patients



#### Meilleure prise en charge des patients<sup>(1)</sup>

Les médicaments services réduisent le fardeau supporté par les patients dans le cadre des essais cliniques en les libérant de tâches ou contraintes liées à leur parcours de santé. Ils fournissent rappels, automatisation de transfert de données et contenus pédagogiques.



#### Individualisation de l'expérience patient dans son parcours de santé<sup>(2)</sup>

Les médicaments services offrent la possibilité d'individualiser la relation avec le patient et de personnaliser son accompagnement en fonction de ses besoins propres. L'éducation des patients sur leur pathologie permet également de réduire les craintes et d'améliorer de manière globale son expérience.

### Investigateurs



#### Suivi facilité des patients<sup>(1)(2)</sup>

Les investigateurs ont potentiellement accès aux données du patient en temps-réel ou au minimum à distance. Cela participe à l'émancipation du Remote Monitoring et permet de faciliter les tâches du médecin et du patient.



#### Aide à la prise de décision<sup>(2)</sup>

En plus de faciliter le suivi des patients, l'accès à des données permet une prise de décision plus éclairée vis-à-vis du traitement du patient. L'investigateur a alors un pool de données disponibles qui pourront l'aider à juger de la meilleure solution possible pour le patient et les cas similaires qu'il sera amené à traiter. Ces données sont parfois complémentaires à ce qui est usuellement partagé par les patients.

### Promoteurs



#### Amélioration de l'observance et de l'adhérence aux traitements<sup>(1)(2)</sup>

Amélioration de l'adhérence et de l'observance grâce aux services proposés, qui permettent d'améliorer la santé générale des patients et de générer des revenus (par la vente d'un plus gros volume de médicaments).



#### Meilleure compréhension de l'expérience des patients<sup>(2)</sup>

Les médicaments services permettent d'aller au-delà de la seule thérapie et de mieux comprendre l'expérience vécue par le patient vis-à-vis de sa pathologie et de son parcours de santé.



#### Production de données de vie réelle<sup>(2)(3)</sup>

Au travers des objets connectés et logiciels utilisés par les patients, le promoteur peut collecter des données de vie réelle et les réutiliser pour améliorer les services fournis.

# L'apparition des médicaments services reste récente et les industriels du marché comme les régulateurs doivent s'adapter à ce nouveau contexte



## 4 Médicaments associés à un DM et service – Limites et freins

### Principales limites à l'utilisation des médicaments services

#### D'un point de vue externe, difficulté à développer des solutions à l'échelle industrielle et de manière systématique<sup>(1)</sup>

- > Les laboratoires pharmaceutiques ont déjà commencé à expérimenter des essais cliniques et des solutions impliquant des médicaments services
- > Néanmoins il reste complexe de systématiser cette approche et elle reste dépendante de partenariats externes (ex : Novartis & smartpatient, Roche & NuvoAir)
- > C'est d'autant plus vrai dans le cas des thérapies digitales / numériques

#### Structuration interne en cours des industriels pour accompagner les métiers dans la transition vers des solutions intégrées<sup>(1)</sup>

- > Les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas encore équipés ni organisés pour déployer des essais cliniques avec des médicaments services de manière récurrente
- > Ils font face à une question d'externalisation ou internalisation des compétences et *capabilities*
- > Plusieurs profitent de partenariats stratégiques avec des acteurs technologiques pour se doter de compétences et savoir-faire opérationnels (process, etc.) en interne

### Principaux freins à l'utilisation des médicaments services

#### Besoin d'acquérir de nouvelles compétences autour du design et gestion de logiciels, ou de créer des partenariats avec des spécialistes<sup>(1)</sup>

- > Le développement de médicaments services ou de thérapies digitales / numériques requiert des compétences qui ne sont pas propres à l'industrie pharmaceutique
- > Même en sous-traitant des activités, l'utilisation de ces nouveaux types de médicaments nécessitent d'avoir en interne des compétences techniques (développement de logiciels, IA, cloud computing, etc.)

#### Les conditions d'accès au marché des combinaisons de médicaments, DM et services numériques restent mal définies<sup>(2)</sup>

- > Aujourd'hui les 3 parties des médicaments services sont considérées séparément d'un point de vue réglementaire et il n'existe pas de cadre permettant d'appréhender le tout

#### Différents modèles économiques sont testés (patients, fournisseurs, couverture en fonction des bénéfices, etc.) sans uniformisation<sup>(1)(2)</sup>

- > Le modèle économique pour les thérapies digitales / numériques est moins clair que celui des médicaments services
- > Souvent, la partie service des médicaments services est proposée gratuitement aux patients par les industriels qui considèrent l'amélioration de l'observance comme un retour sur investissement
- > Pour les thérapies digitales, différents modèles sont testés (direct-to-patient, direct-to-provider, couverture totale par les assurances, etc.). Aujourd'hui aucun modèle ne se dégage comme étant le standard du marché

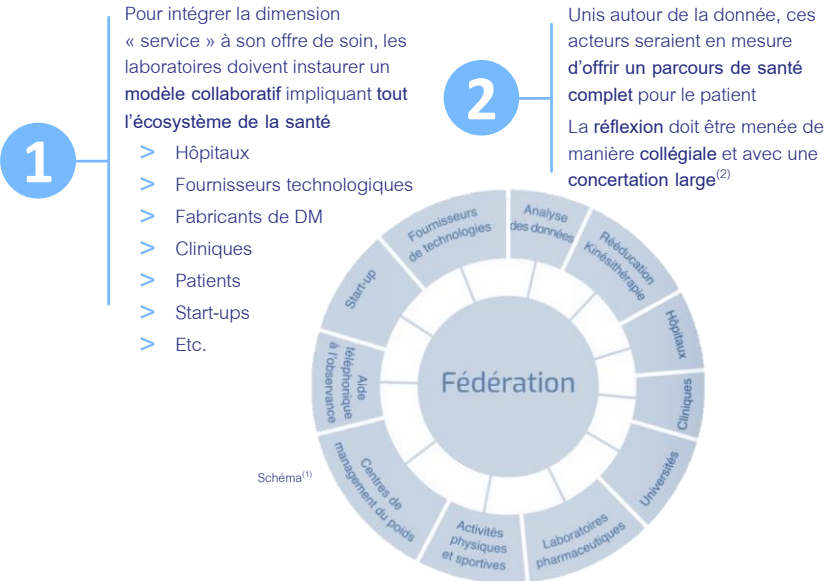
# La collaboration au sein de l'écosystème est clé pour définir les règles permettant de faire prospérer les médicaments services



## 5 Médicaments associés à un DM et service – Adaptations nécessaires

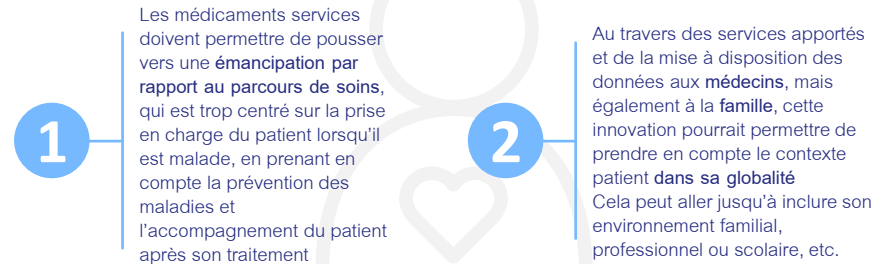
### Collaboration

Développer un modèle collaboratif entre les laboratoires pharmaceutiques et les autres acteurs du marché pour la prise en charge des différentes pathologies<sup>(1)</sup>



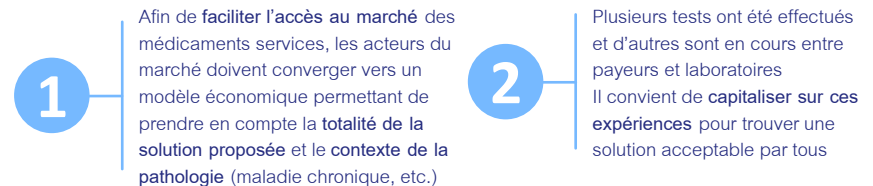
### Parcours de santé et de vie

Prendre en compte la prise en charge du patient dans sa globalité et dans son contexte familial et professionnel<sup>(1)</sup>



### Modèle économique

Définir un modèle d'intégration économique médicament - dispositif - service numérique intégré<sup>(3)(4)</sup>



# La prise en charge des médicaments services est beaucoup plus accompagnée aux Etats-Unis qu'en Europe



## 6 Médicaments associés à un DM et service – Evolutions réglementaires

### En Europe, une nouvelle réglementation risque de complexifier l'accès au marché de certains produits



En Europe, les logiciels / applications adossés aux médicaments et dispositifs médicaux sont considérés comme des dispositifs médicaux en eux-mêmes<sup>(2)</sup>

- > Ainsi ils doivent obtenir le marquage CE afin d'espérer obtenir l'accès au marché
- > Cette certification se fait via la « EU Medical Device Regulation »
- > En 2021, une nouvelle réglementation est instaurée après avoir été validée en 2017
- > En France, la HAS a mené des travaux sur la classification des solutions de e-santé en fonction de leur finalité d'usage, leur capacité à apporter une réponse personnalisée et leur autonomie<sup>(3)</sup>

### Les règles changent autour des dispositifs médicaux et du marquage CE<sup>(2)</sup>

- > Concrètement, les produits qui étaient auparavant classés IIa et IIb ne nécessitaient pas forcément la mise en place d'un essai clinique pour accéder au marché
- > Avec la nouvelle réglementation, des mesures de performance, sécurité et efficacité sont demandées pour toutes les classes de dispositifs médicaux à l'exception de la classe I
- > Ces mesures sont obligatoires pour obtenir le marquage CE
- > Elles n'impliquent pas la partie logicielle / applicative des médicaments services mais impactent les thérapies digitales

### Aux Etats-Unis, la FDA ne se focalise pas sur la solution



A la suite de plusieurs itérations, la FDA a abouti à un modèle de Pré-Certification<sup>(1)(2)</sup>

- > En 2016, la FDA publie le Cures Act qui ouvre la porte à la dénomination de « Breakthrough Device »
- > En 2017, elle annonce le Digital Health Innovation Action Plan qui inclut un travail sur les médicaments services. Cela a débouché par la mise en place de la Pré-Certification « Digital Health Software »
- > C'est également en 2017 que la FDA donne accès au marché à Abilify MyCite, première pilule connectée
- > En 2019, la FDA lance des pilotes pour évaluer la faisabilité de cette Pre-Certification
- > En 2020, elle met en place un centre d'excellence le « Digital Health Centre of Excellence » afin d'offrir une expertise de manière centralisée
- > En 2021, le centre d'excellence publie un premier plan d'action sur l'intelligence artificielle et le machine learning

### La Pré-Certification se focalise sur la société fournissant la technologie<sup>(1)(2)</sup>

- > La Pré-Certification est pensée pour évaluer le fournisseur de la solution numérique avant la solution elle-même afin de lui offrir un cadre réglementaire allégé
- > Pour la certification, le fournisseur doit d'abord démontrer une culture de la qualité et de l'excellence opérationnelle puis montrer une attention particulière à l'efficacité et sécurité de la solution proposée



# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

**ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES**

Les nouvelles technologies de santé

**Les nouvelles méthodologies**

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

RECOMMANDATIONS

ANNEXES



# Données de vie réelle

La conjoncture actuelle permet d'entrevoir une potentielle facilitation de l'utilisation des données de vie réelle dans les essais cliniques de demain



1

## Définition

Les données de vie réelle décrivent l'usage d'un traitement dans un environnement non contrôlé de la vie quotidienne du patient tout au long du parcours de soin

Leur analyse lors ou en complément d'essais cliniques permet de prouver de potentiels bénéfices ou risques liés à des produits médicaux

Elles peuvent être utilisées de différentes manières, couplées à d'autres technologies (IA) et des analyses statistiques innovantes

## Rationnel du développement

- > Personnalisation des essais cliniques et développement de la médecine de spécialité avec un recrutement de plus en plus spécifique
- > Peur croissante du risque et besoin d'évaluer l'efficacité & les risques en vie réelle
- > Progrès technologiques autour de l'accès, la collecte et la protection de données RWE
- > Evolutions technologiques autour de l'intelligence artificielle
- > Coût toujours plus élevé des essais

## Adaptations nécessaires

- 1** **Collaboration**  
Collaboration entre les parties prenantes pour promouvoir des standards
- 2** **Registres**  
Travail nécessaire sur les registres de données
- 3** **Montée en compétence**  
Montée en compétences autour des métiers de la donnée et des nouvelles méthodologies (statistiques)

2

## Apports pour les parties prenantes

- > Réduction de la durée des essais
- > Réduction du coût des essais
- > Anticipation de la disponibilité de patients à inclure dans les essais cliniques
- > Facilitation de la sélection des sites impliqués dans les essais
- > Augmentation des chances d'approbation des essais cliniques au travers de prédictions



Promoteur

3

## Limites et freins

- 1** Difficultés à réduire le bruit lié à la profusion de données pour l'analyse
- 2** Limites dans la nature des essais favorisant l'utilisation de données en vie réelle
- 3** Augmentation du niveau des assurances à fournir aux Autorités de Santé
- 4** Acculturation nécessaire aux évolutions liées aux données de vie réelle
- 5** Fracture numérique entre les différentes parties prenantes

4

## Evolutions réglementaires

- > En 2016, les Etats-Unis ont approuvé le 21st Century Cures Act offrant un nouveau cadre réglementaire pour les données de vie réelle et noué des partenariats stratégiques sur l'utilisation des RWE (Flatiron)
- > Le Royaume-Uni a mis en place le projet RECOVERY pendant la COVID-19. Il permet de lier les données de vie réelle à la plateforme du NHS DigiTrials pour accélérer l'accès aux résultats des essais liés à la pandémie
- > L'EMA lance une consultation pour délivrer des formations au Big Data à ses équipes impliquées dans l'analyse et l'interprétation des designs d'étude

6

Adoption

## Développement



7

Importance



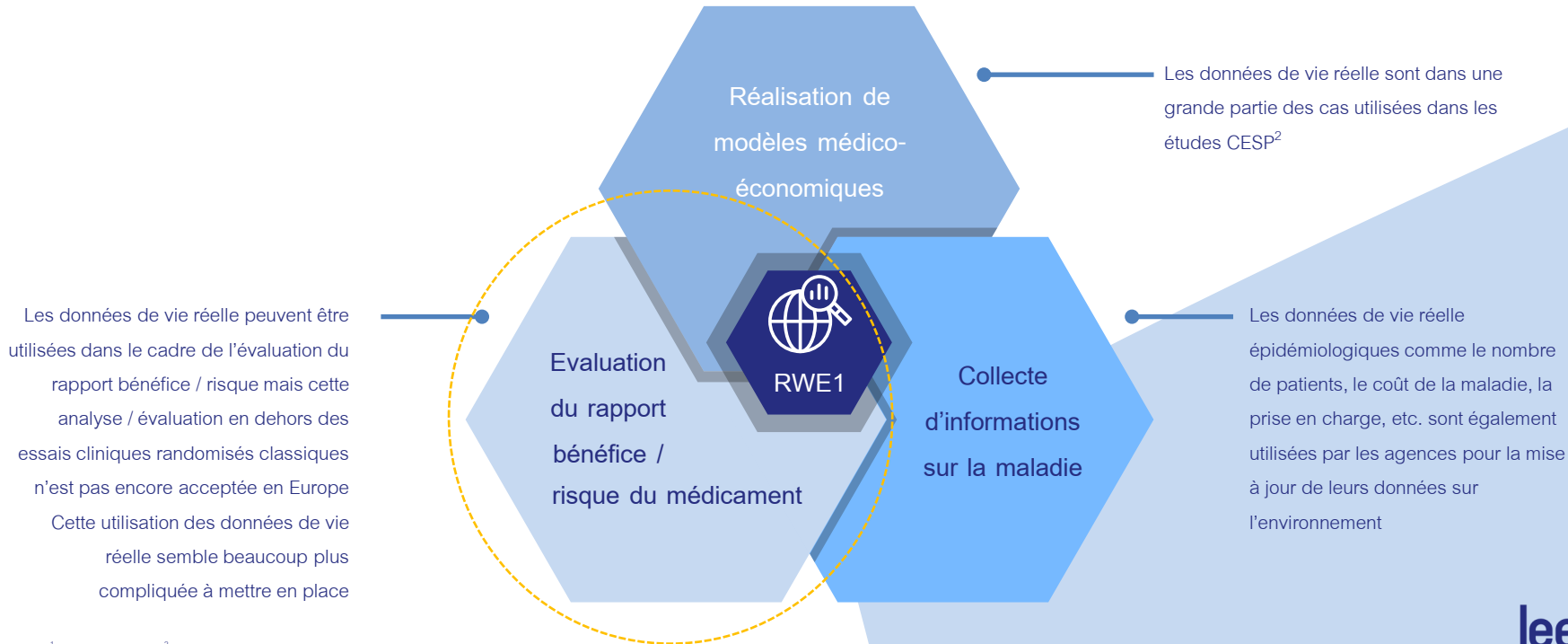
Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

# Les données de vie réelle peuvent être utilisées pour trois principales finalités



## 1 Données de vie réelle – Définition

### Dans quel cadre utiliser les données de vie réelle ?<sup>(1)</sup>



Notes : <sup>1</sup> Real world evidence ; <sup>2</sup> Comité économique des produits de santé.  
Sources : <sup>(1)</sup> Entretien expert laboratoire pharmaceutique ; IQVIA.

# L'utilisation de données de vie réelle permet de conduire de nouveaux types d'essais, lorsqu'elle est complétée par l'utilisation d'intelligence artificielle

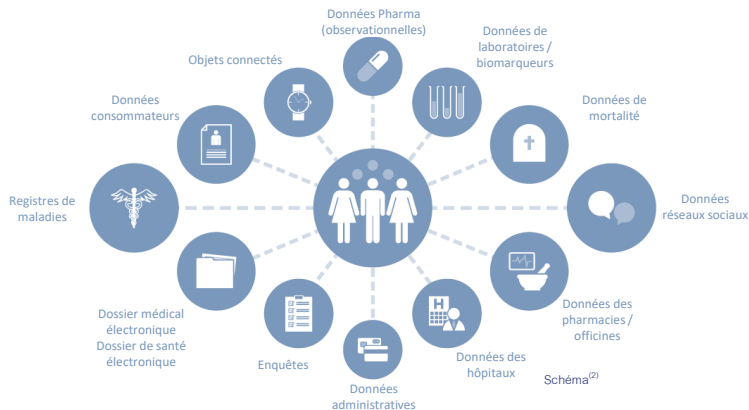


## 1 Données de vie réelle – Définition et rationnel du développement

### Définition des données de vie réelle

La démocratisation des technologies de l'internet des objets et la numérisation des données cliniques et documents de santé permettent l'abondance de données de vie réelle

- > Les données de vie réelle décrivent l'usage d'un traitement dans un environnement non contrôlé de la vie quotidienne du patient tout au long du parcours de soin<sup>(1)</sup>
- > Elles regroupent les données cliniques issues du dossier médical, les informations de nature administrative (traitements et actes pris en charge par le système de santé) et les données issues d'objets connectés ou collectées sur internet<sup>(1)</sup>



### Opportunités d'exploitation des données de vie réelle

L'utilisation des données en vie réelle prend plusieurs formes dans le cadre des essais cliniques



Designs adaptatifs

Permettent d'anticiper la modification d'un essai clinique en fonction de résultats statistiques intermédiaires sans impacter la validité de l'étude en elle-même<sup>(3)</sup>



Modélisation et simulation in silico

Permettent de planifier les essais et leur design en explorant et quantifiant les risques avant même le début de l'essai<sup>(4)</sup>  
Cela permet d'éviter des essais cliniques dont le succès est peu probable<sup>(5)</sup>



Bras virtuels

Consistent en l'utilisation de données de vie réelles comme bras comparateur d'une étude

Ces utilisations sont permises et facilitées par la mise en place de capacités en termes d'intelligence artificielle et de machine learning

- > Une utilisation étendue de l'intelligence artificielle est nécessaire aux succès de l'utilisation de la donnée de vie réelle dans les essais cliniques
- > Elle permet d'absorber la quantité d'informations collectées et d'en extraire la substance<sup>(6)</sup>

Le **Federated Learning** ou **apprentissage fédéré** est une technique permettant de créer un modèle d'apprentissage algorithmique commun sans partage de données. Dans la santé, il peut être utilisé dans le cadre de collaborations multi-institutionnelles et permet de répondre à certains problèmes de protection des données<sup>(7)</sup>



# Les données de vie réelle deviennent une priorité pour les laboratoires pharmaceutiques et répondent à de multiples besoins

## 2 Données de vie réelle – Rationnel du développement

### Enjeux des données de vie réelle

Les données de vie réelle deviennent un enjeu stratégique pour les acteurs du marché

- > Selon Deloitte, une étude auprès de plusieurs leaders de 17 entreprises pharmaceutiques présente les résultats suivants<sup>(1)</sup> :

**70%** des participants

considèrent que les données de vie réelle seront très importantes pour les laboratoires pharmaceutiques d'ici 2022

**80%** des laboratoires

ont lancé des partenariats stratégiques dans le cadre du recueil et de l'utilisation des données de vie réelle

**50%** des laboratoires

prétendent avoir développé une *capability* mature pour l'utilisation de données de vie réelle

Presque **tous** les participants

s'attendent à augmenter leurs investissements dans l'acquisition de talents, technologies et partenariats externes pour renforcer leurs capacités autour des données de vie réelle

### Besoins face aux données de vie réelle<sup>(2)</sup>

Les données de vie réelle sont considérées pour faire face à des besoins du secteur de la santé :



**Utilisation**

Besoin de décrire les réelles conditions d'utilisation du soin



**Efficacité et risque**

Besoin de mesurer l'efficacité et les risques liés l'utilisation du produit de santé en condition réelle d'utilisation



**Scores**

Besoin d'estimer les scores d'utilité en vie réelle



**Consommation**

Besoin de mesurer la consommation de ressources en vie réelle



**Impact**

Besoin de mesurer l'impact organisationnel du produit de santé

# L'utilisation des données de vie réelle démontre une utilité pour tous les acteurs de la recherche clinique...



## 3 Données de vie réelle – Apport pour les parties prenantes

### Promoteurs



#### L'industrie pharmaceutique utilise déjà beaucoup de données de vie réelle

Elles ont des apports sur tout le cycle de vie du médicament, et au niveau des essais cliniques<sup>(1)</sup> :

- > Elles permettent d'optimiser le design du protocole et de l'essai en tant que tel
- > Elles permettent d'évaluer la faisabilité d'un essai en fonction des données géographiques, de la maladie concernée, etc.
- > Elles facilitent également le recrutement de patients et aident à résoudre les questions liées à la diversité et inclusion des populations dans l'essai



#### Globalement les données de vie réelles ouvrent la porte à une optimisation des essais cliniques

L'accès au marché est accéléré pour les médicaments grâce aux nouveaux designs d'essais cliniques<sup>(2)(3)</sup>

### Investigateurs



#### Une meilleure délivrance des soins

- > Les données de vie réelle permettent aux investigateurs d'avoir une meilleure connaissance des patients qu'ils accompagnent et de leur profil
- > Ils ont accès à leur diagnostic, parcours de soins et potentiellement effets secondaires
- > Ils sont alors en position d'utiliser ces informations dans leurs décisions pour la délivrance de soins<sup>(1)</sup>

### Evaluateurs



#### Une meilleure pertinence l'évaluation

La prise en compte des données collectées en conditions réelles d'utilisation est un enjeu majeur dans l'évaluation des produits de santé. En améliorant leurs recueil, stockage, analyse et transparence, et plus globalement la confiance que l'on peut porter à leur résultat, la HAS a la conviction que la pertinence de l'évaluation des produits de santé au service des patients ne sera que renforcée<sup>(4)</sup>

### Patients



#### Une meilleure prise en compte des attentes réelles des patients

Pour les patients, l'intérêt d'un produit de santé ne réside pas uniquement dans l'amélioration clinique ou biologique de la maladie et va au-delà du simple ressenti des symptômes. Les dimensions pertinentes pour les patients ont longtemps été regroupées sous le terme générique de « qualité de vie liée à la santé ». D'autres mesures peuvent être pertinentes pour les patients comme la satisfaction vis-à-vis des soins, l'impotence fonctionnelle ou l'observance thérapeutique



#### Une avancée vers la médecine personnalisée

En tant qu'acteur majeur de leur propre santé, les patients bénéficient d'une plus grande ouverture et disponibilité des données. Cela marque une avancée vers la médecine dite « personnalisée » en permettant aux patients d'être maîtres de leurs données et de pouvoir les utiliser / mettre à disposition pour accéder à des traitements plus adaptés pour eux<sup>(1)</sup>



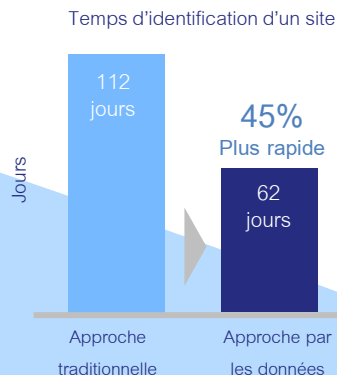
# ... et aide à l'optimisation de la conduite des études cliniques

## 3 Données de vie réelle – Apport pour les parties prenantes

Exemple du bénéfice des données de vie réelle dans le recrutement de sites investigateurs et de patients<sup>(1)</sup>



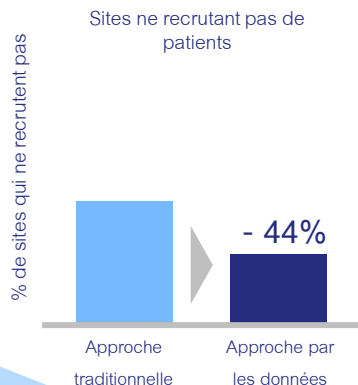
### Identification des sites plus rapide



Amélioration de l'efficacité



### Support au recrutement

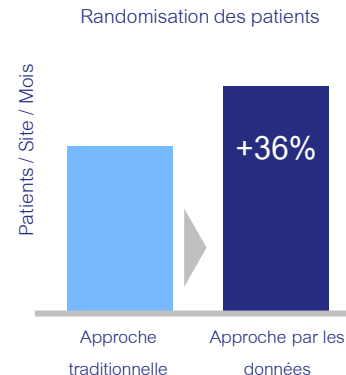


Recrutement piloté avec de l'analytics

Combinaison d'actions: données sur la disponibilité patient dans les 40km autour des sites, présentées par les ARCs, campagne marketing 'direct-to-patient'



### Meilleur taux de recrutement



Meilleur taux de randomisation

Sources : <sup>(1)</sup> IQVIA, Cas d'étude pour une étude de phase III dans le diabète de type 1 ; IQVIA.

# Des limites réglementaires et organisationnelles freinent encore le développement de l'utilisation des données de vie réelle



## 4 Données de vie réelle – Limites et freins

### Principales limites à l'utilisation des données de vie réelle

#### Nature des essais cliniques favorisant l'utilisation des données en vie réelle

- > Pour l'instant, les régulateurs et agences d'évaluation favorisent les essais cliniques « classiques » randomisés en double aveugle<sup>(1)</sup>
- > Ainsi, l'utilisation des données de vie réelle est cantonnée à certains types de pathologies ou aires thérapeutiques particulières : des maladies pour lesquelles les besoins patients sont importants, avec une molécule de référence bien identifiée et établie depuis un certain temps. Même si les données sont disponibles, elles peuvent être complexes à extraire et de faible qualité<sup>(2)</sup>

#### Fracture numérique entre les différentes parties prenantes

- > « Une concertation est nécessaire entre les pouvoirs centraux, l'industrie, les établissements de santé, les académiques pour adresser la fracture numérique qui existe entre les centres en France mais aussi avec l'étranger. L'intelligence artificielle peut être une solution pour la structuration des données, la prédiction des événements indésirables etc. La crise sanitaire de la COVID-19 a permis d'avancer mais les régulateurs sont encore frileux sur le sujet »<sup>(6)</sup>
- > L'interopérabilité entre toutes les parties prenantes n'est aujourd'hui pas une réalité et engendre des difficultés dans le traitement des données<sup>(3)</sup>
- > La lourdeur de la collecte des données pour les cliniciens impacte la qualité des données. Elle pourrait être réduite avec l'injection d'intelligence artificielle dans le processus<sup>(3)</sup>

### Principaux freins à l'utilisation des données de vie réelle

#### Difficulté à réduire le bruit autour des données collectées

- > « Beaucoup de données sont aujourd'hui disponibles, l'enjeu pour nous est d'identifier quelles sont les données d'intérêt et de nous focaliser dessus »<sup>(6)</sup>
- > Par ailleurs l'analyse de données par de l'intelligence artificielle peut introduire des biais dans l'analyse et accentuer les problèmes de diversité et inclusion liés à la focalisation sur certaines populations en particulier<sup>(4)(5)</sup>

#### Augmentation des attentes des Autorités de Santé vis-à-vis des données de vie réelle<sup>(3)</sup>

- > Les régulateurs accordent une forte importance aux données manipulées lors des essais. Les industriels doivent ainsi s'assurer de ne capturer et utiliser que les données dont ils ont besoin, ce qui est complexe dans le cadre de la vie réelle, et d'en certifier leur disponibilité et maîtrise pour les patients
- > Le tout étant à combiner aux règles de protection de données (ex : HIPAA, RGPD)

#### Acculturation<sup>(5)</sup>

- > « Les données de vie réelles impliquent de nouvelles méthodologies. Les experts présents sont de très bon niveau mais pas assez nombreux, l'acculturation prend du temps. Du coup le cadre de l'utilisation des données de vie réelle reste limité »<sup>(6)</sup>
- > « Le niveau d'acceptabilité de l'utilisation des données de vie réelle est variable, il dépend du niveau méthodologique des évaluateurs face aux innovations »<sup>(1)</sup>



# L'essor des données de vie réelle passera par une collaboration de tout l'écosystème, le développement de registres et de compétences techniques



## 5 Données de vie réelle – Adaptations nécessaires

L'utilisation de RWE<sup>1</sup> ne pourra vraiment se développer que lorsqu'il y aura d'importants investissements dans des entrepôts de données de qualité de façon systématique

Aujourd'hui, les investissements sont faits via :

Un hôpital mais uniquement pour son pilotage économique

Un chercheur sous forme de registre ou de cohorte mais pour sa recherche (pas de mise en communauté)

Autour d'un cas d'usage pour une évaluation à usage unique sans mise en commun

### Collaboration

Collaboration entre les parties prenantes pour promouvoir des standards de données

1

L'interopérabilité entre les parties prenantes représente un enjeu pour le développement de l'utilisation des données de vie réelle. La mise en place de formats de données standards (ex : CDISC<sup>2</sup>) va permettre un accès accéléré à des données de meilleure qualité<sup>(1)</sup>

2

Les partenariats stratégiques avec l'écosystème grandissant d'acteurs du marché permettront de mieux appréhender les impacts sur le modèle opératoire à mettre en place<sup>(2)(3)</sup>

3

Le cadre réglementaire autour des données de vie réelle évolue rapidement. Il apparaît crucial d'entretenir des discussions avec les régulateurs pour comprendre les libertés et contraintes des décisions et anticiper la définition de nouveaux standards réglementaires<sup>(2)(3)</sup>

### Registres

Les registres et bases de données sont à la base d'une utilisation efficace des données pour les essais cliniques

1

Les pays nordiques et la Grande-Bretagne ont historiquement plus investigué les données observationnelles avec des bases de données et registres plus importants<sup>(4)</sup>  
La littérature méthodologique s'est consolidée et il existe maintenant des bases de multiples pays ainsi que chez les industriels (Flatiron Health)<sup>(5)</sup>

2

« Aujourd'hui la disponibilité des registres couvre inégalement les besoins. Pour le cancer du sein nous avons beaucoup de données, pour les maladies rares c'est beaucoup plus éparse »<sup>(5)</sup>  
« Les registres sont généralement détenus par des personnes en particulier »<sup>(5)</sup>  
Il semble donc essentiel de renforcer la disponibilité des données et des registres de manière plus transverse

### Recrutement

Les laboratoires doivent se pourvoir de compétences et *capabilities* en interne<sup>(3)</sup>

Trois types de compétences sont nécessaires en anticipation des évolutions futures :

1

Des data scientists ayant des compétences biomédicales pour conduire les analyses et identifier les sources de données pertinentes

2

Des cliniciens pouvant faire converger les questions de développement en hypothèses testables et les résultats en réponses

3

Des directeurs et managers stratégiques capables d'appliquer les nouvelles sources de données en impacts métiers

Note : <sup>1</sup> Real world evidence ; <sup>2</sup> Clinical Data Interchange Standards Consortium.

Sources : <sup>(1)</sup> DXC, How real-world evidence transforms the entire healthcare ecosystem, 2019 ; <sup>(2)</sup> Entretien expert IQVIA ; <sup>(3)</sup> BCG, How the Pandemic is Redefining Clinical Development, 2020 ; <sup>(4)</sup> Entretien expert CLCC ; <sup>(5)</sup> Entretien expert laboratoire pharmaceutique ; IQVIA.

# Les régulateurs encouragent malgré tout l'utilisation de données de vie réelle mais sur un périmètre limité



## 6 Données de vie réelle – Evolutions réglementaires

### Les régulateurs accompagnent l'utilisation de données de vie réelle...



#### Depuis quelques années la FDA a émis plusieurs avis officiels sur le sujet des données de vie réelle

- > En 2016, les USA ont approuvé le 21<sup>st</sup> Century Cures Act offrant un nouveau cadre réglementaire pour les données de vie réelle
- > En 2018, Scott Gottlieb a publié un communiqué sur le cadre à adopter sur le sujet afin de **supporter le développement de médicaments et thérapies**<sup>(2)</sup>
- > La FDA a continué d'évaluer l'utilisation des données de vie réelle dans le cadre réglementaire<sup>(3)</sup>
- > En 2019, la FDA a publié des guidelines sur l'utilisation des données de vie réelle dans le cadre de soumissions de dossiers aux autorités<sup>(4)</sup>



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE. MEDICINE. HEALTH.

#### De son côté l'EMA

- > En 2014, l'EMA et la Commission Européenne initient l'approche « **adaptive pathway** » et l'utilise comme mécanisme permettant d'accepter les données de vie réelle lors de la soumission de dossiers. Elle aboutit en 2016 à des directives émises par l'EMA<sup>(5)</sup>
- > Par la suite, l'Europe a continué de travailler à l'intégration des données de vie réelle au travers d'initiatives (ex : Innovative Medicines Initiative)<sup>(6)</sup>
- > En 2020, L'EMA a publié ses réflexions stratégiques sur la régulation en science en 2025 qui inclut dans ses objectifs stratégiques la **promotion de données de vie réelle de haute qualité dans le processus de décision**<sup>(7)</sup>

### ... mais avec des contraintes

#### La FDA possède certaines exigences sur la qualité de données de vie réelle, mais elles ne sont pas clairement définies

- > La FDA demande des données « **regulatory grade** », mais il n'existe pas de définition acceptée universellement sur ce que cela implique<sup>(8)</sup>
- > Ainsi, un **manque de clarté** autour de cette notion et un besoin de communication entre les législateurs et les entités soumettant les dossiers et les données, notamment sur ce qui est **nécessaire pour la prise de décision**, subsistent<sup>(6)</sup>

#### Il reste complexe de fournir des analyses de données acceptables pour les autorités

- > La FDA a refusé en 2019 des soumissions basées sur des données de vie réelle en pointant le **manque de représentativité des populations considérées**, la **qualité des données** et de **potentiels biais** liés à la taille des échantillons<sup>(6)</sup>

#### En Europe il reste incertain de se présenter devant les autorités avec des études utilisant principalement des données de vie réelle

- > En France, la HAS a émis un avis défavorable au remboursement d'un produit dans le cadre d'une étude utilisant des données de vie réelle à la place du bras comparateur classique<sup>(9)</sup>

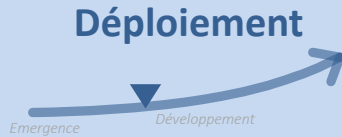
Sources : <sup>(1)</sup> US Food & Drug Administration (FDA), 21st Century Cures Act, 2016 ; FDA, "Statement from FDA commissioner Scott Gottlieb, M.D., on FDA's new strategic framework to advance use of real-world evidence to support development of drugs and biologics," 2018 ; <sup>(2)</sup> FDA, Framework for FDA's Real-World Evidence Program, 2019 ; <sup>(3)</sup> FDA, Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2019 ; <sup>(4)</sup> EMA, Guidance for companies considering the adaptive pathways approach, 2016 ; <sup>(5)</sup> Future Medicine, Evolving use of real-world evidence in the regulatory process: a focus on immuno-oncology treatment and outcomes, 2020 ; <sup>(6)</sup> EMA, EMA Regulatory Science to 2025, 2020 ; <sup>(7)</sup> McKesson, Translating real-world data into real-world benefit ; <sup>(8)</sup> Entretien expert laboratoire pharmaceutique ; IQVIA.



# Les données de vie réelle et leur utilisation dans les essais cliniques est une évolution clé à développer pour permettre les essais de demain

## 7 Données de vie réelle – Niveau d'importance et d'adoption

### Niveau d'adoption de l'évolution



Permis par les évolutions technologiques, la collecte et gestion des données de vie réelle est en plein essor avec certains pays plus en avance que d'autres<sup>(1)(2)</sup>

En revanche, l'utilisation et l'application de ces données dans les essais cliniques est encore faible

Illustration<sup>(2)</sup>

	Base de données	Pop. couverte (Millions)	Accès pour les industriels	
Japan	MHLW	Données admin. nationales	126	Accès possible via les académiques, il faut souvent nettoyer la donnée
US	CMS	Données admin. Medicare/Medicaid	120	Accès possible via les académiques mais limité
France	SNIRAM	Données admin. nationales	60	Pas d'accès, limité aux académiques
	PMSI	Données admin. hospitalières nationales	60	Via les académiques seulement
UK	CPID	Données de dossiers médicaux électroniques (10% des médecins généralistes)	53	Ouvert, 80% des industriels pharma achètent les données brutes
	HES	Données des dossiers médicaux des hôpitaux anglais	15	Aucun
Germany	ADK, WfD		24	Accès possibles via les académiques, mais délais longs et réticence au partage
	Banner GEK	Données administratives des caisses d'assurance maladie régionales	9	
	TK, Winog		7	

« Nous sommes aux balbutiements de l'utilisation des RWE. Il n'y a qu'aux Etats-Unis qu'ils ont vraiment utilisés des bras virtuels par exemple, en Europe cela ne s'est pas vraiment fait (Expert laboratoire pharmaceutique) »

### Niveau d'importance de l'évolution



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

Témoin de l'importance de la donnée de vie réelle, tous les régulateurs internationaux se sont penchés et continuent de s'intéresser à leur encadrement et bon usage pour les essais cliniques<sup>(3)(4)(5)</sup>

« De nouveaux flux de données de vie réelle recueillies à partir des dossiers médicaux électroniques, des tests de laboratoire, des objets connectés, des demandes d'indemnisation et même des réseaux sociaux peuvent fournir des preuves importantes de la sécurité et de l'efficacité des produits qui peuvent être très différentes des informations glanées dans les essais cliniques classiques. Il ne s'agit pas d'une remise en cause de l'essai contrôlé randomisé. Loin de là. Il s'agit de reconnaître que de nouvelles approches et de nouvelles technologies peuvent contribuer à l'amélioration de la sécurité et de l'efficacité des produits (Scott Gottlieb, 2019) »

Sources : <sup>(1)</sup> Nature, Digital clinical trials: creating a vision for the future, 2019 ; <sup>(2)</sup> McKinsey, Real-world evidence: From activity to impact in healthcare decision making Open interactive popup, 2018 ; <sup>(3)</sup> FDA, Breaking Down Barriers Between Clinical Trials and Clinical Care: Incorporating Real World Evidence into Regulatory Decision Making, 2019 ; <sup>(4)</sup> MHRA, MHRA draft guidance on randomized controlled trials generating real-world evidence to support regulatory decisions, 2020 ; <sup>(5)</sup> HAS, Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, 2021 ; IQVIA.

# Bras virtuels

L'intégration des bras virtuels s'inscrit dans la lignée des évolutions autour de la donnée de vie réelle et reste donc à un stade de développement encore moins avancé



1

## Définition

Les études in silico ou bras virtuels regroupent un très large ensemble de méthodes numériques qui, utilisant des modèles mathématiques, permettent de simuler l'effet d'un produit de santé sur une pathologie et sur une population de patients virtuels à l'aide de l'outil informatique.

Ils reposent sur l'utilisation de données en vie réelle à partir de différentes sources (données générées par les patients, données générées lors des actes de soins routiniers, registres de données, etc.)

## Rationnel du développement

- > Interrogation croissante sur la question éthique des bras **placebos**
- > **Coûts** importants des essais et **difficultés** à recruter des patients
- > Les technologies d'**Analytics** permettant d'obtenir un éclairage **s'améliorent**
- > Les **régulateurs** deviennent de plus en plus **ouverts** à l'acceptation des résultats issus d'études avec un bras synthétique

## Adaptations nécessaires

- 1 Homogénéisation**  
Homogénéisation des protocoles et **partage** des recueils de données
- 2 Acculturation**  
**Acculturation** des acteurs de la recherche clinique (évaluateurs, CRO, etc.) à des **méthodes statistiques** plus complexes

2

## Apports pour les parties prenantes



Patient

- > Moins de patients sont exposés aux **placebos** ou aux **traitements** potentiellement moins efficaces lors des essais (standard of care)



Régulateur

- > Participation à la **réduction des coûts** liés aux essais cliniques
- > Moyen de **promotion et de communication** en faveur de l'**innovation** dans les essais cliniques



Promoteur

- > **Réduction** du nombre de patients nécessaires à l'essai (impact sur les coûts, la durée et l'attractivité de l'essai)
- > **Réutilisation** des sets de données possible

3

## Limites et freins



Les laboratoires pharmaceutiques ont besoin d'**identifier** le bon type de données / les **données d'intérêt**



Les laboratoires sont généralement **peu ouverts** au **partage de données** entre eux



La **standardisation** des données et des approches statistiques n'est **pas optimale**



Il existe un besoin d'avoir un **dialogue** avec les **régulateurs** en amont des essais



Les **compétences** permettant d'exploiter les bras virtuels sont **rare**s et **coûteuses**

4

## Evolutions réglementaires

Les USA sont en avance sur l'utilisation de bras virtuels dans les essais cliniques par rapport à l'Europe où il n'y a qu'un seul exemple d'application

- > Nomination en 2019 au poste de « Principal Deputy Commissioner » de la FDA américaine du Dr Amy Abernethy, ancienne **CMO de Flatiron**. Dr Abernethy est reconnue comme **experte des bras virtuels**
- > En 2015, après approbation conditionnelle de l'EMA, Roche a prouvé l'efficacité d'Alecensa par rapport à la molécule de référence auprès des autorités européennes grâce à un bras virtuel

6

Adoption

## Emergence



7

Importance



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

**ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES**

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

**Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles**

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

RECOMMANDATIONS

ANNEXES



# Décentralisation des essais cliniques

La décentralisation des essais cliniques, en positionnant le patient au centre, est une évolution majeure qui est amenée à s'inscrire durablement dans les pratiques courantes



## Définition

Les essais cliniques décentralisés (ECDs) sont des essais conçus pour « apporter l'essai au patient en utilisant des fournisseurs de soins de santé locaux, en optimisant les technologies de santé numériques et en permettant à la voix du patient d'accélérer le développement de médicaments, d'accélérer l'accès aux thérapies pour les patients et de créer de l'efficacité à travers les processus de recherche clinique » (Définition de l'ACRO)

La décentralisation des essais cliniques s'appuie sur du personnel de recherche mobile et sur des outils digitaux

1

## Rationnel du développement

- > Difficulté croissante de recrutement, de d'engagement et de rétention des patients impliquant un retard dans la réalisation des essais cliniques alors qu'il est parfois nécessaire d'inclure des pools de patients plus important et divers
- > Volonté d'ouvrir l'accès aux essais cliniques à davantage de patients avec un objectif de rendre les essais davantage centrés patients tout en réduisant le fardeau porté par les participants

## Adaptations nécessaires

- 1 Transformation des SI et plateformes due à l'usage d'outils digitaux et de nouvelles technologies (interopérabilité des SI, outils adaptés, etc.)
- 2 Adaptation des modèles de services et de la logistique (distribution et administration de médicament, recueil des informations, etc.)
- 3 Nécessité de former les différentes parties prenantes (sponsors, investigateurs, prestataires et patients)

2

## Apports pour les parties prenantes



Patient

- > Amélioration de l'expérience patient : gain de temps, confort accru et dépenses moindres
- > Meilleure accessibilité aux essais cliniques
- > Population plus diverse



Investigateur

- > Meilleure expérience : gain de temps et charge de travail réduite (collecte de données, etc.), voire des économies
- > Renforcement de la relation avec le patient



Promoteur

- > Temps de recrutement réduit, rétention et engagement des patients facilités
- > Collecte de données de meilleure qualité et plus rapide, nouvelles sources de données
- > Efficacité supérieure et économies sur le long terme

3

## Limites et freins



1

N'est pas adaptée à tous types d'essais cliniques (essais précoces, incluant peu de patients, etc.)



2

Peut exclure certains patients du fait de la fracture numérique (non accès à internet, à un smartphone, etc.)



3

Infrastructures numériques et digitales non adaptées / pas assez développées dans certains pays



4

Exigence d'assurer la confidentialité des données (protection des données, personnelles, cybersécurité, etc.)



5

Autres freins réglementaires potentiels (positionnement des agences, adaptations nécessaires, lenteur, etc.)

4

Limites

Freins

## Evolutions réglementaires

- > Soutien et adoption par les agences réglementaires de nouvelles positions / directives sur le e-consentement, l'utilisation de la télémédecine, le contrôle qualité à distance, l'expédition de médicaments au domicile des patients et les soins à domicile, suite à la pandémie de COVID-19
- > Des positions favorables qui devraient perdurer post COVID
- > Des directives complétées par des initiatives non réglementaires menées par les différentes parties prenantes (laboratoires pharmaceutiques, CROs, associations professionnelles, etc.)

6

Adoption

## Déploiement



Importance



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

7

# La décentralisation des essais cliniques relève de l'utilisation de solutions digitales de santé et/ou de solutions dites « direct-to-patient »





## 1 Décentralisation des essais cliniques – Définition (1/4)

### Définition des essais cliniques décentralisés

Essais cliniques conçus pour « *apporter l'essai au patient en utilisant des fournisseurs de soins de santé locaux, en optimisant les technologies de santé numériques et en permettant à la voix du patient d'accélérer le développement de médicaments, d'accélérer l'accès aux thérapies pour les patients et de créer de l'efficacité à travers les processus de recherche clinique* »  
(Définition de l'ACRO - Association of Clinical Research Organizations)<sup>(1)</sup>

### Des définitions des essais cliniques décentralisés (ECDs) différentes selon les organisations...

 CTTI (Clinical Trials Transformation Initiative) : « *Visite dans le cadre d'un essai clinique exécutée par le biais de la télémedecine et de professionnels de santé (PdS) mobiles / locaux, en utilisant des procédures qui diffèrent du modèle d'essai clinique traditionnel (ex : médicament expérimental expédié directement au patient inclus dans l'essai clinique)* »<sup>(2)</sup>

 EMA (Agence européenne des médicaments) : « *Conception qui amène les essais aux patients et qui peut inclure l'expédition du médicament expérimental (ME) au domicile des patients ou des prestataires locaux et la saisie des données à domicile* »<sup>(3)</sup>

### ... mais des points communs<sup>(4)</sup> :

- > L'utilisation de la télémedecine / des technologies digitales de santé
- > L'intégration d'activités qui ont lieu hors des centres investigateurs traditionnels


### Solutions de décentralisation

La décentralisation des essais cliniques peut impliquer l'utilisation de solutions digitales et/ou des solutions hors centres investigateurs traditionnels / « direct-to-patient ». Elle inclut donc la digitalisation des essais cliniques

#### Les solutions digitales<sup>(4)</sup>

 Téléconsultation / télé visites

Permettent de remplacer certaines visites au centre investigateur

 E-consentement, e-CTMS<sup>1</sup>, e-COA<sup>2</sup>, r-SDV<sup>3</sup>, EMR<sup>4</sup>, etc.

Facilitent l'inclusion, le suivi de l'avancement de l'essai, l'évaluation des résultats, etc.


 Objets connectés et applications mobiles (e-PRO<sup>5</sup>, etc.)


Permettent de suivre le patient au quotidien et de collecter des données de vie réelle en continu

#### Les solutions hors centres investigateurs ou dites « direct-to-patient »<sup>(1),(5)</sup>

 Home nursing (soins à domicile)

Permettent de remplacer certaines visites au centre investigateur traditionnel et ainsi améliorer la rétention et l'engagement des patients vis-à-vis des essais cliniques

 Expédition du ME<sup>6</sup> au domicile du patient

 Tests ou suivi réalisés par des PdS proches du domicile

Notes : <sup>1</sup> Système de gestion des essais électronique ; <sup>2</sup> Evaluation électronique des résultats cliniques ; <sup>3</sup> Vérification des données sources à distance ; <sup>4</sup> Dossier médical électronique ; <sup>5</sup> Résultat électronique déclaré par le patient ; <sup>6</sup> Médicament expérimental.  
Sources : <sup>(1)</sup> ACRO, Decentralizing Clinical Trial: A New Quality-by-Design, Risk-Based Framework, 2020 ; <sup>(2)</sup> CTTI, Recommendations: Decentralized Clinical Trials, 2018 ; <sup>(3)</sup> EMA, Good Clinical Practice (E6/E8), 2021 ; <sup>(4)</sup> Mind Health, Les essais cliniques décentralisés, 2021 ; <sup>(5)</sup> Entrepreneurs pharmaceutiques ; IQVIA.

# Cette décentralisation des essais cliniques consiste davantage en des modèles hybrides plus que totalement décentralisés



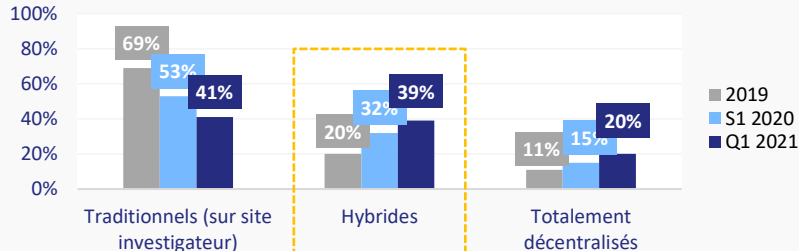
## 1 Décentralisation des essais cliniques – Définition (2/4)

### Essais à 100% décentralisés vs. modèles hybrides

La décentralisation des essais cliniques peut se traduire par des modèles **complètement décentralisés** (totalement virtuels) ou **hybrides**, combinant une ou plusieurs des solutions digitales / « direct-to-patient » avec des approches plus traditionnelles

#### Proportions des essais décentralisés (hybrides vs. 100% décentralisés)<sup>(1)</sup>

Parmi les essais cliniques sponsorisés par votre entreprise de 2019 à 2021, veuillez indiquer la répartition des essais (en pourcentage) - sur site, décentralisé ou hybride



Des essais cliniques hybrides plus nombreux que ceux complètement virtuels /décentralisés

### Evolution des essais décentralisés dans le futur

La décentralisation des essais cliniques est **susceptible d'être avant tout hybride** sur le long voire très long terme, même si certains essais cliniques peuvent être complètement décentralisés / virtuels



Pour diverses raisons, nous pensons que la transition vers les essais cliniques décentralisés sera progressive et hybride pendant longtemps. Le principal facteur reste toujours que les clients sont généralement peu enclins au risque et lents à l'adoption des innovations. Il ne s'agit pas seulement d'une pure résistance au changement. Cela est quelque peu légitimé par la sévérité de la "sanction" si les régulateurs n'acceptent pas la nouvelle stratégie et exigent de la repenser à partir de zéro. D'autres considérations incluent les différents niveaux de maturité à travers le monde et par population (Jefferies Group)<sup>2</sup>



Les modèles d'essais cliniques hybrides, à la fois traditionnels et digitaux / à distance, sont aujourd'hui ceux qui prédominent sur les modèles complètement décentralisés. Cela ne s'inversera dans les années à venir (Expert laboratoire pharmaceutique)



# Les essais cliniques hybrides représenteront entre 30% et 50% du nombre total d'essais post COVID. Leur nombre est amené à croître de +59% par an



## 1 Décentralisation des essais cliniques – Définition (3/4)

### Proportion des essais cliniques hybrides

Avant la COVID-19



**5-15%**  
D'essais cliniques hybrides  
parmi le nombre total  
d'essais<sup>(1)(2)</sup>

Après la COVID-19

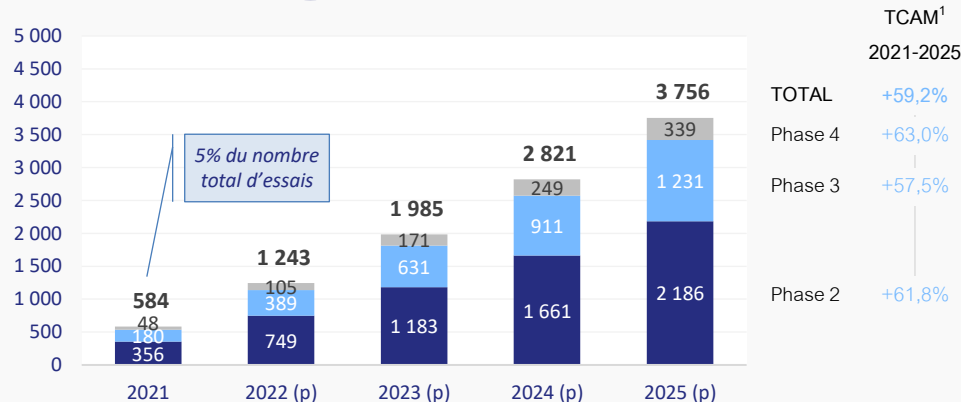


**30-50%**  
D'essais cliniques hybrides  
parmi le nombre total  
d'essais<sup>(1)(2)</sup>

### Projection du nombre d'ECDs par phase clinique, Etats-Unis, 2021-2025<sup>(2)</sup>

**+59%**  
par an

Il est estimé que le nombre d'essais cliniques décentralisés devrait augmenter de +59% par an entre 2021 et 2025 aux Etats-Unis



Note : <sup>1</sup> Taux de croissance annuel moyen.

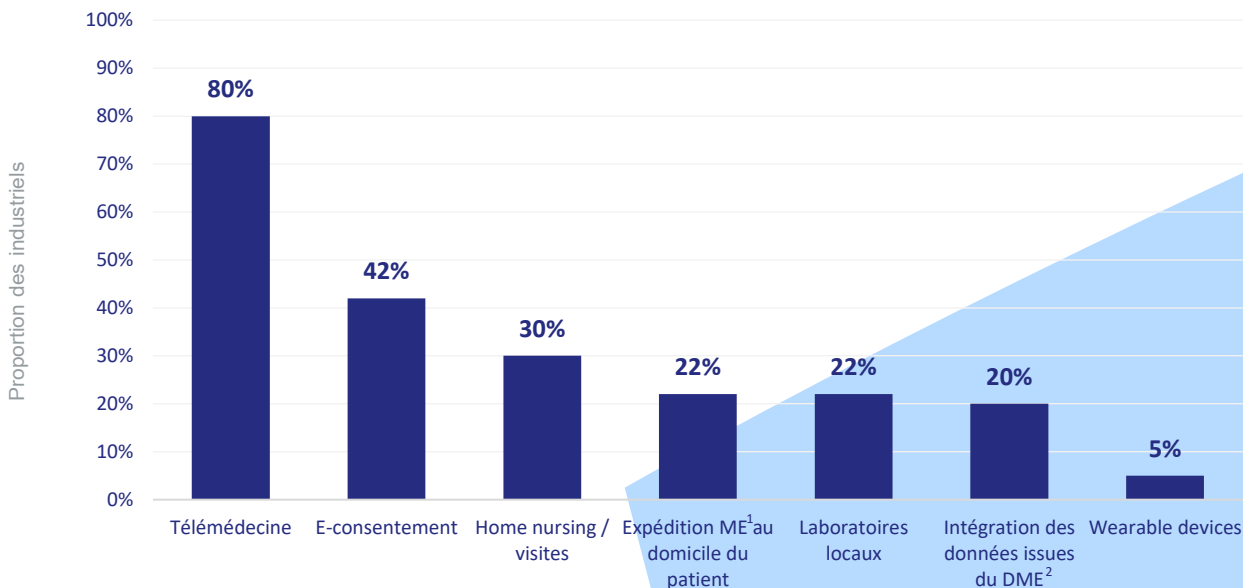
Sources : <sup>(1)</sup> Burrows et al., Breaking barriers to digitalization in biopharma, 2021 ; <sup>(2)</sup> Jefferies, Pharmaceutical Svcs. - Bullish on CROs: Decentralized Trial of the Future, 2021 ; IQVIA.

# La télémédecine, le e-consent et le home nursing sont les solutions virtuelles / direct-to-patient les plus utilisées par les industriels durant la crise COVID



## 1 Décentralisation des essais cliniques – Définition (3/4)

Proportion des laboratoires pharmaceutiques ayant utilisé les différentes solutions virtuelle / direct-to-patient , 2021<sup>(1)</sup>



Notes : <sup>1</sup> Médicament expérimental ; <sup>2</sup> Dossier médical électronique.  
Sources : <sup>(1)</sup> Tufts Center for the Study of Drug Development ; IQVIA.

# Les enjeux liés aux patients sont les principaux facteurs ayant engendré l'évolution des essais cliniques dits traditionnels en modèles décentralisés



## 2 Décentralisation des essais cliniques – Rationnel de développement

### Principales raisons de l'émergence de l'évolution – Enjeux et chiffres clés



Difficulté croissante de recrutement, de rétention et d'engagement des patients<sup>(1)</sup>

#### Challenges

- > Augmentation du nombre d'études et de patients requis<sup>(2)</sup>
- > Des sujets qui se font rares (dans les pays développés, accès aux nouvelles thérapies relativement facile)<sup>(2)</sup>
- > Des essais plus complexes nécessitant des pools de patients plus vastes et plus diversifiés<sup>(3)</sup>

Délais et retard dans la réalisation des essais<sup>(4)</sup>



Volonté de rendre les essais plus centrés patients<sup>(1)</sup>

#### Objectifs

- > Réduire le fardeau porté par les patients et les désagréments liés aux sites investigateurs traditionnels (déplacements coûteux, peu pratiques si patient actif, perte de temps, etc.)<sup>(1)</sup>
- > Elargir l'accès aux essais cliniques à davantage de patients (minorités, population plus modeste, etc.)<sup>(5)</sup>

### 1<sup>er</sup> essai clinique 100% décentralisé

Le premier essai contrôlé randomisé d'un médicament expérimental sans visite sur site investigateur de la part des patients a été mené en 2011-2012. L'essai a utilisé Internet pour le recrutement, des questionnaires en ligne pour le dépistage, des rapports électroniques pour les résultats et la livraison à domicile du médicament expérimental. La FDA et les partenariats public-privé (ex : Clinical Trials Transformation Initiative) ont soutenu ou fourni des conseils quant à la réalisation de l'étude<sup>(10)</sup>

< 5% des patients éligibles participent à des essais<sup>(6)</sup>

70% des patients vivent à plus de 2 heures des centres investigateurs<sup>(4)</sup>

1/5 patients abandonnent l'essai clinique en cours<sup>(8)</sup>

80% des études importantes retardées dû à des problèmes de recrutement<sup>(4)</sup>

> 44% des patients souhaitent participer aux essais cliniques<sup>(7)</sup>

Minorités ethniques, femmes et seniors ont moins de chance d'être inclus dans un essai<sup>(5)</sup>

18% des centres investigateurs sélectionnés ne recrutent aucun patient<sup>(8)</sup>

600 k€ - 8 M€ Coût par jour lié au retard d'un essai clinique<sup>(9)</sup>

Un concept considéré comme assez mature, avec des solutions qui le caractérisent utilisées depuis plus de 10 ans<sup>(1)</sup>

# La décentralisation des essais cliniques bénéficie à l'ensemble des parties prenantes : patients, investigateurs et promoteurs



## 3 Décentralisation des essais cliniques – Apports pour les parties prenantes

### Patients



#### Amélioration de l'expérience patient : gain de temps, confort accru et dépenses moindres

« [...] rendre la participation aux essais plus pratique. À cette fin, les ECDs intègrent souvent la télémedecine ou les visites à domicile afin de réduire les déplacements des patients [...]. Il s'agit d'amener l'essai au patient et de faciliter l'accès des participants à la recherche clinique »<sup>(1)</sup>

**97%**

d'augmentation de l'intérêt des patients avec un essai décentralisé<sup>(4)</sup>



#### Meilleure accessibilité aux essais

« La décentralisation des essais est une autre évolution visant à améliorer l'accessibilité des essais cliniques »<sup>(2)</sup>



#### Population plus diverse

« En facilitant l'accès aux essais cliniques, on peut augmenter [...] la diversité des essais, ce qui garantit l'efficacité des traitements pour un large éventail de patients. Bien que les essais décentralisés ne permettent pas à eux seuls d'inclure pleinement les patients sous-représentés, ils peuvent contribuer à atteindre des populations de patients souvent ignorées »<sup>(3)</sup>

**30-60%**  
de patients de couleurs inclus<sup>(4)</sup>

### Investigateurs



#### Meilleure expérience pour les investigateurs : gain de temps et charge de travail réduite liée à la digitalisation, voire des économies

« Les ECDs offrent aux promoteurs et investigateurs une efficacité accrue, des économies à long terme et une collecte plus rapide des données. Par exemple, le contrôle qualité à distance pour les ECDs [...] prend moins de temps que le suivi sur site, ce qui diminue la charge sur les sites et réduit potentiellement les coûts »<sup>(1)</sup>

« Il est plus facile pour les investigateurs de répondre aux critères médicaux / de diversité des essais [grâce aux technologies à distance] »<sup>(3)</sup>



#### Renforcement de la relation PdS-patient

« La décentralisation des essais permet de créer un lien fort patient-médecin, une certaine proximité car le patient va être plus enclin à partager des données via des outils digitaux » (Expert laboratoire pharmaceutique)

« Les investigateurs favorisent les solutions qui simplifient la vie des patients et les ECDs en font partie. Le monitoring à distance et rapproché améliore le suivi des patients » (Expert IQVIA)

### Promoteurs



#### Temps de recrutement réduit, rétention et engagement des patients facilités

« En plus de réduire la charge des déplacements, un ECD peut faciliter le recrutement de patients provenant de régions différentes [...]. L'implication des patients dans la collecte des données accroît leur engagement »<sup>(1)</sup>

**30-50%**  
de réduction du temps de recrutement<sup>(4)</sup>



#### Collecte de données de meilleure qualité et plus rapide, nouvelles sources de données (objets connectés, etc.)

« La collecte décentralisée des données permet de saisir les données électroniquement, les informations étant ensuite transmises directement au référentiel de données de l'étude. La saisie étant plus rapide et plus directe, le personnel de l'étude peut identifier les problèmes en temps réel. Les ECDs peuvent également intégrer de nouveaux types de collecte de données et recueillir des données en vie réelle »<sup>(1)</sup>

**79%**  
des investigateurs estiment que la qualité des données peut être meilleure<sup>(4)</sup>



#### Efficacité supérieure et économies

« La possibilité de réduire le nombre de sites permet de réduire le nombre de comités d'examen institutionnels, de diminuer les coûts de réglementation, de réduire les dépenses de formation et de suivi et d'accroître la flexibilité »<sup>(4)</sup>

# Les principaux freins au développement des ECDs sont liés aux aspects réglementaires, en particulier au niveau de la protection des données



## 4 Décentralisation des essais cliniques – Limites et freins

### Principales limites aux ECDs

Malgré les différents avantages des essais cliniques décentralisés, ce modèle d'essai ne semble pas approprié à toutes les configurations d'essai, et notamment les essais cliniques suivants :

- > Essais cliniques de phase I ou essais précoces<sup>(1)</sup>
- > Essais évaluant une nouvelle entité moléculaire dont le profil de sécurité est inconnu<sup>(2)</sup>
- > Essais avec un petit nombre de patients<sup>(1)</sup>
- > Essais cliniques qui requièrent des interventions fréquentes telles que des modifications de dosage ou des délais de suivi très courts<sup>(1),(3)</sup>
- > Essais nécessitant des hospitalisations ou procédures réalisées à l'hôpital<sup>(1)</sup>

Par ailleurs, si les ECDs permettent d'inclure des populations plus diverses, certains patients peuvent être exclus de ces essais en raison de la fracture numérique qu'il peut exister dans certaines régions<sup>(1)</sup>



Les dépenses, les efforts et le temps nécessaires à la mise en œuvre d'un ECD seraient probablement rédhibitoires pour les essais de phase 1 ou portant sur un petit nombre de patients et des périodes de suivi très courtes (CRO)<sup>(1)</sup>



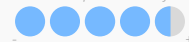
La fracture numérique empêche de nombreux patients de profiter des avantages de la télémédecine et constitue un obstacle à la participation aux ECDs. Aux US, 20% des ménages ne disposent pas du haut débit et 20% n'ont pas de smartphone (IQVIA)<sup>(4)</sup>

### Principaux freins au développement des ECDs

Les trois principaux freins au développement des ECDs sont les suivants<sup>(5),(6)</sup> :

#### Infrastructures numériques et digitales non adaptées

Niveau d'importance de frein



- > « Un des freins les plus importants au développement des essais cliniques décentralisés porte sur les infrastructures numériques et digitales au niveau national. Sans celles-ci, il ne peut y avoir de digitalisation des essais, et cela affecte non seulement le domaine de santé mais également d'autres secteurs » (Expert IQVIA)
- > Malgré les avantages potentiels des ECDs, leur adoption a été lente et variable. Certains obstacles peuvent être l'immaturité de l'infrastructure numérique, une expérience limitée avec cette approche [...] »<sup>(7)</sup>

#### Exigence d'assurer la confidentialité et protection des données



- > « Les avantages de la collecte virtuelle de données dans les ECDs doivent être associés à des efforts visant à garantir la confidentialité des patients. En outre, [...] le développement de capacités de cybersécurité pour garantir la sécurité des données est une condition importante pour l'exécution optimale des ECDs »<sup>(3)</sup>
- > « L'obligation de protection des données personnelles (RGPD) est aujourd'hui une vraie contrainte à la mise en place des ECDs car les référentiels sont compliqués » (Expert laboratoire pharmaceutique)

#### Autres freins réglementaires



- > « Une prise de conscience au niveau réglementaire est indispensable pour accompagner les sponsors dans l'évolution naturelle et nécessaire des essais cliniques vers des modèles plus dématérialisés » (Expert laboratoire pharmaceutique)
- > « Il semble nécessaire d'harmoniser et rendre plus cohérent le cadre réglementaire lié aux ECDs car il constitue le principal frein à leur développement » (Expert laboratoire pharmaceutique)

# La décentralisation des essais nécessite en particulier la transformation des SI, des modèles de services / logistiques en plus de formations



## 5 Décentralisation des essais cliniques – Adaptations nécessaires

### Transformation des SI

1

L'utilisation de plateformes / outils digitaux variés et peu configurables, que ce soit au niveau des hôpitaux (SI pour la télémedecine, e-consentement, etc.) ou des patients (dispositifs digitaux, applications, etc.), participe à la définition même des ECDS mais rend la gestion des nouvelles technologies difficile

« Un essai clinique peut impliquer jusqu'à 30 SI différents, chacun avec des références, des formations, des interfaces, un support, des validations, des mises à niveau et des constructions distinctes. La gestion d'un si grand nombre de systèmes peut créer des défis à plusieurs niveaux »<sup>(1)</sup>

2

D'où la nécessité d'améliorer les outils et l'interopérabilité des SI, pour assurer la gestion et l'analyse des données qui deviennent de plus en plus nombreuses, et l'intégration de tous les systèmes et plateformes en amont de l'essai

« Le fardeau de la gestion des données et de leur analyse devient une question urgente en raison du volume des données des patients [...]. Les organisations ont besoin d'une plateforme configurable et/ou unique où les données peuvent être collectées, harmonisées et analysées rapidement et efficacement »<sup>(2)</sup>

### Adaptation des modèles / de la logistique

1

En plus d'ajustements importants au niveau des SI liés à l'utilisation de nouvelles technologies, les ECDS impliquent de repenser la supply chain et les modèles de services en raison de l'utilisation de solutions « direct-to-patient »...

« Avec toutes les discussions autour des e-PRO, e-consent, etc., un aspect de ces essais décentralisés qui est souvent négligé est la logistique »<sup>(3)</sup>

« L'un des aspects les plus importants de tout ECD est de comprendre que le médicament doit être livré et que, dans de nombreux cas, une infirmière doit être présente au domicile du patient pour l'administration du médicament, en particulier pour recueillir les signes vitaux au début de l'essai »<sup>(4)</sup>

2

... et d'opter pour des modèles agiles, flexibles et davantage coordonnés

« Par rapport aux essais traditionnels, les modèles hybrides nécessitent une logistique plus agile pour gérer leurs nombreuses demandes changeantes. [...] Un exemple d'agilité coordonnée peut être la livraison d'une injection dans le délai imparti et à la température correcte pour une administration planifiée par une infirmière qualifiée et formée »<sup>(3)</sup>  
« [Des acteurs] ont acquis des réseaux d'infirmiers spécialement conçus pour les ECDS »<sup>(5)</sup>

### Formation des parties prenantes

1

L'utilisation de nouvelles technologies, les nouvelles manières de procéder, le rôle plus important des patients et l'implication de nouveaux acteurs requièrent la formation de l'ensemble des parties prenantes, des patients...

« Les ECDS nécessitent un plus grand respect des protocoles par le patient [...]. Cela signifie que l'éducation du patient doit être plus approfondie, plus rigoureuse et plus compréhensible »<sup>(6)</sup>

2

... aux industriels et investigateurs / PdS, ...

« De nombreuses activités se dérouleront en dehors des sites investigateurs et dans des environnements moins de contrôles [...]. Une formation additionnelle pourrait être nécessaire et appréciée par tous - des industriels aux centres en passant par les patients »<sup>(6)</sup>  
« Les ECDS impliquent la formation des PdS sur place dans le cadre du home nursing car relevant de la recherche et non du soin » (Expert CHU de Bordeaux)

3

... en passant par les entreprises de technologie

« L'intégration de nouveaux acteurs issus des technologies, notamment ceux développant les objets connectés / applications, nécessite de les sensibiliser et former à la RGPD et aux aspects réglementaires spécifiques aux essais cliniques » (Expert IQVIA)

# D'un point de vue réglementaire, les agences ont adopté en 2020 de nouvelles positions en faveur des ECDs pour répondre à l'urgence sanitaire



## 6 Décentralisation des essais cliniques – Evolutions réglementaires

### COVID-19 et positionnement des agences réglementaires quant aux ECDs



Si la FDA avait soutenu le premier essai clinique décentralisé / virtuel au monde au tout début des années 2010, ce n'est qu'avec la pandémie de la COVID-19 que les différentes agences réglementaires se sont généralement positionnées favorablement et ont émis des lignes directrices sur les nouvelles approches décentralisées (e-consentement, contrôle qualité à distance, home nursing, expédition de médicaments expérimentaux au domicile des patients, etc.)...

- > « A la suite de la pandémie de la COVID-19, les autorités réglementaires ont publié des recommandations autorisant l'utilisation d'approches alternatives pour les essais cliniques (telles que le contrôle qualité à distance, l'envoi de médicaments au domicile des patients, les soins à domicile et les sites alternatifs) »<sup>(1)</sup>

... même si elles encouragent encore les sponsors à se rapprocher d'elles en amont lors de la réflexion sur l'essai clinique<sup>(2)</sup>

Ces directives peuvent différer selon les pays, contraignant les industriels à adapter leurs approches d'un essai à l'autre et à planifier dès le départ les potentielles complexités<sup>(1)</sup>

- > « Ces recommandations continueront probablement à évoluer rapidement, pays par pays, [...] et à différer sensiblement selon les Etats. [...] Il est donc essentiel pour les promoteurs d'un essai hybride d'utiliser une approche adaptée, de concevoir dès le départ une empreinte pays optimale et de tenir compte des complexités de la planification de la conception de l'essai »<sup>(1)</sup>

Ces avancées au niveau réglementaire devraient perdurer après la COVID-19<sup>(3),(4)</sup>



Au-delà des agences réglementaires, des initiatives ont été développées par les différentes parties prenantes pour accélérer et faciliter l'adoption des ECDs<sup>(5),(6)</sup>

- > « En décembre 2020, laboratoires pharmaceutiques, CRO, acteurs des objets connectés et de la tech, agences réglementaires... se sont notamment réunis à travers l'Alliance sur la recherche et les essais décentralisés (DTRA) »<sup>(3)</sup> pour favoriser l'adoption des ECDs

### Impact des directives de la FDA



Plus de la moitié des organisations interrogées (laboratoires pharmaceutiques et entreprises de biotechnologies) ont tiré parti des directives de la FDA au début de la COVID-19 pour adapter et modifier leurs procédures d'essais cliniques, et entre autres adopter une approche plus virtuelle<sup>(7)</sup>

# La décentralisation / digitalisation des essais cliniques est aujourd'hui une évolution fondamentale qui tend à se généraliser et à devenir une norme

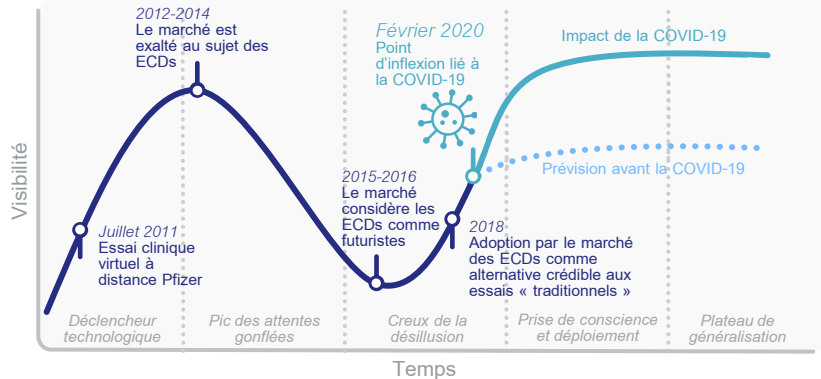


## 7 Décentralisation des essais cliniques – Niveau d'importance et d'adoption

### Niveau d'adoption de l'évolution



Propulsés par la pandémie, les ECDs sont désormais une évolution à un stade de déploiement relativement avancé, avant complète généralisation<sup>(1)</sup>



### Niveau d'importance de l'évolution



Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

Bien qu'elle ait vu le jour il y a plus d'une dizaine d'année, la décentralisation des essais cliniques est aujourd'hui une évolution ancrée dans les pratiques dont l'importance est indéniable car elle permet de rendre les essais plus centrés patient

- > « Nous devrions à présent revoir les idées reçues sur la manière dont la recherche et les essais cliniques sont menés, reconnaître que nombre de ces nouveaux changements liés aux ECDS sont irréversibles et adopter des essais cliniques qui répondent aux besoins des patients »<sup>(2)</sup>
- > « La pandémie de COVID-19 a révélé l'importance de la décentralisation pour rendre les essais cliniques plus centrés sur le patient. [...] Ce changement va continuer à remodeler l'industrie et à améliorer les résultats pour les promoteurs, les médecins et les patients »<sup>(3)</sup>

En particulier, il existe un risque de non-sélection dans les essais cliniques pour les pays n'ayant pas adopté les solutions propres aux ECDs

- > « Le délai de démarrage d'un essai est l'un des facteurs primordiaux dans la sélection des pays. Sachant que la décentralisation réduit le temps de recrutement, il semble indispensable d'adopter cette évolution. De plus, l'incapacité à faire du home nursing dans un pays est rédhibitoire pour sa sélection pour des essais qui vont utiliser cette solution » (Expert laboratoire pharmaceutique)



# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

**COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE**

RECOMMANDATIONS

ANNEXES





# Contexte général des essais cliniques par pays



# La France, vers un accompagnement prudent des nouvelles pratiques en recherche clinique : un équilibre à trouver entre les différents acteurs

## Contexte essais cliniques – France

### Un positionnement fragile en recherche clinique

#### Classement de la France vs. Europe (12 pays)<sup>(1)</sup>

**2<sup>ème</sup>** **Marché** pharmaceutique européen

**3<sup>ème</sup>** Dans sa **participation aux essais européens**

**4<sup>ème</sup>** Sur les **phases précoces**, passant derrière l'Espagne

**2<sup>ème</sup>** Dans sa **participation aux essais en oncologie** derrière l'Espagne

Près de 1 000 essais cliniques ont été initiés dans un des pays du « TOP3 européen » sans y associer la France<sup>(1)</sup>

### Impact de la COVID 19 sur le mode de fonctionnement<sup>(2)</sup>

La recherche clinique a su s'adapter et se structurer dans des délais exceptionnellement courts. En 2020 ce sont 3 987 dossiers de RIPH (Recherche Impliquant la Personne Humaine) qui ont été déposés en France soit une augmentation de 400 nouveaux dossiers (par rapport à 2017). Les CPP se sont adaptés pour analyser les dossiers dans **des délais inédits jusqu'à maintenant**. De nombreux outils ont été développés afin de **faciliter la gestion des études à distance** comme le « monitoring à distance » validé par l'ANSM et l'EMA mais ces dispositions **perdureraient-elles après la fin de l'état d'urgence ?**



Maintenant que la porte du digital a été entrouverte pendant la crise sanitaire nous allons tout faire pour la garder ouverte en démontrant un maintien des standards de qualité et de sécurité pour le patient (Expert laboratoire pharmaceutique)

### Domaine d'expertise de la France en termes de rech. clinique

Les domaines thérapeutiques des essais conduits en France :

- > 45% des essais portent sur l'**oncologie**
- > 20% sur les **maladies rares**
- > 8% sur des **Médicaments de Thérapie Innovante (MTIs)**
- > et 8% sur la **pédiatrie**<sup>(4)</sup>



#### # d'études et patients inclus en France<sup>(4)</sup>

Nombre d'études et nombre de patients inclus dans les études interventionnelles en cours en France en 2020<sup>3</sup>



**2 172**  
Études  
interventionnelles  
**66 966**  
Patients

- Essais en cours en 2020
- Interventionnels
- A financement partiel ou total issu de l'industrie pharmaceutique
- Réalisés sur le médicament uniquement
- Nombre de patients inclus depuis le début des études

### Vers de nouvelles pratiques de recherche et d'essais cliniques

Traditionnellement, les essais cliniques se déroulent en trois phases distinctes qui « *durent dix ans et coûtent entre 1 et 2 milliards de dollars* ». Les acteurs, chercheurs et industriels savent que ce schéma n'est plus adapté à l'innovation expérimentale : il faut davantage de souplesse, de rapidité<sup>(3)</sup>

« Cette modification se fera grâce à l'**entrée en force de l'intelligence artificielle** et le développement de **schémas thérapeutiques ciblés**, avec une valeur ajoutée forte mais sur une **population plus restreinte** » (Responsable des essais cliniques en oncologie – Industriel)



On ne reviendra plus en arrière. Le règlement européen devrait obliger les pays à aller plus vite (Expert CLCC)

# Les US le pays leader en termes de développement et d'adoption d'innovations en recherche clinique



## Contexte essais cliniques – US

### Un positionnement de leader en recherche clinique<sup>(1)</sup>

1<sup>er</sup>

Contributeur à la recherche clinique mondiale <sup>(4)</sup>

1<sup>er</sup>

Rang mondial en recherche en Oncologie **(54% des études)** <sup>(4)</sup>

52%

Des études cliniques mondiales sont réalisées aux US <sup>(4)</sup>

+20 000 études en cours de recrutement aux US

### Impact de la COVID-19 sur le mode de fonctionnement<sup>(2)</sup>

La crise de la COVID-19 a enseigné à la communauté médicale que la flexibilité est la clé pour les soins aux patients, en particulier dans les essais cliniques. Cette crise a poussé à **supprimer les critères d'éligibilité restrictifs**, à **favoriser les partenariats** avec le corps médical au sens large, à **intégrer la télémédecine et la télésanté**, à développer le **stockage de données de vie réelle pour une utilisation future**

La COVID-19 a eu un impact dévastateur sur les essais cliniques ambulatoires par des suspensions temporaires, une réduction du recrutement et des retards dans les essais. Il a également contribué à faciliter la transformation numérique à un rythme sans précédent<sup>(1)</sup>

La première étape consiste à évaluer de manière critique la façon dont nous mettons en œuvre les essais et à prendre conscience qu'il faut changer et s'adapter à l'évolution du monde<sup>(1)</sup>

### La FDA un régulateur partenaire<sup>(2)</sup>

La FDA a autorité sur les études cliniques pour les médicaments et les produits biologiques. La portée de l'évaluation de la FDA pour les demandes de nouveaux médicaments expérimentaux (IND) comprend tous les essais cliniques (phases 1-4). Depuis plusieurs années maintenant la FDA soutient le développement d'innovations dans la réalisation des essais cliniques : inclusion de la diversité dans les inclusions de patients, utilisation de données de vie réelle (Flatiron), généralisation des outils digitaux, etc.

### Vers de nouvelles pratiques de recherche et d'essais cliniques

Les agences d'évaluation ont aidé à ouvrir la voie à la numérisation, y compris les **dernières directives de la FDA en juin 2021**, qui ont permis de mettre en œuvre des innovations et des adaptations réussies tout au long du confinement pour une utilisation post crise sanitaire. 67% des experts de la santé « prévoient d'utiliser des essais cliniques décentralisés dans un avenir proche »<sup>(3)</sup>

4 innovations encouragées par la FDA et les experts de la Santé américains

1. **E-consent** : la FDA & OHRP soutiennent cette innovation depuis 2016
2. **Electronic Health Records eHRS** : utilisé du ciblage au recrutement en passant par le dépistage, **poussé par les autorités et les investigateurs**
3. **Electronic trial master file (eTMF)** : la tendance vers l'eTMF est largement **attribuée à une augmentation du financement public** et à la décentralisation des essais alimentée par la COVID-19
4. **Wearables** : ce sont des appareils électroniques intelligents qui collectent des données numériquement et automatiquement, **tendance plébiscitée par les autorités et les experts de la Santé**

En février 2020, [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) montre qu'environ 460 études sur les appareils portables sont en cours, 70% des essais cliniques intégreront des capteurs d'ici 2025 (Kaiser Associates Consulting Group)

# Avec son système de santé et de recherche très intégré et sa réelle ouverture d'esprit, le Royaume-Uni jouit d'un leadership mondial dans les essais cliniques



## Contexte essais cliniques – Royaume-Uni

### Positionnement sur les essais cliniques

#### Classement du Royaume-Uni

**4<sup>ème</sup>** Marché pharmaceutique européen<sup>(1)</sup>

**3<sup>ème</sup>** Dans sa participation aux essais européens<sup>(2)</sup>

**2<sup>ème</sup>** En termes d'**accessibilité** et **transparence** des informations nécessaires à la réalisation des essais cliniques en Europe<sup>(3)</sup>

**4<sup>ème</sup>** En termes de **prévisibilité** et **rapidité** des comités d'éthique en Europe<sup>(3)</sup>

### Le Brexit constitue un enjeu majeur

Si le Royaume-Uni est leader en Europe sur les essais cliniques précoces (phases 1 et 2), le **Brexit** constitue l'un des **principaux challenges** auquel doit faire face le pays pour rester dans la course mondiale des essais cliniques

> « Le Royaume-Uni doit relever un certain nombre de défis s'il veut rester compétitif sur la scène mondiale. Il s'agit notamment du Brexit [...] »<sup>(4)</sup>

### Un environnement et un état d'esprit favorables



Le Royaume-Uni dispose d'un système de santé et de recherche particulièrement intégré qui favorise la démocratisation des essais à l'ensemble de la population, notamment grâce à l'implication des agences gouvernementales

> « Nous disposons du système de recherche le plus intégré au monde. L'accès est très large comparé à n'importe quel autre pays. Nous disposons d'une infrastructure qui nous permet de mener des essais cliniques dans tout le pays. Ce n'était pas le cas avant la mise en place du NIHR. Contrairement aux États-Unis et à la plupart des pays, le NHS est un énorme système de santé intégré dans lequel les patients peuvent être suivis dès la naissance »<sup>(5)</sup>



Il existe également une certaine tendance à la collaboration entre les différentes parties prenantes, notamment durant la pandémie, ...

> « Les partenariats intersectoriels entre les laboratoires pharmaceutiques, les ministères / agences réglementaires et les hôpitaux du Royaume-Uni sont également extrêmement importants pour lutter contre la crise de la COVID-19 »<sup>(6)</sup>



... combinée avec une ouverture aux partenariats internationaux

> « A l'heure actuelle, les gens considèrent le Royaume-Uni comme le premier pays pour la réalisation d'essais cliniques, simplement en raison de sa rapidité et de son ouverture aux collaborations internationales »<sup>(6)</sup>



D'autres pays nous envient, dit-il. « C'est un système très démocratisé. Le NHS fait de la recherche, mais c'est au bénéfice de la population »<sup>(5)</sup>



# La pandémie a été un accélérateur du développement de la RC<sup>1</sup> en Espagne, faisant du pays un leader dans le domaine des essais cliniques en Europe

## Contexte essais cliniques – Espagne

### Positionnement sur les essais cliniques

#### Classement de l'Espagne vs. 13 pays en Europe<sup>(1)</sup>

3<sup>ème</sup>

En termes de **participation** aux essais initiés depuis 2015 dans le monde

2<sup>ème</sup>

En termes d'**attractivité** : 242 promoteurs industriels ont choisi l'Espagne pour leurs essais cliniques en 2018-2019

#### Classement de l'Espagne vs. 12 pays en Europe<sup>(2)</sup>

1<sup>er</sup>

Dans sa **participation aux essais européens**<sup>(1)</sup>

1<sup>er</sup>

Dans sa **participation aux essais européens en Oncologie** <sup>(1)</sup>

### Délais d'autorisation des essais et cadre réglementaire<sup>(3)</sup>

~2 mois

Délai moyen entre la soumission de l'étude et l'approbation du CE et de l'AEMPS, variable en fonction des clarifications et/ou corrections requises au cours du processus

L'initiation d'un essai clinique en Espagne requiert **deux approbations clés**, l'une par un CE autorisé et l'autre par l'**autorité réglementaire nationale (AEMPS)**. Selon la loi espagnole, une seule approbation du CE est requise pour un essai clinique. Habituellement, la demande initiale d'essai est soumise en même temps au comité d'éthique et à l'AEMPS

### La recherche clinique en Espagne

L'Espagne est devenue ces dernières années l'un des pays européens offrant les meilleures conditions pour accueillir le développement d'essais cliniques<sup>(4)</sup>... :

1/3

de toutes les études de R&D de nouveaux médicaments lancés en Europe ont déjà une **participation espagnole**

La RC<sup>1</sup> connaît une tendance positive en Espagne qui est motivée, entre autres, par :

- > Le niveau scientifique des professionnels de la santé
- > La qualité des soins dans les centres du système national de santé
- > Le soutien de l'Administration des soins de santé
- > L'engagement ferme de l'industrie pharmaceutique
- > L'implication croissante des patients

... surtout en période de COVID-19<sup>(5)</sup>

4<sup>ème</sup>

rang mondial et

1<sup>er</sup>

rang européen

pour la réalisation d'essais cliniques dans le cadre de la lutte contre le **coronavirus**

Grâce à l'engagement pour la recherche des entreprises innovantes dans tous les domaines thérapeutiques, le **nombre record d'essais cliniques autorisés par l'AEMPS a été dépassé avec succès en 2020**. Plus précisément, sur les 1 019 essais approuvés, 34% correspondaient à des médicaments pour traiter différents types de cancer, suivis par les essais pour la COVID-19

#### Des challenges persistent cependant<sup>(6)</sup>

Des défis existent toujours avec le **processus administratif** et un **manque de ressources** demeure au niveau des sites investigateurs en matière de gestion des essais interventionnels, avant tout pour les phases I à III

Note : <sup>1</sup> Recherche clinique.

Sources : <sup>(1)</sup> Leem, 11ème enquête sur les essais cliniques : Accroître la position de leader de la France, 2021 ; <sup>(2)</sup> Marta Gehring et al., Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study TM), 2015 ; <sup>(3)</sup> SOPPROMED, Clinical Trial Regulatory Affairs in Spain, 2021 ; <sup>(4)</sup> farmaindustria, Uno de cada tres estudios de I+D de nuevos medicamentos en Europa cuenta con participación española, 2018 ; <sup>(5)</sup> DLA Piper, Spain: Leading country in the field of clinical trials, 2021 ; <sup>(6)</sup> Entretien expert IQVIA ; IQVIA.

# L'Allemagne, leader de la recherche clinique en Europe, connaît un retard en termes d'infrastructure numérique et de gestion de la donnée patient



## Contexte essais cliniques – Allemagne

### Positionnement sur les essais cliniques

#### Classement de l'Allemagne vs. Europe (12 pays)<sup>(1)(2)</sup>

**2<sup>ème</sup>** Dans sa **participation aux essais européens**<sup>(1)</sup>

**3<sup>ème</sup>** En termes d'**attractivité** : 235 promoteurs industriels ont choisi l'Allemagne pour leurs essais cliniques en 2018-2019

**1<sup>er</sup>** En termes d'**accessibilité** et **transparence** des informations nécessaires à la réalisation des essais cliniques

**2<sup>ème</sup>** Dans sa **participation aux essais précoces européens**<sup>(1)</sup>

### Délais d'autorisation des essais cliniques<sup>(3)</sup>

**30-90 jours**

pour l'évaluation des essais cliniques en fonction de la nature du médicament

**30 jours**  
pour les allergènes, les vaccins et les médicaments biotechnologiques

**60 jours**  
pour les produits biologiques

**90 jours**  
pour les médicaments à transfert de gènes

### La recherche clinique en Allemagne<sup>(4)</sup>

#### Un lieu privilégié pour les essais cliniques :

- > Forte tradition médicale
- > Longue histoire de **leadership en matière de recherche**
- > **Large soutien et financement du gouvernement** pour les sciences biomédicales
- > Pays accueillant environ **7% des essais cliniques dans le monde**
- > Installations de **nombreuses entreprises pharmaceutiques**, grandes et petites
- > **Normes médicales, techniques et éthiques élevées** du pays
- > Processus d'**approbation normalisés et fiables** pour les essais cliniques
- > **Délais relativement courts** pour le lancement des études

#### Cependant, la recherche clinique en Allemagne n'est pas exempte de défis :



L'Allemagne connaît un **retard manifeste en termes d'infrastructure numérique et digitale**. Elle est également plus en **retard en termes de gestion de données** en raison de son **système de santé fédéral** qui n'assure pas de sécurité centralisée (les hôpitaux universitaires, communautaires, privés et publics utilisent des SI très différents qui ne sont pas compatibles entre eux)



Les **autorités allemandes** sont **très conservatrices** dans leurs approches **vis-à-vis de la recherche clinique en général**, et pas seulement lorsqu'il s'agit de nouvelles technologies<sup>(5)</sup>



Comme dans de nombreux pays développés, le pool de patients éligibles aux essais cliniques en Allemagne se réduit en raison de la saturation



Le gouvernement allemand a **renforcé le contrôle des prix des médicaments innovants** et, par conséquent, plusieurs sociétés pharmaceutiques ont choisi de ne pas introduire de nouveaux médicaments sur le marché allemand



# L'Italie est un des pays les moins avancés en Europe dans le domaine des essais cliniques et un des plus touchés par la pandémie

## Contexte essais cliniques – Italie

### Positionnement sur les essais cliniques

#### Classement de l'Italie vs. Europe (12 pays)<sup>(1)</sup>

**3<sup>ème</sup>** Plus grand **marché** pharmaceutique

**5<sup>ème</sup>** Dans sa **participation aux essais européens**<sup>(6)</sup>

**10<sup>ème</sup>** En termes d'**accessibilité** et **transparence** des informations nécessaires à la réalisation des essais cliniques

**12<sup>ème</sup>** En termes de **prévisibilité** et **rapidité** des comités d'éthique

### Un système de santé fortement décentralisé

La majorité des pouvoirs administratifs et organisationnels sont régis par les régions et sont **limités au niveau national**. L'État a un **contrôle total** sur la **définition de l'ensemble des prestations de base**, mais la **fourniture effective de ces services varie considérablement d'une région à l'autre**<sup>(3)</sup>

“ Les professionnels des essais cliniques considèrent que la gouvernance de la recherche clinique en Italie n'est pas optimale, qu'elle est parmi les pires d'Europe, et indiquent que beaucoup pourrait être fait pour rendre l'Italie plus attrayante pour les investissements dans les essais cliniques<sup>(1)</sup>”

### Un pays fortement touché par la COVID-19<sup>(2)</sup>

#### En Italie, premier pays européen touché par la COVID-19, le besoin de recherche a été perçu comme très urgent

- > Comme il se doit, le Ministère de la Santé a **simplifié la bureaucratie** en confiant l'évaluation des projets à l'Agence italienne du médicament (AIFA) et l'approbation finale à un seul comité d'éthique national
- > La transparence a été assurée par la **publication des protocoles approuvés** sur le site web de l'AIFA
- > Les **mesures** mentionnées sont **exceptionnelles et temporaires** en raison de l'urgence

“ Le processus adopté pour le démarrage rapide des essais de la COVID-19 en Italie, qui implique l'approbation de l'AIFA et d'un seul comité d'éthique, au lieu de l'approbation de chaque comité d'éthique de chaque centre d'essai, a permis de réduire de manière significative le délai d'obtention des autorisations (14,1 ± 9,8 jours au lieu d'une moyenne d'environ 150 jours)<sup>(5)</sup>”

### Délai d'approbation

“ Les délais réglementaires pour faire approuver un essai en Italie par l'AC et le CE sont assez similaires à ceux des autres pays européens, c'est-à-dire, en moyenne, environ 2 à 3 mois entre la première soumission à l'AC et le premier site lancé<sup>(4)</sup>”

Sources : <sup>(1)</sup> Marta Gehring et al., Towards a More Competitive Italy in Clinical Research: The Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (The SAT-EU Study TM), 2015 ; <sup>(2)</sup> Aldo P. Maggioni et al., COVID-19 trials in Italy: A call for simplicity, top standards and global pooling, 2020 ; <sup>(3)</sup> A. Cicchetti et al., The healthcare service in Italy: regional variability, 2016 ; <sup>(4)</sup> Patricio Ledesma, Exom Group: CRO for Clinical Trials in Italy, 2021 ; <sup>(5)</sup> Cagnazzo C., Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future?, 2020 ; IQVIA. <sup>(6)</sup> Leem, 11<sup>ème</sup> enquête sur les essais cliniques : Accroître la position de leader de la France, 2021





# Comparaison entre pays sur les différentes évolutions majeures en matière d'essais cliniques

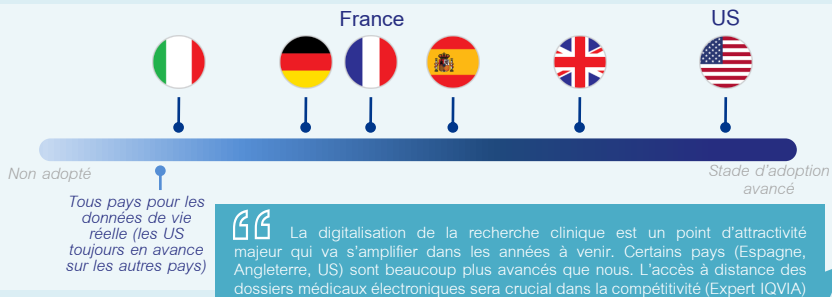


# Comparaison des pays sur les innovations majeures

Les Etats-Unis et le Royaume-Uni sont aujourd'hui les pays les plus avancés sur l'ensemble des évolutions liées aux essais cliniques, aussi bien au niveau de l'adoption que du réglementaire

## Comparaison des pays

Stade d'adoption général des évolutions majeures



## Prérequis au développement de l'innovation

- Appétence et volonté des promoteurs et investigateurs de développer ces évolutions
- Infrastructure numérique et digitale capable de supporter la digitalisation des essais cliniques
- Système de soin intégré / harmonisé au niveau national limitant les divergences de réglementations et d'organisation
- Interopérabilité des systèmes propice à la mise en place de solutions digitales
- Harmonisation des registres de données
- Homogénéisation des réglementations / directives entre les différentes agences réglementaires

## Meilleures pratiques / facteurs de performance

- > Plateforme commune à tous les promoteurs, développée par les agences réglementaires (ex : application MyStudies)
- > Démarche collaborative et participative incluant l'ensemble des parties prenantes (agences réglementaires, industriels, CROs, etc.)



## Principaux atouts de la France

### En matière d'évolution des essais cliniques

- > Une volonté et un investissement des industriels et institutionnels pour développer en France l'usage des nouvelles évolutions en matière de recherche clinique
- > Le cadre autour de la protection des données est aujourd'hui plus formalisé et structuré en France (voire stricte) avec la loi Informatique et Libertés que dans les autres pays européens qui interprètent plus librement le RGPD et qui pourraient donc potentiellement être sujets à des contrôles ultérieurs

### En matière d'attractivité des essais cliniques en général

- > L'expertise des leaders d'opinion français
- > Un comité d'éthique central (soumission d'un seul CPP pour l'ensemble des centres investigateurs)
- > Le crédit impôt recherche (jusqu'à 30 millions d'euros)



Pour l'ensemble des évolutions majeures (ECDs<sup>1</sup>, RWE, MTI et biomarqueurs) les Etats-Unis sont en tête du palmarès au niveau mondial, soutenus par des agences réglementaires et gouvernementales proactives et ouvertes à ces changements et une forte propension à la prise de risque au niveau des promoteurs



Le Royaume-Uni se démarque également grâce à un cadre réglementaire favorable et homogène au niveau national et entre agences, et désormais une volonté du gouvernement de développer la recherche clinique, notamment sur l'aspect digital et les solutions centrées patients



L'Espagne, grâce son engagement général au niveau des essais cliniques, occupe la seconde position en Europe, excepté pour les données de vie réelle (il n'existe aucun registre de données cliniques)



La France se positionne comme un pays relativement ouvert et à un stade d'adoption des différentes évolutions assez avancé grâce notamment à un véritable engagement des promoteurs (industriels et académiques) et au soutien des agences réglementaires. Des freins réglementaires persistent néanmoins (manque d'harmonisation, de collaboration avec les promoteurs, etc.) tout comme au niveau des infrastructures (besoin d'interopérabilité des SI, etc.)



L'Italie et l'Allemagne accusent un certain retard au niveau de l'adoption de certaines évolutions (notamment celle de ECDs<sup>1</sup>) du fait d'une organisation du système de santé et de recherche très régionalisée pour les deux pays et d'un retard général au niveau de la digitalisation en Allemagne (tous secteurs confondus)

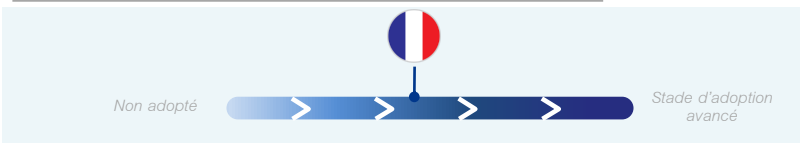
# Malgré certains freins réglementaires, le positionnement de la France en matière d'ECDs<sup>1</sup> reste honorable grâce des promoteurs et agences engagés

## Décentralisation des essais cliniques – France

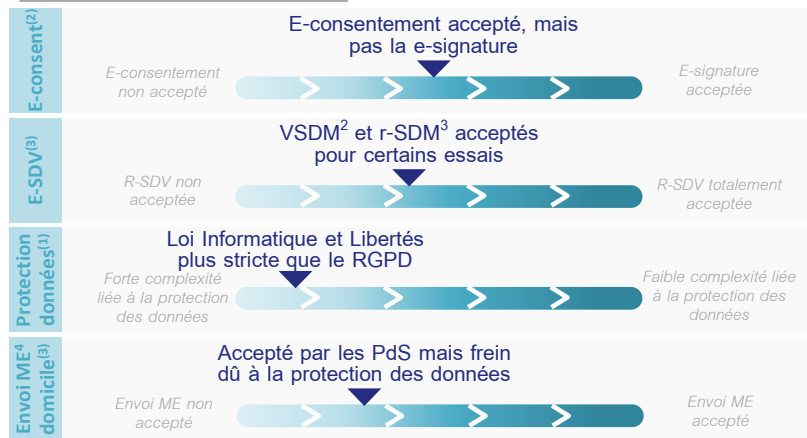


### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

#### Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs<sup>(1)</sup>



#### Acceptabilité réglementaire



### Éléments clés de la France sur les essais cliniques décentralisés<sup>(1)</sup>

#### Éléments positifs

La décentralisation / digitalisation des essais cliniques (ou solutions direct-to-patient) est un sujet pris en main par les promoteurs industriels en France, comme institutionnels, qui considèrent cette évolution souvent comme la plus importante et comme une « innovation sociale »

Les agences réglementaires en France (ANSM, CPP, CNIL, etc.) ont dans la majorité des cas été considérées comme flexibles et ouvertes à ces évolutions (contrôle qualité à distance, e-consent, etc.), en réponse au contexte peu propice aux essais traditionnels engendré par la COVID-19, ...

> « Dans le contexte de la COVID, la CNIL a été assez réactive et les CPP ont su s'adapter pour favoriser la mise en place d'essais digitalisés et de solutions direct-to-patient » (Expert IQVIA)

... positionnement favorable qui devrait perdurer au-delà de la pandémie selon les acteurs interrogés, malgré des directives qui sont aujourd'hui destinées au contexte de crise uniquement

#### Axes d'amélioration

En revanche, il existe un besoin, d'un point de vue réglementaire, d'harmonisation et de réflexion avec l'ensemble des parties prenantes pour développer et faciliter davantage l'usage des ECDs, ...

... une harmonisation qui se veut également au niveau des hôpitaux, pour permettre l'interopérabilité des systèmes et des données aujourd'hui freinée par une digitalisation restreinte

> « Aujourd'hui moins de 2% du budget des hôpitaux en France va dans la digitalisation tandis que c'est entre 3% et 5% aux Etats-Unis » (Expert laboratoire pharmaceutique)

La réglementation en matière de protection des données est aujourd'hui plus stricte que dans les autres pays de l'UE régis par le RGPD, ce qui freine l'utilisation des solutions direct-to-patients (home nursing, expédition des ME au domicile des patients, etc.)

Même s'il existe une véritable volonté des promoteurs d'étendre l'utilisation des ECDs, soutenue par les agences réglementaires, certains freins réglementaires persistent tout comme au niveau des infrastructures

Notes : <sup>1</sup> Essais cliniques décentralisés ; <sup>2</sup> Video source data monitoring ; <sup>3</sup> Remote source data monitoring ; <sup>4</sup> Médicament expérimental.  
Sources : <sup>(1)</sup> Entretiens experts laboratoires pharmaceutiques, institutionnels et IQVIA ; <sup>(2)</sup> Castor, eConsent Readiness in 12 countries, 2021 ; <sup>(3)</sup> Agrégation et analyse IQVIA ; IQVIA.

# A date, et cela de manière historique en ce qui concerne l'innovation des essais cliniques, les Etats-Unis sont le pays le plus avancé en matière d'ECDs<sup>1</sup>

## Décentralisation des essais cliniques – Etats-Unis

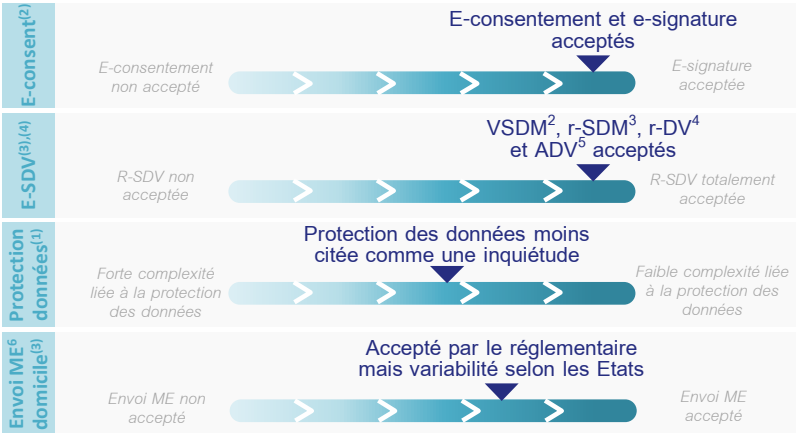


### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

#### Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs<sup>(1)</sup>



#### Acceptabilité réglementaire



### Éléments clés des Etats-Unis sur les essais cliniques décentralisés<sup>(1)</sup>

Éléments positifs

L'engagement de la FDA dans le développement des ECDs, et des innovations en général, est **incontestable** et cela depuis de nombreuses années, avec une réelle réactivité voire proactivité

- > « La FDA et l'OHRP<sup>7</sup> supportent l'e-consentement pour les essais cliniques depuis 2016 »<sup>(5)</sup>
- > « Dès les premiers jours de la pandémie [...] la FDA a publié un guide proactif à l'intention de l'industrie pour la continuité des essais, qui encourageait l'utilisation de "méthodes alternatives" »<sup>(6)</sup>

Cet engagement va même au-delà avec la mise en place d'**outils spécifiques et unifiés**

- > « La FDA met à disposition son application FDA MyStudies en tant que plateforme gratuite permettant d'obtenir de manière sécurisée le consentement des patients [...] en raison de la COVID-19 »<sup>(7)</sup>

La FDA souhaite ouvertement **faire subsister ces évolutions direct-to-patient post-COVID**

- > « [...] les dernières orientations de la FDA en juin autorisent la mise en œuvre des innovations qui ont été couronnées de succès lors du confinement pour une utilisation en dehors de la pandémie »<sup>(8)</sup>

En addition de l'implication des agences réglementaires, des **organisations** ont mis en place des **démarches pour faciliter et accélérer l'adoption des ECDs** et autres solutions centrées patients (White paper, toolkit et groupe de travail de l'ACRO sur les ECDs<sup>(9)</sup>, association DTRA<sup>(10)</sup>, etc.)

Axe d'amélioration

Le principal frein au développement des ECDs aux Etats-Unis repose sur la **variabilité des réglementations selon les Etats** (livraison du médicament expérimental, télémedecine, etc.)

- > « Les lois et réglementations relatives à la responsabilité et à la délivrance des médicaments expérimentaux varient en fonction des Etats et en fonction du statut d'enregistrement du produit »<sup>(11)</sup>

Les Etats-Unis, comme d'usage dans la recherche et beaucoup d'autres domaines, sont précurseurs au niveau mondial aussi bien d'un point de vue réglementaire qu'au niveau de l'adoption des ECDs avec un état d'esprit pionnier et un fort appétit pour le risque<sup>(1)</sup>

Notes : <sup>1</sup> Essais cliniques décentralisés ; <sup>2</sup> Video source data monitoring ; <sup>3</sup> Remote source data monitoring ; <sup>4</sup> Remote data verification ; <sup>5</sup> Audio data verification ; <sup>6</sup> Médicament expérimental ; <sup>7</sup> US Office for Human Research Protections.

Sources : <sup>(1)</sup> Entretiens experts laboratoires pharmaceutiques, institutionnels et IQVIA ; <sup>(2)</sup> Castor, eConsent Readiness in 12 countries, 2021 ; <sup>(3)</sup> Agrégation et analyse IQVIA ; <sup>(4)</sup> Informa, Decentralized Clinical Trials In 2020: A Global Survey, 2020 ; <sup>(5)</sup> Clinical Trials Arena, Digitalization trends shaping outpatient clinical trials in 2021 ; <sup>(6)</sup> Applied Clinical Trials, Five Key Considerations for Designing and Implementing DCTs, 2021 ; <sup>(7)</sup> FDA, COVID MyStudies Application (App), 2020 ; <sup>(8)</sup> Outsourcing-Pharma, DCTs call for supply chain flexibility: Marken, 2021 ; <sup>(9)</sup> ACRO (Association of Clinical Research Organizations), Page internet ; <sup>(10)</sup> DTRA (Decentralized Trials & Research Alliance), Page internet ; <sup>(11)</sup> Maria Apostolaros et al., Legal, Regulatory, and Practical Issues to Consider When Adopting Decentralized Clinical Trials . 2020 ; IQVIA.

# Le Royaume-Uni, en 2<sup>ème</sup> position après les Etats-Unis aux niveaux des ECDs<sup>1</sup>, bénéficie désormais d'un appui concret du gouvernement britannique



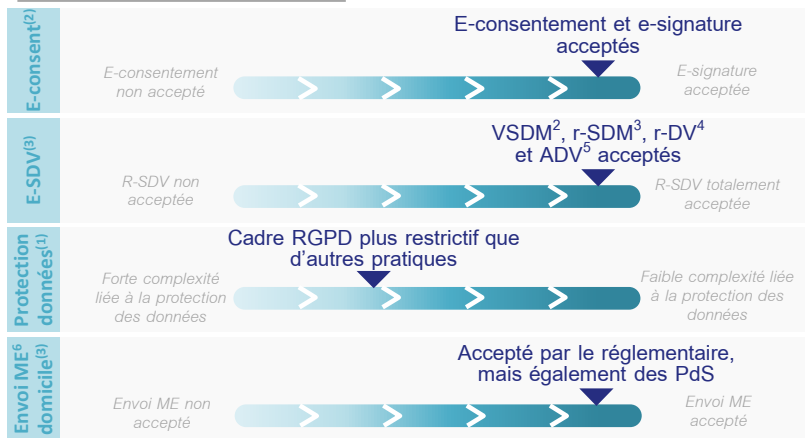
## Décentralisation des essais cliniques – Royaume-Uni

### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

#### Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs<sup>(1)</sup>



#### Acceptabilité réglementaire



### Éléments clés du Royaume-Uni sur les essais cliniques décentralisés<sup>(1)</sup>

Si le Royaume-Uni a **fait front commun** au niveau réglementaire durant la pandémie et s'est **fortement impliqué** dans la **décentralisation / digitalisation** des essais, ...

- > « Lors des dix derniers mois, le Royaume-Uni a montré qu'il était possible de mettre en place une approche unique et collective à l'échelle du pays, réunissant le National Institute for Health Research (NIHR), Public Health England, UK Research & Innovation, [...] et autres. [...] Cela a permis à certaines études de passer de la définition au recrutement du 1<sup>er</sup> patient en quelques jours. L'utilisation [...] d'essais virtuels a également été essentielle au cours de cette période »<sup>(4)</sup>

Éléments positifs

..., cet engagement a été **renforcé en 2021** par la mise en place d'un **plan national ambitieux pour la recherche médicale (et les innovations digitales) par le gouvernement, au-delà de la pandémie**

- > « [L'objectif est de] veiller à ce que la recherche clinique soit axée sur le patient. [...] L'innovation digitale est au cœur de cette nouvelle vision [...]. La vision du gouvernement britannique en matière de recherche médicale [...] offre ainsi des perspectives prometteuses pour l'avenir des soins de santé alors que nous commençons à nous remettre de la crise actuelle »<sup>(5)</sup>

**Comme pour les Etats-Unis, ce positionnement du Royaume-Uni en faveur des innovations et des ECDs n'est pas nouveau (exemple du NIHR – National Institute for Health Research)<sup>(6)</sup>**

Le Royaume-Uni est l'un des pays les plus facilitateurs pour la mise en place d'ECDs en raison du positionnement homogène entre les différentes agences réglementaires / gouvernementales, aujourd'hui renforcé par une vision gouvernementale en faveur de la digitalisation



La recherche clinique est l'épine dorsale des soins de santé. Elle permet d'améliorer la détection, le diagnostic, le traitement et la prévention des maladies et d'améliorer la vie des patients dans tout le pays<sup>(5)</sup>

Notes : <sup>1</sup> Essais cliniques décentralisés ; <sup>2</sup> Video source data monitoring ; <sup>3</sup> Remote source data monitoring ; <sup>4</sup> Remote data verification ; <sup>5</sup> Audio data verification ; <sup>6</sup> Médicament expérimental.

Sources : <sup>(1)</sup> Entretiens experts laboratoires pharmaceutiques, institutionnels et IQVIA ; <sup>(2)</sup> Castor, eConsent Readiness in 12 countries, 2021 ; <sup>(3)</sup> Agrégation et analyse IQVIA ; <sup>(4)</sup> Pharmfield, The future of clinical research, 2021 ; <sup>(5)</sup> HealthcareITNews, UK announces vision for future of clinical research, 2021 ; <sup>(6)</sup> NIHR, Delivering complex and innovative trials ; IQVIA.

# Le développement des ECDs<sup>1</sup> en Espagne connaît une tendance positive malgré les défis liés à la fracture numérique et la réglementation

## Décentralisation des essais cliniques – Espagne

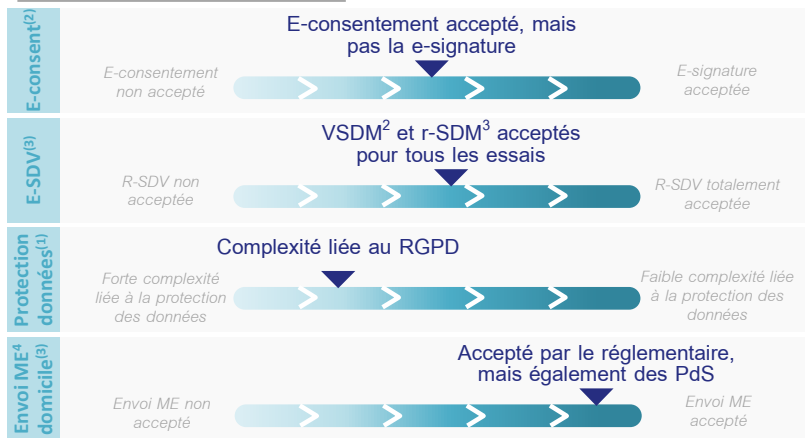


### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

#### Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs<sup>(1)</sup>



#### Acceptabilité réglementaire



### Éléments clés de l'Espagne sur les essais cliniques décentralisés<sup>(4)</sup>

La COVID a été un accélérateur du développement des ECDs en Espagne. Cependant, le cadre réglementaire établi pendant la pandémie risque de ne pas se maintenir

#### Éléments positifs

- > En période de COVID, l'AEMPS a autorisé le **contrôle des données à distance**, ce qui ne pouvait pas être fait auparavant
- > De nouveaux projets ont été mis en place pour **améliorer le circuit d'échantillons de recherche** pour les essais cliniques décentralisés

#### Axes d'amélioration

- > Les chercheurs du FISABIO évoquent la **fracture numérique** dans le système de santé comme un challenge à surmonter. La pandémie a également mis en évidence l'importance de la **télé médecine**, mais aussi les lacunes dans ce domaine
- > La législation n'est pas encore préparée et n'**envisage pas des essais cliniques entièrement décentralisés**. Il semblerait que l'autorité espagnole attende un cadre réglementaire / des orientations de l'EMA

#### Le projet européen Trials @ Home : Une étude pilote paneuropéenne pour tester la faisabilité d'essais décentralisés et les comparer avec les essais traditionnels<sup>(4)</sup>

Au centre de recherche de Valence, il a été décidé d'étudier l'application des ECDs dans le diabète en raison de sa forte incidence et parce que « les patients ont une certaine autonomie en ce qui concerne le suivi et le traitement de la maladie ». L'étude comprend trois modalités : une partie traditionnelle, une totalement à distance et une hybride



Compte tenu du besoin et de l'urgence de la recherche sur la prévention et les traitements pour la COVID-19, de nombreux essais ont incorporé des procédures à distance telles que des appels téléphoniques de suivi<sup>(4)</sup>

Notes : <sup>1</sup> Essais cliniques décentralisés ; <sup>2</sup> Video source data monitoring ; <sup>3</sup> Remote source data monitoring ; <sup>4</sup> Médicament expérimental.

Sources : <sup>(1)</sup> Entretiens experts laboratoires pharmaceutiques, institutionnels et IQVIA ; <sup>(2)</sup> Castor, eConsent Readiness in 12 countries, 2021 ; <sup>(3)</sup> Agrégation et analyse IQVIA ; <sup>(4)</sup> Lucia Caballero, Ensayos clinicos virtuales en tiempos de covid-19 (y más allá), 2021 ; IQVIA.

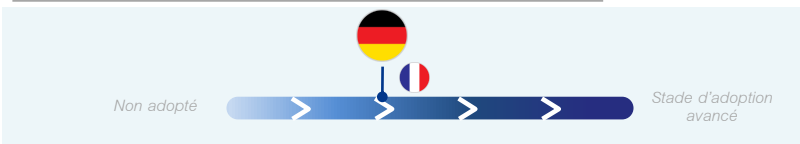
# Les autorités allemandes ne sont pas en faveur du développement des essais 100% décentralisés, toutefois les modèles hybrides sont envisageables

## Décentralisation des essais cliniques – Allemagne

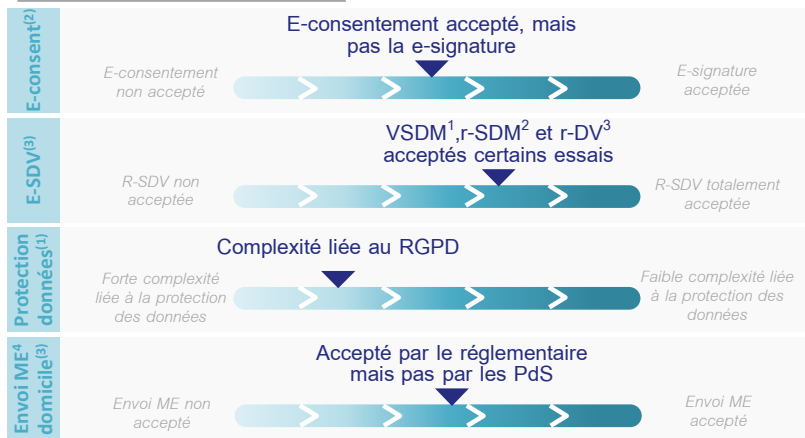


### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

#### Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs<sup>(1)</sup>



#### Acceptabilité réglementaire



### Éléments clés de l'Allemagne sur les essais cliniques décentralisés

Malgré les directives nationales publiées par la BfArM et la PEI (agences réglementaires) facilitant la conduite des essais pendant la pandémie celles-ci vont bientôt être actualisées et ne vont pas perdurer. A cela s'ajoute un retard en termes d'infrastructure numérique et digitale au niveau du pays et un système fédéral qui ne favorise pas l'interopérabilité des systèmes SI entre hôpitaux

#### Éléments positifs

- > La BfArM affirme que les **modèles hybrides peuvent être une alternative viable à l'avenir** si toutes les conditions sont réunies et si le choix d'une étude décentralisée est justifié<sup>(4)</sup>
- > En période de COVID, lorsque la surveillance des sites d'essais cliniques est nécessaire, il est recommandé de privilégier la **surveillance à distance** par téléphone ou par visite vidéo. Cela inclut la possibilité de vérifier les données sources, par exemple par caméra<sup>(5)</sup>

#### Axes d'amélioration

- > Le BfArM a jusqu'à présent conclu qu'un **essai clinique purement décentralisé n'est qu'une possibilité exceptionnelle**<sup>(4)</sup>
- > En période de COVID, les lignes directrices de l'UE suggèrent d'obtenir des consentements oraux du patient (par téléphone ou vidéoconférence complétés par une confirmation par courriel). Toutefois, ce consentement doit être fourni par écrit en Allemagne (signature à l'encre humide ou électronique qualifiée). **Aucune exception n'a eu lieu pendant la pandémie**
- > **L'envoi de ME<sup>4</sup> n'est autorisé que dans des cas exceptionnels, lorsqu'un prestataire de services « dûment qualifié » est engagé comme mandataire par le promoteur**<sup>(5)</sup>
- > En termes d'infrastructure, l'Allemagne connaît un retard manifeste dans le numérique et le digital, tous secteurs confondus, ce qui ralentit très fortement l'adoption des ECDs<sup>5</sup>

« En raison de son infrastructure numérique et digitale peu développée, l'Allemagne est en retard sur l'adoption des essais cliniques décentralisés. Cela affecte le pays de façon globale, le secteur de l'éducation, etc. » (Expert IQVIA)

Notes : <sup>1</sup> Video source data monitoring ; <sup>2</sup> Remote source data monitoring ; <sup>3</sup> Remote data verification ; <sup>4</sup> Médicament expérimental ; <sup>5</sup> Essais cliniques décentralisés.

Sources : <sup>(1)</sup> Entretiens experts laboratoires pharmaceutiques, institutionnels et IQVIA ; <sup>(2)</sup> Castor, eConsent Readiness in 12 countries, 2021 ; <sup>(3)</sup> Agrégation et analyse IQVIA ; <sup>(4)</sup> Julia Döring, Decentralized clinical trials, 2020 ; <sup>(5)</sup> Hogen Lovells, Additional German guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 pandemic, 2020 ; IQVIA.

# Même s'il est possible de lancer des ECDs<sup>1</sup> en Italie en période de COVID, le pays reste en retard principalement en raison des disparités régionales

## Décentralisation des essais cliniques – Italie

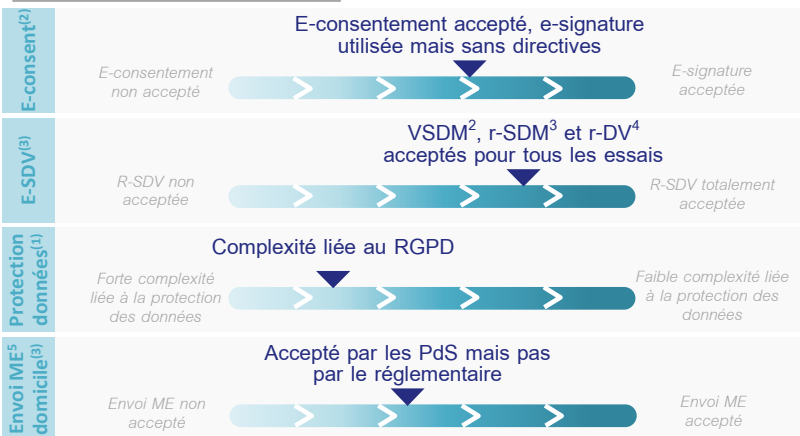


### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

#### Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs<sup>(1)</sup>



#### Acceptabilité réglementaire



### Éléments clés de l'Italie sur les essais cliniques décentralisés<sup>(4)</sup>

Malgré les directives publiées par l'AIFA en période de COVID, l'Italie est le pays le moins avancé en termes de développement d'ECDs en raison des disparités régionales et du manque de lignes directrices

#### Éléments positifs

Les mesures en faveur des ECDs proposées par l'AIFA pendant la pandémie sont les suivantes :

- > Visites à distance
- > Possibilité d'effectuer des procédures d'essai à domicile ou à proximité du domicile du patient
- > Approvisionnement en médicaments au domicile du patient

#### Axes d'amélioration

- > Il n'existe pas de procédure harmonisée entre les différents sites de recherche italiens en raison des disparités régionales
- > En dehors du contexte de la COVID-19, l'Italie ne possède pas de lignes directrices pour faciliter le contrôle qualité et l'e-SDV
- > Il existe une grande hétérogénéité de comportement et de résistance de la part des responsables de la protection des données des centres de recherche et des entreprises pharmaceutiques ou des CROs



La décentralisation est compliquée en Italie parce que le système de soins est organisé de telle façon qu'il y ait une autonomie régionale ce qui limite une implémentation facile au niveau national (Expert IQVIA)

Notes : <sup>1</sup> Essais cliniques décentralisés ; <sup>2</sup> Video source data monitoring ; <sup>3</sup> Remote source data monitoring ; <sup>4</sup> Remote data verification ; <sup>5</sup> Médicament expérimental.

Sources : <sup>(1)</sup> Entretiens experts laboratoires pharmaceutiques, institutionnels et IQVIA ; <sup>(2)</sup> Castor, eConsent Readiness in 12 countries, 2021 ; <sup>(3)</sup> Agrégation et analyse IQVIA ; <sup>(4)</sup> Cagnazzo C., Lessons learned from COVID-19 for clinical research operations in Italy: what have we learned and what can we apply in the future?, 2020 ; IQVIA.



# La France consolide un pool de données de vie réelle intéressant mais en est au balbutiement de son utilisation

## Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – France



### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire



### Une réglementation qui ne s'est pas emparée du sujet

#### Les régulateurs français sont pour l'instant restés peu actifs derrière la FDA et l'EMA...

Il existe peu de recommandations propres aux données de vie réelle par les autorités française. Néanmoins la HAS a émis en juin 2021 un guide méthodologique sur les études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux<sup>(1)</sup>

#### ... mais le secteur industriel français bouge

Dassault Systèmes, par le rachat de Medidata, se positionne comme un acteur fort de l'utilisation des RWE avec les bras synthétiques<sup>(2)</sup>

Novartis, spécialiste des études *in silico*, a conclu plusieurs partenariats avec des laboratoires pharmaceutiques<sup>(3)</sup>



### Principaux leviers et freins au développement de la RWD

La France possède quelques atouts par rapport aux données de vie réelle mais a encore besoin de s'armer technologiquement, culturellement et de monter en compétence

- > La France dispose de bases de données de vie réelle couvrant une partie importante de la population avec le SNDS qui regroupe plusieurs sources de données<sup>(4)</sup>

En 2018 la SNIIRAM et le PMSI couvraient 60 millions de français

- > La France se place comme le 3<sup>e</sup> marché européen pour le Dossier Médical Electronique<sup>(5)</sup>

Avec une part d'environ 17% du marché européen, la France se positionne derrière l'Allemagne et le RU

- > Au travers des différentes interviews conduites avec des acteurs du marché, côté privé et public, plusieurs faiblesses apparaissent pour la France par rapport au RWE :

- > Il y a une obsolescence des matériels informatiques présents dans les hôpitaux et une démarche « déconcentrée » sur la structuration des dossiers patients et des données en général<sup>(6)</sup>
- > Les compétences par rapport aux nouvelles méthodologies / designs des essais cliniques sont inégales et l'acculturation prend du temps, ce manque peut faire qu'un essai ne soit pas validé<sup>(7)</sup>
- > Les contraintes liées à la protection des données en France sont fortes avec peu de flexibilité de la CNIL. Le rôle de la CNIL n'est pour autant pas remis en cause<sup>(6)(7)</sup>

« L'utilisation de bras virtuels, de la modélisation, de modèles *in silico* sont encore loin de ce qui se fait réellement sur le marché français des essais cliniques et sont à envisager à plus long terme<sup>(6)</sup> »

« Les bras virtuels sont nouveaux en France, c'est compliqué pour les agences d'évaluation d'avoir l'expertise nécessaire pour les nouvelles méthodologies. Au final, elles ont peur de mal faire et préfèrent ne pas prendre de risque<sup>(6)</sup> »

# Les Etats-Unis sont le seul pays à avoir approuvé l'utilisation de données de vie réelle dans de le cadre de designs innovants et complexes de protocoles

## Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – Etats-Unis



### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire



### Une réglementation qui promeut l'innovation

#### La FDA a été très active sur les sujets des données de vie réelle...

La pierre angulaire de la réglementation américaine est le 21st Century Cures Act, il a été poursuivi par plusieurs orientations et frameworks autour de la soumission de dossiers pour médicaments et dispositifs médicaux, l'utilisation d'Electronic Health records etc.<sup>(1)(2)</sup>

#### ... et favorise son utilisation dans les essais

La FDA a approuvé en 2020 l'utilisation d'un bras synthétique par Medidata et Medicenna Therapeutics dans le cadre d'un essai clinique sur le glioblastome en phase 3<sup>(3)</sup>

De plus, entre 2019 et 2021, la FDA a compté le Dr Abernethy dans ses rangs en provenance de Flatiron, considérée comme une spécialiste des bras virtuels

### Principaux leviers et freins au développement de la RWD

Les Etats-Unis se positionnent comme les leaders du marché pour le développement des données de vie réelle mais surtout pour leur utilisation lors d'essais cliniques

#### > Les Etats-Unis disposent d'une base de données de vie réelle importante avec le CMS<sup>(4)</sup>

En 2018 elle couvrait 120 millions d'américains

#### > En complément de cette base de données, la FDA a noué une collaboration avec Flatiron

Elle a pour but d'utiliser les RWE dans le cadre réglementaire de la recherche dans le cancer. Elle doit notamment permettre de renforcer les connaissances analytiques et méthodologiques<sup>(5)</sup>

#### > Aujourd'hui les Etats-Unis sont les seuls à appliquer les RWE dans le cadre de designs complexes d'essais cliniques<sup>(2)(7)</sup>

#### > Bien que présentes, les règles autour de la protection des données sont plus flexibles aux Etats-Unis

#### > Malgré les efforts fournis par le régulateur américain, il reste des pistes d'améliorations<sup>(6)</sup>

Il existe des zones d'ombres dans les règles instaurées par la FDA, notamment sur les données nécessaires à la prise de décision « regulatory grade »

Les Etats-Unis sont en train de créer un écart avec le reste du monde, notamment autour des données et de la data privacy. Cet écart tend à s'étendre<sup>(7)</sup>

Il n'y a qu'aux Etats-Unis qu'ils ont vraiment utilisés des bras virtuels. En Europe cela ne s'est pas fait<sup>(7)</sup>

Culturellement les USA sont plus ouverts à l'utilisation d'outils innovants et complexes<sup>(7)</sup>

# Le Royaume-Uni se positionne sur le marché des RWE en préparant un socle de données et réglementations pour des applications en essais cliniques

## Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – Royaume-Uni (1/2)



### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire



### Principaux leviers et freins au développement de la RWD

Le Royaume-Uni apparaît comme le premier pays européen sur les sujets de données de vie réelle, même s'il reste toujours derrière les Etats-Unis

- > **Le Royaume-Uni dispose de bases de données de vie réelle, notamment le CPRD dont 80% des entreprises pharmaceutiques utilisent les données brutes<sup>(3)</sup>**

En 2018 le CPRD et le HES couvraient 53 millions de britanniques



- > **Par ailleurs, le Royaume-Uni se place comme le 2<sup>e</sup> marché européen pour le Dossier Médical Electronique<sup>(4)</sup>**

Il représente 23% du marché européen, juste derrière l'Allemagne (29%)

- > **A travers l'importante couverture technologique et la qualité de leur Dossier de Santé électronique, les Britanniques disposent d'importants sets de données de vie réelle<sup>(5)</sup>**

- > **Malgré la disponibilité des données, il reste compliqué pour le Royaume-Uni d'en faire un usage significatif lors d'essais cliniques<sup>(5)</sup>**

« Les données peuvent être compliquées à trouver, à accéder et très compliquées à utiliser »



- > **Par ailleurs les recommandations de la MHRA sont pour l'instant incomplètes<sup>(6)</sup>**

Elles doivent permettre avec le temps de mieux appréhender n'importe quel type d'essai clinique avec les RWE

### Les régulateurs viennent de définir leurs orientations

#### Le MHRA a drafté en 2020 ses premières recommandations en lien avec les données de vie réelle...

Ces recommandations se focalisent sur les essais randomisés contrôlés et représentent la première étape d'une série de recommandations à paraître<sup>(1)</sup>



#### ... mais le Royaume-Uni était déjà impliqué dans des essais RWE

En 2019, au congrès de l'ASCO, le Royaume-Uni est le pays européen ayant présenté le plus d'études RWE (13 études), loin derrière les Etats-Unis (101 études) mais juste derrière la Chine (15 études)<sup>(2)</sup>



Les Britanniques se sont intéressés assez tôt aux registres et aux données observationnelles. Grâce à cela, ils sont aujourd'hui en avance par rapport à la France<sup>(7)</sup>



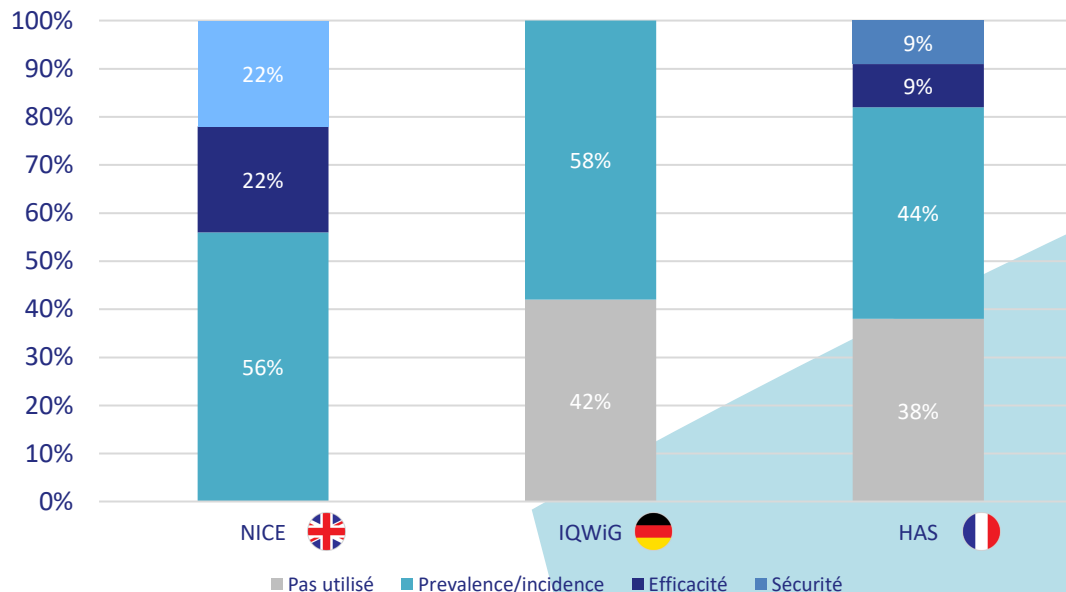
Le Royaume-Uni avance, c'est plus rapide au niveau réglementaire. En termes de processus tout est bien cadré, ils ont plus de moyens qu'en France et cela leur a permis d'avoir quelque chose de bien défini<sup>(8)</sup>

# Au Royaume-Uni, le NICE se positionne en leader européen de l'application des données de vie réelle dans les décisions de remboursement

Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – Royaume-Uni (2/2)



Utilisation des RWD dans l'évaluation de l'efficacité et raisons de leur inclusion par les agences<sup>(1)(2)</sup>



Sources : <sup>(1)</sup> Public Policy Institute & IQVIA, Getting real: the potential that real-world evidence can realize for patients, 2017 ; <sup>(2)</sup> Pharmacoconomics, Using Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA) Practice: A Comparative Study of Five HTA Agencies, 2017 ; IQVIA.

# La donnée de vie réelle n'est pas considérée, à ce jour, comme une source de preuve fiable dans les évaluations allemandes

## Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – Allemagne



### Niveau d'adoption et positionnement réglementaire



Tous les experts conviennent que la RWE pourrait combler les lacunes en matière de preuves en montrant la valeur réelle des médicaments chez les patients dans des conditions réelles. Cependant, les experts ont reconnu certains défis tels que : des perspectives hétérogènes et des différences dans les mesures des résultats pour la génération de RWE et l'absence d'expérience pratique avec les RWD collectées via les registres obligatoires dans le cadre de l'évaluation allemande des avantages en raison d'une mise en œuvre peu claire du GSAV<sup>1(1)</sup>

### La RWE est rarement utilisée dans les évaluations allemandes<sup>(2)</sup>

Dans une évaluation de l'utilisation de RWE pour le mélanome, les RWE n'ont été utilisées que pour les estimations de la prévalence et de l'incidence dans les évaluations allemandes. Dans aucun cas, les RWE n'ont été utilisées pour évaluer l'efficacité. De même, dans une évaluation de l'utilisation de preuves non randomisées de l'IQWiG<sup>2</sup>, seule une évaluation de 2015 portant sur un médicament contre l'hépatite C a jugé que les preuves non randomisées étaient appropriées

### Principaux leviers et freins au développement de la RWD

La RWE est assez limitée en Allemagne du fait que les experts ne font pas confiance à la RWD pour la génération de preuves dans le cadre d'un EC<sup>3</sup>. Toutefois, quelques initiatives ont été mises en place



- > Avec l'introduction des dossiers électroniques des patients et des applications de santé numériques ainsi que le déploiement complet de l'infrastructure téléinformatique, cette situation va changer en Allemagne dans les années à venir<sup>(3)</sup>
- > **L'Allemagne est le premier marché européen pour le Dossier Médical Electronique<sup>(5)</sup>**  
Il représente 29% du marché européen



- > Les scientifiques les plus expérimentés dans le développement de produits médicaux en Allemagne sont, à ce jour, concentrés presque exclusivement sur les essais cliniques randomisés dans le processus de génération de preuves<sup>(4)</sup>
- > La disponibilité des preuves du monde réel en Allemagne reste assez limitée. Par exemple, le dossier électronique du patient (qui est obligatoire aux États-Unis avec la loi HiTECH depuis 2009) ne sera pas introduit avant 2022<sup>(3)</sup>

### Depuis 2019, de plus en plus d'initiatives voient le jour pour mettre en place des plateformes de RWE<sup>(3)</sup>

- > **Data4Life** : Une initiative caritative de l'Institut Hasso Plattner.
- > **Urogista / Uroscience** : Initiative du "Deutsches Institut für fachärztliche Versorgungsforschung" (DIFA) et du "Berufsverband der Deutschen Urologen e.V." afin d'automatiser les notifications pour le registre du cancer par le biais de "plug-ins" dans le système de gestion du cabinet médical, de les stocker dans une base de données centrale et de faciliter la participation des urologues

Note : <sup>1</sup> GSAV : German Drug Supply Safety Act ; <sup>2</sup> IQWiG : Institute for Quality and Efficiency in Health Care ; <sup>3</sup> Essai Clinique.

Sources : <sup>(1)</sup> Sievers H., Real-world evidence: perspectives on challenges, value, and alignment of regulatory and national health technology assessment data collection requirements, 2021 ; <sup>(2)</sup> Ashley Jaksa, The case for real-world evidence in Germany, 2019 ; <sup>(3)</sup> Thilo Löwe, Real-World Evidence as a Trailblazer of Data Medicine, 2021 ; <sup>(4)</sup> Digital Medicine Society, Health innovation hub of the German Federal Ministry of Health, 2021 ; <sup>(5)</sup> IQVIA, EMR footprints in Europe – Landscape, 2021 ; IQVIA.



# L'Espagne est en retard vs. les autres pays en Europe en raison d'un manque de collecte de données cliniques mais des actions sont prises pour y remédier

Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – Espagne



## Niveau d'adoption et positionnement réglementaire



## Exemples d'utilisation de RWD

### L'utilisation de RWD pour la prise de décision en complément des essais cliniques<sup>(1)</sup>

- La collecte, en continu, des données sur l'utilisation des médicaments a permis d'établir un prix de référence minimum
- A Barcelone, des médicaments ont été retirés de la couverture sociale après des résultats cliniques non convaincants ou dangereux grâce à la RWD
- La RWD a contribué au développement d'un logiciel pour gérer le temps d'attente des patients
- Les analyses rétrospectives des réadmissions à l'hôpital servent à développer des échelles/critères pour évaluer le risque de réadmission à l'hôpital
- Les données relatives aux prescriptions électroniques universelles ont révélé que l'impact de l'euro santé a conduit à des prescriptions moins remplies en Catalogne

## Principaux leviers et freins au développement de la RWD<sup>(1)</sup>

L'Espagne n'optimise pas l'utilisation de la donnée. La majorité des bases de données existantes collectent majoritairement des données administratives mais peu de données cliniques<sup>(1)</sup>. En revanche, des actions sont en train d'être mises en place pour intégrer davantage des solutions de RWD au niveau des hôpitaux et des administrations locales<sup>(2)</sup>

- > Les soins primaires sont un endroit parfait pour la collecte de données. **En Espagne, les 17 communautés autonomes disposent de registres électroniques de santé**
- > Un **groupe d'hôpitaux s'est formé autour de la RWD** (à travers l'initiative espagnole "One Company") pour **travailler sur des solutions intégrées de RWD** et notamment sur la mise en œuvre de solutions technologiques pour améliorer l'inclusion des patients, les protocoles de traitement clinique et aider à la gestion des hôpitaux dans le cadre d'essais cliniques incluant de la RWD<sup>(2)</sup>

### Difficultés liées à l'utilisation des registres de soins primaires :

- > Absence d'un registre national
- > Difficulté d'accès à l'information
- > Manque d'intérêt des autorités
- > Processus administratif complexe
- > Manque de formation des chercheurs
- > Manque de ressources
- > Mauvaise qualité des registres
- > Demandes de données non liées à l'objectif principal de l'étude

🗨️ Ce qui a historiquement été remis en question à propos des essais cliniques, c'est qu'en limitant le type de population à des groupes très spécifiques, les résultats étaient biaisés. Le suivi des patients au cours de leur vie quotidienne et la collecte de données de vie réelle permet d'éliminer ces écarts et de considérer un ensemble d'individus plus diversifié<sup>(3)</sup>

# La donnée de vie réelle disponible dans les registres de l'AIFA n'est pas exploitée à ce jour en raison du manque de directives et d'harmonisation

Données de vie réelle / bras synthétique / in silico – Italie



## Niveau d'adoption et positionnement réglementaire



## Un concept en plein essor

### THIN®, l'une des plus grandes bases de données de soins de santé d'Europe, arrive en Italie<sup>(1)</sup>

THIN® est utilisé par les autorités sanitaires de plusieurs pays européens. Aujourd'hui, THIN® s'étend à l'Italie, en renforçant sa pertinence avec des données italiennes issues du logiciel ambulatoire d'un panel de médecins généralistes. Ce panel, qui ne cesse de s'élargir, est déjà représentatif aux niveaux national et macro régional, avec plus de 900 000 patients suivis

### In Silico World, un nouveau projet financé par l'UE<sup>(2)</sup>

Financé par le programme Horizon 2020 de l'UE et coordonné par l'université de Bologne, le projet In Silico World développera 11 solutions pour la start-up italienne InSilicoTrials

## Principaux leviers et freins au développement de la RWD<sup>(3)</sup>

Les registres de l'AIFA constituent une source précieuse pour développer la RWD en Italie, toutefois ils ne sont pas exploités notamment à cause d'un cadre réglementaire pas clair

### > L'Italie est très riche en RWD y compris les bases de données de :

Demandes de remboursement de soins de santé, dossiers médicaux électroniques de médecins généralistes et de pédiatres de famille, médicaments et produits pharmaceutiques, dossiers de sortie d'hôpital et admissions aux urgences, demandes de remboursement des pharmacies communautaires et hospitalières, prescriptions de soins ambulatoires, informations sur les soins résidentiels et communautaires

### > Plusieurs expériences d'intégration de données ont été développées en Italie, soit avec une couverture nationale ou régionale, soit en combinant plusieurs bases de données régionales

### > Absence de directives sur l'utilisation de donnée de vie réelle en essais cliniques

> Le couplage des bases de données est compliqué à réaliser au niveau national en raison de la décentralisation du système de soins. Le regroupement des données régionales nécessite une collaboration entre les agences régionales de santé



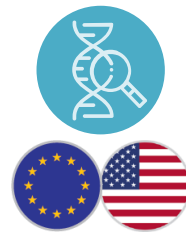
Les essais contrôlés randomisés constituent actuellement l'"étalon-or" de la conception des essais. La façon dont les agences et les autorités peuvent utiliser les nouvelles conceptions d'essais et les données du monde réel est moins claire<sup>(4)</sup>



Il y a beaucoup de disparités régionales en termes d'accès aux données et de délais pour obtenir les autorisations surtout si on veut faire une étude au niveau national<sup>(3)</sup>

# Les Etats-Unis sont leader sur le marché des MTIs mais l'Europe, qui en est un acteur historique, reste une région importante grâce à sa recherche

## Médicaments de thérapie innovante – Europe vs. Etats-Unis



### Prolifération de MTIs aux USA

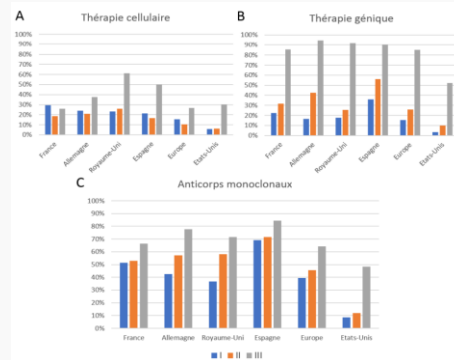
	Sociétés*	Programmes**
	500	1 500
	51	149
	36	100
	40	74

A l'échelle mondiale, les **Etats-Unis** sont leader dans le domaine des MTIs. A l'échelle européenne, le **Royaume-Uni** est au premier rang en nombre de produits en cours de développement et devant la France et l'Allemagne<sup>(4)</sup>

\*Sociétés développant des produits de thérapie génique et cellulaire  
\*\*Programmes de recherche et/ou de développement clinique qui incluent un produit développé par une société du pays

### Participation aux essais cliniques

Les pays européens ont tendances à participer à plus d'essais cliniques internationaux toutes phases confondues que les Etats-Unis, surtout en phase III



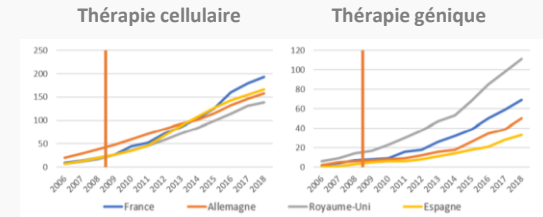
En Europe, le Royaume-Uni, l'Espagne et la France ont attiré le plus grand nombre absolu d'essais cliniques sur les MTIs au cours de la période analysée (112, 102 et 101, respectivement)<sup>(3)</sup>

Les USA réalisent malgré tout, la majorité des essais cliniques liés aux MTIs et comptent pour 47% des parts de marché en 2020 et 57% des essais cliniques de thérapie génique dans le monde, devant l'Europe 2<sup>ème</sup><sup>(4)</sup>

### Une réglementation qui ralentit l'Europe

#### Impact du changement de statut réglementaire en Europe (2007)

Afin de permettre le développement académique de MTI et l'accès des patients à ces traitements dans des maladies rares, l'Europe a instauré une exemption hospitalière, alternative à la procédure centralisée. L'application de celle-ci en droit national est différente dans chaque pays membre. Si cette application a permis une augmentation du nombre des essais cliniques MTIs, c'est surtout le Royaume-Uni qui s'est démarqué sur le sujet<sup>(2)</sup>



#### Délais procédures d'AMM en jours<sup>(2)</sup>

Premier avis	120	210 (+90 EMA)
Evaluation complète	74	300

#### Délais approbation ECs en Europe<sup>(3)</sup>

La majorité des ECs sont approuvés 6 à 12 mois après la demande en France ou en Allemagne, tandis que l'approbation a été obtenue dans les 60 jours pour la majorité des ECs au Royaume-Uni. Le nombre de questions posées par les autorités réglementaires avant l'approbation est également plus élevé en France et en Allemagne



# Si les biomarqueurs ne sont pas encore inclus dans les évaluations il est clair qu'ils font désormais partie intégrante du développement de médicaments

## Biomarqueurs – Europe vs. Etats-Unis



### Une utilisation comparable des biomarqueurs aux USA et en Europe<sup>(1)</sup>

La figure ci-dessous illustre le nombre de médicaments approuvés par l'EMA et la FDA avec au moins 1 biomarqueur utilisé pendant le développement entre 2015 et 2019

- > La moitié des approbations ont été soutenues par des données de biomarqueurs pendant au moins une des étapes de développement
- > De manière remarquable, la proportion d'approbations avec des biomarqueurs est comparable entre l'EMA et la FDA avec une moyenne de 69% et 59%, respectivement, pour la période considérée
- > On constate une légère augmentation de l'acceptation des biomarqueurs ces dernières années, même si cette croissance n'est pas continue



### Des processus de mise sur le marché très hétérogènes<sup>(1)(2)</sup>

En Europe, l'adoption de nouveaux biomarqueurs et de diagnostics compagnons est supervisée par l'EMA qui émet un avis sur la qualification d'un biomarqueur ou non

- > L'EMA prend environ 190 jours pour rendre un avis public sur la qualification d'un biomarqueur. Il est associé à des frais à la charge du demandeur
- > Bien qu'ils ne représentent qu'une très faible proportion des dépenses de l'UE en matière de diagnostic in vitro, les diagnostics compagnons ne bénéficient pas de la reconnaissance par les systèmes de santé européens de la valeur qu'ils apportent aux soins de santé personnalisés
- > L'évaluation des tests de diagnostic compagnons varie en Europe avec des différences au niveau :
  - > Des délais
  - > Des évaluations de valeur
  - > Des critères
  - > Des autorités
  - > Des calendriers de mise à jour



**8 Biomarqueurs**  
Qualifiés par le CHMP et l'EMA

Aux Etats-Unis le processus se fait en 3 étapes sans frais pour l'entité qui soumet la demande et dure 19 mois au total



**8 Biomarqueurs<sup>(3)</sup>**  
Qualifiés via le process Biomarker Qualification Program

# Si l'UE semble être aussi active que les Etats-Unis sur le développement des médicaments services une nouvelle réglementation CE pourrait les ralentir

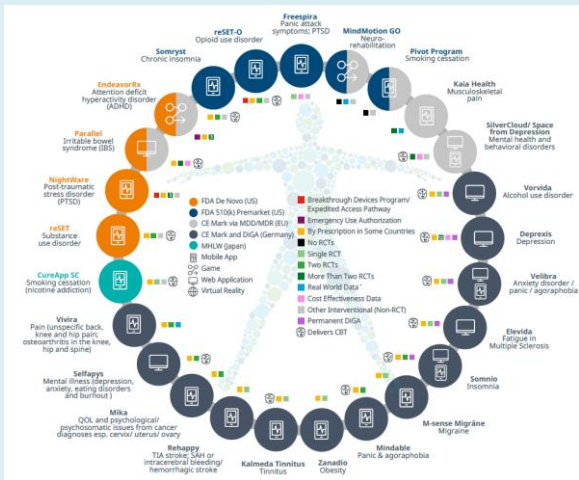
## Médicaments associés à un DM et service – Europe vs. Etats-Unis



### Médicaments services et thérapies digitales dans le monde

L'Europe a été la plus active pour la mise sur le marché de thérapies digitales et médicaments de service

- Parmi les 25 DTx ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché d'au moins un pays, 9 sont aux Etats-Unis, 19 en Europe et 1 au Japon, avec quelques chevauchements. Un ensemble notable de 20 médicaments sont actuellement disponibles sur ordonnance dans certains des pays, ainsi que six médicaments services<sup>(1)</sup>



### L'importance des apps et service renforcée par la pandémie

La COVID-19 a rappelé à quel point il est important de pouvoir accompagner le patient de manière diversifiée. La FDA a renforcé ses messages autour des médicaments service

- « Dans le contexte de l'urgence de santé publique COVID-19, l'utilisation de technologies numériques de santé, y compris les logiciels en tant que dispositifs médicaux ou autres solutions thérapeutiques numériques, peut améliorer la santé mentale et le bien-être des patients souffrant de troubles psychiatriques pendant les périodes de confinement, d'isolement et de quarantaine. En outre, en réduisant le contact des patients avec les prestataires de soins de santé et leur proximité, elles peuvent alléger la charge pesant sur les hôpitaux, les autres établissements de soins de santé et les professionnels de la santé qui font face à une demande accrue en raison de l'urgence sanitaire COVID-19 »<sup>(2)</sup>

D'un point de vue réglementaire, si la FDA favorise la structuration le cadre réglementaire, l'EMA a instauré une nouvelle réglementation sur les marquages CE, qui pourrait impacter négativement les thérapies digitales<sup>(1)</sup>



- Les Etats-Unis souhaitent se focaliser sur la certification des fournisseurs des technologies pour médicament de service et thérapies digitales. En faisant cela, la FDA souhaite favoriser et accélérer de futurs accès au marché pour les entreprises certifiées. Des pilotes sont déjà en cours, par exemple avec Pear Therapeutics
- Du côté de l'Europe, la nouvelle réglementation implémentée par l'EMA en 2021 va complexifier l'accès au marché des thérapies digitales. Le marquage CE va nécessiter de fournir des données de performance, sécurité et efficacité pour les DM dès la catégorie IIa et IIb

Sources : <sup>(1)</sup> IQVIA, Digital HealthTrends 2021 ; <sup>(2)</sup> FDA - U.S. Department of Health and Human Services. Enforcement policy for digital health devices for treating psychiatric disorders during the coronavirus disease 2019 (covid-19) public health emergency; Guidance for industry and food and drug administration staff, 2020 ; IQVIA.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

**RECOMMANDATIONS**

ANNEXES



# Pour faire de la France un pays compétitif en matière d'intégration des évolutions en RC<sup>1</sup> des innovations « socle » sont à promouvoir

## Priorisation des recommandations pour développer l'attractivité de la France en matière de RC<sup>1</sup> innovante





# Lever les freins réglementaires ralentissant l'intégration des innovations en RC

## Recommandation n°1

### Objectifs

- > Adapter les réglementations pour simplifier l'emploi de solutions digitales ou direct-to-patients dans les essais cliniques
- > Adapter le cadre réglementaire afin de permettre la réutilisation des données patients de façon concrète et en garantissant l'anonymisation
- > Homogénéiser les cadres permettant le recueil et l'utilisation de la donnée de vie réelle qui diffèrent aujourd'hui grandement en fonction des acteurs et impactent négativement la qualité des données

### Description / modalités

- > Dans le cadre d'un groupe de travail LEEM / AFCRO / CNIL / DGS / ANSM, trois axes de réflexion sont à prioriser :
  - Adapter le cadre réglementaire relatif à la confidentialité et protection des données patients afin de permettre par exemple l'expédition de médicaments expérimentaux au domicile des patients et **ajuster le cadre réglementaire** lié à l'identifiant numérique patient
  - Travailler sur un cadre commun de recueil et d'utilisation de la donnée de vie réelle
  - Elargir l'acceptation de méthodologies innovantes d'essais cliniques par les agences d'évaluation au-delà du saint graal des essais cliniques contrôlés randomisés

### Impact sur la recherche clinique



### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Innovations en recherche clinique

### Acteurs pilotes de la recommandation



LEEM



AFCRO



CNIL



DGS



ANSM

### Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Investigateur



Fournisseur / start-up



Promoteur



CRO



# CPP: Développer leur professionnalisation & définir un cadre homogène d'analyse dans le cadre des évolutions de la RC<sup>1</sup>

## Recommandation n°2

Note : <sup>1</sup> Recherche clinique.

### Objectifs

- > Faciliter la constitution de dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique intégrant des protocoles innovants et ainsi l'adoption et la mise en place de ce type d'essais cliniques innovants
- > Assurer une plus grande homogénéité dans les prises de décisions des CPP relatives à l'approbation des essais cliniques incluant de nouvelles composantes : données de vie réelle, biomarqueurs, MTIs et médicaments associés à un dispositif médical et un service

### Description / modalités

- > Préciser un référentiel unifié d'évaluation des essais cliniques innovants et une méthode d'analyse uniforme, le diffuser aux parties prenantes cibles (promoteurs et CROs)
- > Accélérer la professionnalisation des CPP grâce à une formation uniforme et dédiée aux CPP sur les nouvelles méthodologies d'essais (données de vie réelle et essais associés), les nouvelles technologies de santé (MTIs, biomarqueurs), nouveaux outils d'analyse, etc. utilisés pour réaliser les essais cliniques innovants

### Impact sur la recherche clinique



### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Innovations en  
recherche clinique

### Acteur pilote de la recommandation



CPP



ANSM

### Parties prenantes bénéficiaires



Promoteur



CRO

# Favoriser l'interopérabilité des systèmes et des outils numériques afin de permettre un fonctionnement homogène et commun à tous les acteurs

## Recommandation n°3



### Objectifs

- > Améliorer l'intégration des systèmes d'information et des outils numériques, notamment au niveau des hôpitaux
- > Faciliter la mise en place et l'adoption d'essais cliniques digitalisés à la fois par les promoteurs mais également par les hôpitaux et les CROs en homogénéisant les différents outils numériques développés pour ce type d'essais cliniques
- > Mieux encadrer, garantir le respect des normes relatives à la RC et favoriser l'emploi d'e-solutions simplifiant l'inclusion des patients, leur suivi, le contrôle des données, de l'avancée de l'essai clinique, etc.
- > Faciliter la collecte et l'agrégation des données de vie réelle pouvant aller jusqu'à la création de réseaux d'hôpitaux générant des données de vie probantes et permettre l'accès à des pools de données de vie réelle significatifs

### Description / modalités

- > Dans le cadre de la feuille de route du virage numérique de la loi Ma santé 2022, travailler en concertation avec les hôpitaux pour permettre l'interopérabilité des systèmes et des outils numériques destinés aux essais cliniques innovants
- > Identifier et recenser les initiatives locales lancées par des acteurs du marché (hôpitaux, promoteurs, investisseurs) aussi bien au niveau des outils utilisés pour la digitalisation des essais mais également la collecte de RWE
- > Généraliser l'utilisation d'outils existants compatibles qui seraient déjà plébiscités par un certain nombre à tous
- > Collaborer lors de l'amélioration de ces solutions numériques avec les différentes parties prenantes utilisatrices pour adapter les outils à leurs besoins tout en répondant aux exigences réglementaires et structurelles

### Impact sur la recherche clinique

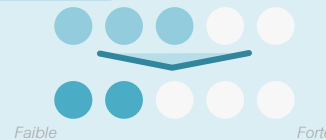


### Probabilité de mise en place

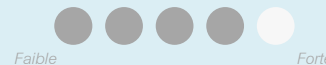
#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Innovations en recherche clinique

### Acteurs pilotes de la recommandation



DGS



Promoteur



Hôpital



CRO

### Parties prenantes bénéficiaires



Promoteur



Hôpital



CRO





# Prioriser à l'échelle nationale des objectifs opérationnels pour faire de la France le leader européen des nouveaux essais cliniques

Most impactful

## Recommandation n°4

### Objectifs

- > Mesurer & suivre les efforts faits en termes de développement/intégration des innovations en RC
- > Positionner la France par rapport à ses pays voisins concurrents en termes d'attractivité de la recherche sur les essais cliniques dits « innovants »
- > Aligner des parties prenantes sur un diagnostic commun de l'adoption des innovations en RC

### Description / modalités

- > Définir des objectifs, sur les trois prochaines années, par un groupe « autorités » (ANSM, DGS, DGOS ; CNCP, CN RIPH, CNIL, HAS), et créer une interface de dialogue avec un groupe « opérateurs » (promoteurs académiques : CHU, CLCC, ANRS, Fehap, GCS Ramsay ; industriels : Leem, Snitem, France Biotech ; CROs : AFCROs ; Inserm)
- > Prolonger les modalités de travail mises en place depuis septembre 2020, en lien avec la mise en place des recommandations du rapport Rossignol
- > Profiter des travaux effectués (simplification document information patient, recommandation monitoring à distance pendant crise Covid-19) et poursuivre les travaux en cours (DTP- home nursing, e-consent)

Moniter les travaux grâce au groupe « autorités » en suivant les indicateurs et partageant les résultats

- > Faire le lien avec les mesures CSF 2016 puis CSIS 2018 (référentiel d'indicateurs partagés)
- > Définir des indicateurs spécifiques aux nouveaux essais (digitalisation, etc) avec des objectifs chiffrés

Pour chacun des objectifs priorisés, déployer des expérimentations pilotes au moyen d'un cadre réglementaire et organisationnel adapté, de manière à, à l'issue de leur déploiement/analyse : sélectionner les plus pertinentes, et mettre en œuvre les adaptations (réglementaires, équipements, formation, information, valorisation) nécessaires à leur extension

### Impact sur la recherche clinique



### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



Faible Forte

### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Innovations en recherche clinique

### Acteur pilote de la recommandation



Gouvernement

### Parties prenantes bénéficiaires



France



Patient



Promoteur



CRO





# Mettre en place, en 2022, des expérimentations pilotes pour la digitalisation et décentralisation de la recherche clinique

## Recommandation n°5

### Objectifs

- > Démontrer de manière opérationnelle les apports (ou non) des solutions de décentralisation des essais cliniques
- > Sélectionner les solutions à la plus grande valeur ajoutée dans le contexte français de la recherche clinique
- > Eprouver et collecter des données permettant d'améliorer l'utilisation de ces solutions de manière itérative
- > Faciliter l'implication des patients dans les essais cliniques et les tâches des professionnels de santé

### Description / modalités

- > Information du patient et consentement : information patient dématérialisée et e-consent
- > Dispensation des traitements et suivi du patient : réalisée au domicile du patient avec intervention d'une infirmière et de la télémédecine
- > Contrôle qualité des données : contrôle qualité à distance des données source utilisant l'accès direct au dossier médical électronique

### Impact sur la recherche clinique

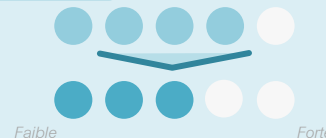


### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Décentralisation /  
digitalisation

### Acteur pilote de la recommandation



Promoteur



Hôpital



Patient



Gouvernement



CNIL

### Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Investigateur



Hôpital





# Renforcer et poursuivre l'investissement dans la digitalisation des centres hospitaliers

Recommandation n°6

## Objectifs

- > Remédier à l'offre numérique morcelée des hôpitaux pour accélérer l'adoption et l'implémentation des essais cliniques virtuels / hybrides
- > Améliorer le quotidien des centres investigateurs et l'efficacité des essais cliniques digitalisés
- > Prévenir le retard du système hospitalier français en matière de digitalisation en comparaison aux autres pays

## Description / modalités

- > Dans la continuité de la feuille de route « Accélérer le virage numérique » de 2019 et du Ségur numérique de 2020, engager un financement supplémentaire dédié à la digitalisation des hôpitaux avec des objectifs de résultats tangibles concernant la digitalisation des essais cliniques, avec le suivi d'indicateurs précis (% d'études décentralisées, % d'études utilisant des biomarqueurs...)
- > Faire appel à des experts de la digitalisation issus d'autres secteurs que celui de la santé (banque, assurance, télécoms, etc.) pour définir ces objectifs

## Impact sur la recherche clinique



## Probabilité de mise en place

### Faisabilité



### Acceptation



Faible Forte

## Urgence de la recommandation



## Evolution concernée



Décentralisation /  
digitalisation

## Acteur pilote de la recommandation



Gouvernement

## Partie prenante bénéficiaire



Hôpital



# Développer un outil à destination des patients recensant de manière exhaustive les essais cliniques ouverts à l'inclusion

## Recommandation n°7

### Objectifs

- > Favoriser l'accès direct des patients aux essais cliniques, accès qui repose aujourd'hui principalement sur les centres investigateurs, et garantir la chance aux patients de pouvoir recevoir des solutions thérapeutiques expérimentales innovantes et limiter les inégalités
- > Permettre aux patients de prendre leur santé en main et d'être acteur à part entière de leur santé

### Description / modalités

- > Capitaliser sur les solutions existantes et développer un outil digital dédié aux patients recensant l'ensemble des essais cliniques ouverts à l'inclusion en France de manière exhaustive, toutes pathologies et laboratoires pharmaceutiques / promoteurs confondus, détaillant les modalités de recrutement et mis à jour de façon hebdomadaire par un tiers de confiance financé par les promoteurs de façon proportionnelle aux nombres d'essais cliniques ouverts qu'ils proposent par an
- > S'appuyer sur les technologies actuelles permettant une utilisation fluide et la mise à jour en temps réel des données
- > Lister les centres qui participent à ces essais cliniques, par région / département, et donner les informations nécessaires pour les contacter de façon à ce que l'outil soit user-friendly et réponde aux besoins des patients

### Impact sur la recherche clinique

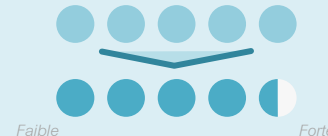


### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Décentralisation /  
digitalisation

### Acteurs pilotes de la recommandation



Promoteur



Hôpital



Patient

### Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Investigateur



# Mettre à jour les méthodologies de référence pour l'utilisation de données de vie réelle dans la recherche clinique

## Recommandation n°8

### Objectifs

- > Passer de l'autorisation à la notification du patient afin de réduire les délais pour la réutilisation des données
- > Détailler un cadre uniforme pour tous les acteurs à l'utilisation des données de vie réelle dans les essais cliniques
- > Supporter les efforts de formation pour les évaluateurs en France

### Description / modalités

- > Travailler sur les méthodologies de référence, déjà existantes, pour les données de vie réelle afin de prendre en compte les évolutions autour de la donnée et de leur utilisation
- > Affiner avec la CNIL et les autres parties prenantes un cadre permettant une utilisation simplifiée des données de vie réelle tout en assurant la protection des données patient

### Impact sur la recherche clinique



### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



Faible Forte

### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Données de vie réelle

### Acteurs pilotes de la recommandation



LEEM



ANSM



CNIL

### Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Investigateur



Promoteur



CRO



# Inciter les hôpitaux au développement du recueil de la donnée de vie réelle tout en affinant des standards de qualité communs

## Recommandation n°9

### Objectifs

- > Uniformiser le niveau de qualité des données générées par n'importe quel acteur de la recherche clinique en France
- > Réduire le nombre d'erreurs liées aux données et faciliter leur traitement des données
- > Faciliter l'agrégation des données dans des bases partagées par plusieurs attentes
- > Enrichir les données de vie réelle du système de santé français
- > Inciter à la collecte continue de données en dehors des essais cliniques classiques

### Description / modalités

- > Etablir les attentes minimales en termes de qualité de la donnée lorsqu'elle est générée : définir les nomenclatures à utiliser et des niveaux de cohérence, validité, actualité, les nombres et le périmètre de contrôle de qualité etc.
- > Partager ces standards et communiquer sur l'importance de les respecter pour en assurer l'adoption
- > Créer une incitation financière pour les hôpitaux à la collecte et la consolidation de la data :
  - > Créer un budget réservé aux initiatives qui utilisent des modèles de données de vie réelle agréés et génèrent de la donnée
  - > Définir des règles d'attribution et de suivi de budgets pour les établissements lançant des projets permettant de générer des données de vie réelle de qualité

### Impact sur la recherche clinique

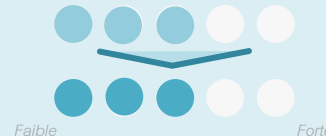


### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Données de vie réelle

### Acteurs pilotes de la recommandation



Gouvernement



DGS



Hôpital



Promoteur



CRO



AFCRO

### Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Promoteur



CRO



Hôpital



# Systématiser l'utilisation de technologies de partage à distance des données de vie réelle pour les essais cliniques

## Recommandation n°10

### Objectifs

- > Promouvoir l'utilisation de données de vie réelle dans le cadre d'essais cliniques
- > Favoriser l'élaboration d'essais cliniques innovants
- > Faciliter le partage de données entre les différents acteurs de la recherche cliniques en France

### Description / modalités

- > Permettre l'accès à distance aux données générées par le patient lors de sa prise en charge, sous garantie de l'anonymisation des données
- > Autoriser l'utilisation de moyens technologiques d'utilisation des données de vie réelle dans le cadre d'essais cliniques (ex : DMP)
- > Définir des objectifs collectifs d'utilisation de ces moyens technologiques
- > Relier ces activités au travail initié par le projet EHR2EDC

### Impact sur la recherche clinique

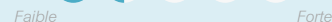


### Probabilité de mise en place

#### Faisabilité



#### Acceptation



### Urgence de la recommandation



### Evolution concernée



Données de vie réelle

### Acteurs pilotes de la recommandation



Gouvernement



ANSM



CNIL



Promoteur

### Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Investigateur



Promoteur



CRO



# Améliorer le suivi long terme des patients ayant bénéficié de traitement par MTI (essais cliniques, accès précoces et soins)

Recommandation n°11

## Objectifs

- > Permettre une construction convenable et interopérable des bases de données avant la mise sur le marché des MTIs
- > Harmoniser les informations recueillies, sur le long terme, pour les traitements par MTI
- > Permettre une saisie unique des données et un gain de temps pour les professionnels de santé

## Description / modalités

- > Anticiper la création de registres par pathologie et s'assurer de leur interopérabilité (registres nationaux et européens) ainsi que de leur articulation avec les bases médico-administratives
- > Appairer les données avec celles de l'Assurance Maladie pour intégrer les données de remboursement et d'informations liées au parcours de soins des patients

## Impact sur la recherche clinique



## Probabilité de mise en place

### Faisabilité



### Acceptation



Faible Forte

## Urgence de la recommandation



## Evolution concernée



MTIs

## Acteurs pilotes de la recommandation



ANSM



DGS



CNIL



Promoteur



AFCRO

## Parties prenantes bénéficiaires



Evaluateur



Promoteur



# SOMMAIRE

INTRODUCTION

SYNTHESE

ETAT DES LIEUX DE L'EVOLUTION DES ESSAIS CLINIQUES

Les nouvelles technologies de santé

Les nouvelles méthodologies

Les nouvelles modalités de mise en œuvre des protocoles

COMPARAISON ENTRE PAYS ET POSITIONNEMENT DE LA FRANCE

RECOMMANDATIONS

**ANNEXES**





# Glossaire

1/3

Sigle	Signification
AC	Autorité Compétente
ADV	<i>Audio Data Verification</i>
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i> / Agence espagnole des médicaments et produits sanitaires
AFCRO	Association Française des CROs
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i> / Agence italienne du médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATMP (= MTI)	<i>Advanced Therapy Medicinal Product</i> / Médicament de Thérapie Innovante
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BfArM	Institut fédéral allemand pour les médicament et dispositifs médicaux
BQP	<i>Biomarker Qualification Program</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor T cells</i> / Récepteur Antigénique Chimérique des lymphocytes T
CDISC	<i>Clinical Data Interchange Standards Consortium</i>
CESP	<i>Common European Submission Portal</i>
CGT	<i>Cellular and Gene Therapy</i> / Thérapies cellulaires et géniques
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> / Comité des médicaments à usage humain

Sigle	Signification
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CMO	<i>Chief Medical Officer</i>
CMS	<i>Center's for Medicare &amp; Medicaid Services</i> / Système de données aux USA
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPP	Comités de Protection des Personnes
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i> / Système de données au Royaume-Uni
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
CTMS	<i>Clinical Trial Management System</i> / Système de gestion des essais électronique
CTTI	<i>Clinical Trials Transformation Initiative</i>
DGS	Direction Générale de la Santé
DM	Dispositif Médical
DME	Dossier Médical Electronique
DTRA	<i>Decentralized Trials &amp; Research Alliance</i>
DTx	<i>Digital Therapeutics</i> / Thérapies numériques
EC	Essai Clinique
ECD	Essai Clinique Décentralisé
e-COA	<i>e-Clinical Outcome Assessment</i> / Évaluation électronique des résultats cliniques
EHR	<i>Electronic Health Record</i> / Dossier de santé électronique

# Glossaire

2/3

Sigle	Signification
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EMR	<i>Electronic Medical Record / Dossier médical électronique</i>
e-PRO	<i>e-Patient Reported Outcome / Résultat électronique déclaré par le patient</i>
eTMF	<i>Electronic Trial Master File</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISABIO	Fondation de promotion de la recherche biomédicale et en santé de la région de Valence
GCP	<i>Good Clinical Practice / Bonnes Pratiques Cliniques</i>
GSAV	<i>German Drug Supply Safety Act / Réglementation allemande</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HES	<i>Hospital Episode Statistics / Système de données au Royaume-Uni</i>
HIPAA	<i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i>
HITECH	<i>Health Information Technology for Economic and Clinical Health act / Réglementation américaine</i>
IA	Intelligence Artificielle
IND	<i>Investigational New Drug Application / Demandes de nouveaux médicaments expérimentaux</i>
IoT	<i>Internet of Things / Internet des Objets</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care / Institut allemand pour la qualité et l'efficacité dans la santé</i>
IT	<i>Information Technology / Système Informatique</i>

Sigle	Signification
ME	Médicament Expérimental
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
MTI-PP	MTI Préparé Ponctuellement
NHS	<i>National Health Service</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i>
OHRP	<i>US Office for Human Research Protections</i>
PdS	Professionnel de Santé
PEI	Institut Paul Ehrlich / Institut fédéral allemand pour les vaccins et la biomédecine
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RC	Recherche Clinique
r-DV	<i>Remote Data Verification</i>
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RMAT	<i>Regenerative Medicine Advanced Therapies / Thérapie avancée de médecine régénérative</i>
RMT	<i>Regenerative Medicine Therapies / Thérapie de médecine régénérative</i>
r-SDM	<i>Remote Source Data Monitoring / Suivi des données sources à distance</i>
r-SDV	<i>Remote Source Data Verification / Vérification des données sources à distance</i>

# Glossaire

3/3

Sigle	Signification
RU	Royaume-Uni
RWD	<i>Real World Data / Données de vie réelle</i>
RWE	<i>Real World Evidence</i>
SI	Système Informatique
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie
v-SDM	<i>Video Source Data Monitoring</i>



Rapport réalisé pour le Leem par

