

« Essais cliniques 2030 »

le 10 mars 2022

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

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'ÉVOLUTION 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



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

- Besoins en termes d'expertises techniques dus à la complexité des MTI
- Méthodes de production spécifiques et complexes encore immatures
- Traitements limités aux maladies rares, avec peu de patients. Les MTIs complexifient également le recrutement aux essais
- Challenge au niveau des modèles de remboursement lié au coût unique et important des MTIs
- Forts investissements nécessaires en 'upfront' par les industriels pour développer les MTIs

Limites

Freins

Evolutions réglementaires

6

- > 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

Adoption

Développement



Importance



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

7



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 pronostic, 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

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

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

6

Adoption

Développement



Importance



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

7



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

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 »

1

Rationnel du développement

- > **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

- Collaboratif**
Développer un modèle **collaboratif** de partenariats au sein de l'**écosystème** pour délivrer des **produits** et **services intégrés**
- 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
- Modèle économique**
Définir un **modèle d'intégration économique** médicament – dispositif – service numérique intégré

2

Apports pour les parties prenantes



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**

3

Limites et freins



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 bénéfices, etc.) **sans uniformisation**

Limites

Freins

7

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 plutôt que 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 réglementation (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

6

Adoption

Développement



Importance



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



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

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

1

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

- Collaboration**
Collaboration entre les parties prenantes pour promouvoir des standards
- Registres**
Travail nécessaire sur les registres de données
- 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

- Difficultés à réduire le bruit lié à la profusion de données pour l'analyse
- Limites dans la nature des essais favorisant l'utilisation de données en vie réelle
- Augmentation du niveau des assurances à fournir aux Autorités de Santé
- Acculturation nécessaire aux évolutions liées aux données de vie réelle
- 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



Importance



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

7



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

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.)

1

Rationnel du développement

- > Interrogation croissante sur la question **éthique** des bras **placébos**
- > **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 **placébos** 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

1

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

2

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

3

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

4

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

5

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



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

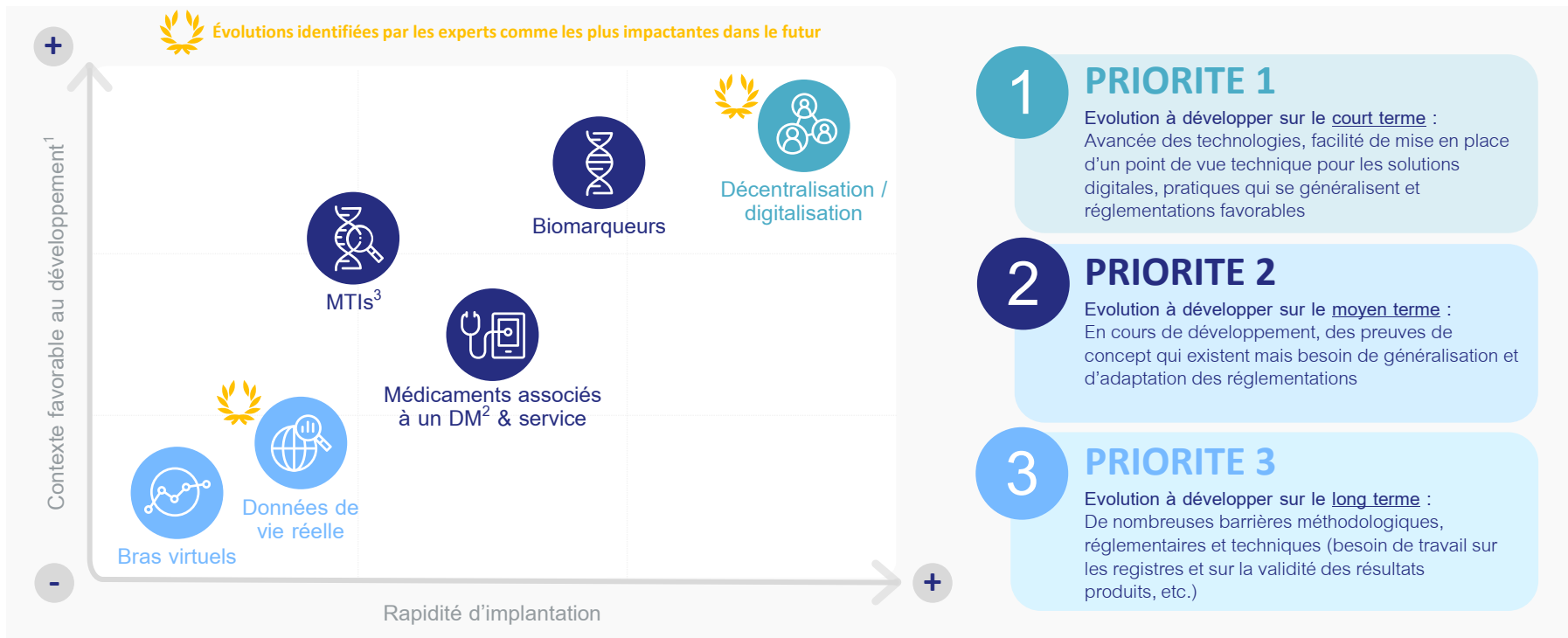


Niveau d'importance de l'innovation pour l'attractivité des pays en matière d'essais cliniques

7

La décentralisation / 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



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



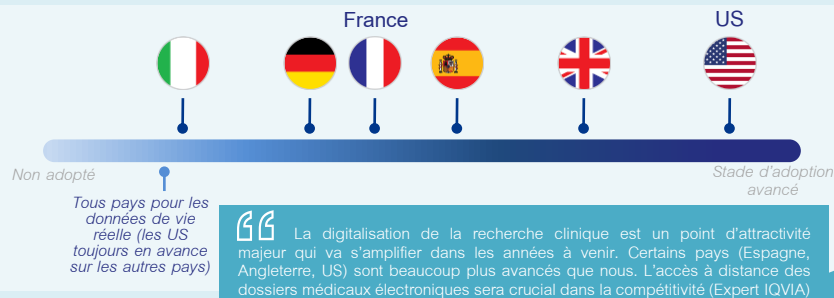


Comparaison des pays sur les innovations majeures

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



Pour l'ensemble des évolutions majeures (ECDs¹, 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 ECDs¹) 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)

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)

¹ECDs = Essais cliniques décentralisés

Malgré certains freins réglementaires, le positionnement de la France en matière d'ECDs¹ reste honorable grâce des promoteurs et agences engagés

Décentralisation des essais cliniques – France

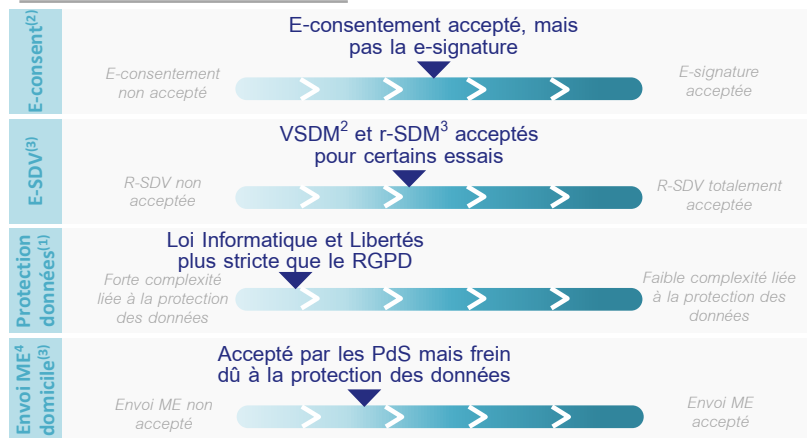


Niveau d'adoption et positionnement réglementaire

Stade d'adoption de l'évolution par les promoteurs⁽¹⁾



Acceptabilité réglementaire



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

Éléments clés de la France sur les essais cliniques décentralisés⁽¹⁾

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

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



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⁽⁴⁾**
En 2018 la SNIIRAM et le PMSI couvraient 60 millions de français
- > **La France se place comme le 3^e marché européen pour le Dossier Médical Electronique⁽⁵⁾**
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⁽⁶⁾
 - > 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⁽⁷⁾
 - > 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⁽⁶⁾⁽⁷⁾

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⁽¹⁾

... 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⁽²⁾

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



“ 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⁽⁶⁾ ”

“ 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⁽⁶⁾ ”

Sources : ⁽¹⁾ HAS, Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux, 2021 ; ⁽²⁾ BusinessWire, Medidata SCA® Supported by the FDA for Use in Phase 3 Trial in Recurrent Glioblastoma, 2020 ; ⁽³⁾ Novartis, Novartis announces new clinical simulation collaboration with Takeda, 2021 ; ⁽⁴⁾ McKinsey, Real-world evidence: From activity to impact in healthcare decision making Open interactive popup, 2018 ; ⁽⁵⁾ IQVIA, EMR footprints in Europe – Landscape, 2021 ; ⁽⁶⁾ Entretiens experts laboratoire pharmaceutique ; ⁽⁷⁾ Entretien expert CLCC ; IQVIA.

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

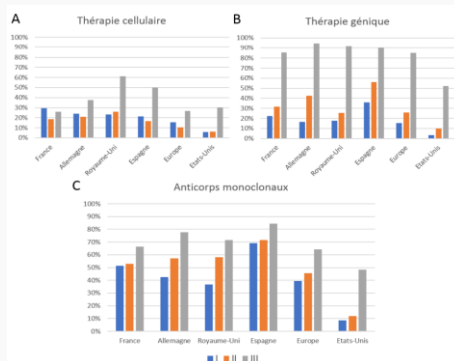
A l'échelle mondiale, les **Etats-Unis** sont leader dans le domaine des MTIs. A l'échelle européenne, le **Royaume-Uni** est au premier rang en nombre de produits en cours de développement et devant la France et l'Allemagne⁽¹⁾

*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



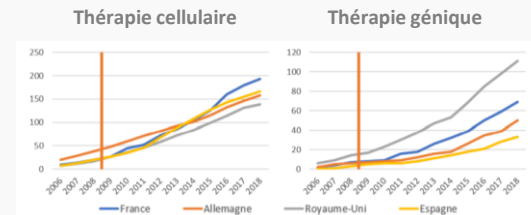
En Europe, le Royaume-Uni, l'Espagne et la France ont attiré le plus grand nombre absolu d'essais cliniques sur les MTIs au cours de la période analysée (112, 102 et 101, respectivement)⁽³⁾

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^{ème}⁽⁴⁾

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⁽²⁾



Délais procédures d'AMM en jours⁽²⁾

Premier avis	120	210 (+90 EMA)
Evaluation complète	74	300

Délais approbation ECs en Europe⁽³⁾

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⁽¹⁾

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⁽¹⁾⁽²⁾

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⁽³⁾
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

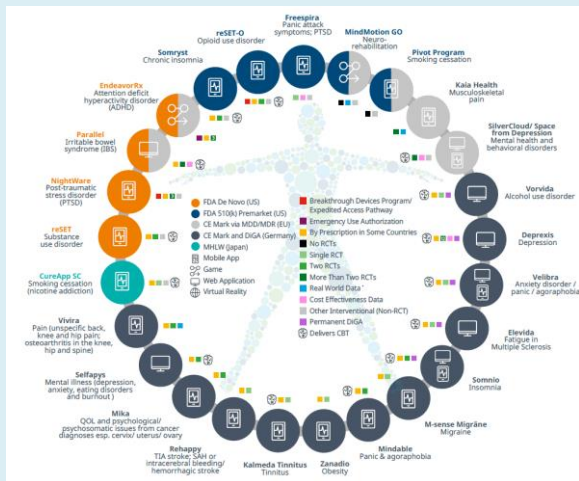
Médicaments associés à un DM et service – Europe vs. Etats-Unis



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⁽¹⁾



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 »⁽²⁾

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⁽¹⁾



- 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

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 RC¹ des innovations « socle » sont à promouvoir

Priorisation des recommandations pour développer l'attractivité de la France en matière de RC¹ innovante





Lever les freins réglementaires ralentissant l'intégration des innovations en RC

Recommandation n°1

Most
impactful

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

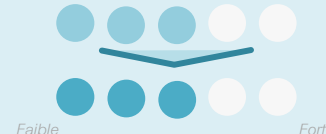


Probabilité de mise en place

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



Favoriser l'interopérabilité des systèmes et des outils numériques afin de permettre un fonctionnement homogène et commun à tous les acteurs

Recommandation n°3

Most impactful

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



Faible Forte

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

Recommandation n°4

Most impactful

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)

Monitorer 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

Quick
wins

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 télémedecine
- > Contrôle qualité des données : contrôle qualité à distance des données source utilisant l'accès direct au dossier médical électronique

Impact sur la recherche clinique

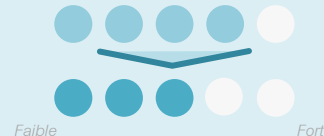


Probabilité de mise en place

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



Développer un outil à destination des patients recensant de manière exhaustive les essais cliniques ouverts à l'inclusion

Recommandation n°7

Quick
wins

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

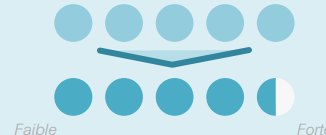


Probabilité de mise en place

Faisabilité



Acceptation



Urgence de la recommandation



Evolution concernée



Décentralisation /
digitalisation

Acteurs pilotes de la recommandation



Promoteur



Hôpital



Patient

Parties prenantes bénéficiaires



Patient



Investigateur



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

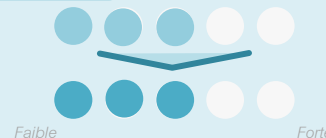


Probabilité de mise en place

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



Rapport réalisé pour le Leem par

