



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**AGENCE DE
L'INNOVATION
EN SANTÉ**

Paris, le 16 mai 2024

Quelles évolutions méthodologiques en recherche clinique ? Partage des premiers travaux du groupe de travail mis en place par l'agence de l'innovation en santé et l'infrastructure de recherche clinique F-CRIN

Avec la disponibilité de données cliniques de plus en plus nombreuses, dont celles de vie réelle, l'apport de l'intelligence artificielle et le développement des traitements personnalisés, le recours à de nouvelles méthodologies de recherche clinique complémentaires et en appui aux essais cliniques contrôlés randomisés augmente. L'Agence de l'innovation en santé et l'infrastructure de recherche clinique F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) pilotent un groupe de travail qui vise à définir le cadre d'usage de ces méthodologies alternatives.

Point d'étape sur leurs réflexions et les deux premières contributions publiées ce jour.

La recherche clinique a pour objectif d'évaluer l'intérêt thérapeutique ou diagnostique, les conditions d'utilisation, les éventuels effets secondaires et la sécurité des innovations en santé. De plus en plus, les essais cliniques mobilisent des méthodologies alternatives ou complémentaires au *gold standard* que sont les essais cliniques contrôlés randomisés, apportant des informations supplémentaires sur les produits de santé en évaluation.

Ces méthodologies peuvent contribuer à accélérer le développement des produits de santé au bénéfice des patients tout en maintenant de fortes garanties d'efficacité et de sécurité de ces produits : dans des domaines où **la preuve d'efficacité est difficile** (maladies rares ou ultra-rares, maladies d'évolution très lente, antibiorésistance...); dans le contexte où **les produits et technologies de santé sont de plus en plus personnalisés** (anomalies génétiques ou moléculaires...) dans le cas où un design classique d'essai clinique est complexe à mettre en œuvre, notamment dans le champ de la pédiatrie ; ou encore dans **le cas des maladies rares**.

Avec F-CRIN, l'Agence de l'innovation en santé présente les premiers travaux d'analyse et éléments de recommandation des groupes de travail mis en place en 2023. D'autres publications sont prévues ainsi qu'une phase opérationnelle qui doit permettre d'évaluer les conditions d'utilisation de ces nouvelles méthodologies dans les essais cliniques en vie réelle. L'ensemble de ces réflexions seront par ailleurs au centre d'un colloque international organisé le 24 juin prochain au CHU de Lille dont l'AIS, F-Crin le CHU de Lille et l'ARIIS sont co-organisateurs.

UNE APPROPRIATION ENCORE FAIBLE DES NOUVELLES METHODOLOGIES ET DES RECOMMANDATIONS POUR GARANTIR LA BONNE UTILISATION DES DONNEES DE SANTE

L'AIS et F-CRIN publient deux premiers documents, fruits des travaux menés par leur groupe de travail multidisciplinaire en concertation avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute Autorité de

Santé (HAS), et alimenté par plus de cinquante auditions de représentants de l'ensemble des acteurs et opérateurs de l'évaluation de l'innovation en santé :

- *"L'évolution des méthodologies d'essais cliniques : nouveaux outils, nouveaux usages et conditions de recours"*. Cette étude rétrospective réalisée par les sociétés Horiana et PASS, met en parallèle l'évaluation faite par la FDA, l'EMA et la HAS de dossiers qui leur ont été soumis et comportant des essais cliniques intégrant une nouvelle méthodologie de recherche clinique. Il en ressort que l'appropriation des nouvelles méthodologies d'essais cliniques reste faible à la fois du côté des promoteurs d'essais cliniques et de celui des autorités de régulation et d'évaluation. Cette analyse documente les problématiques rencontrées lors de l'évaluation par les autorités des essais non contrôlés, des bras de contrôle externe, ou encore sur des nouvelles modalités tels que les essais dits in silico ou ceux mobilisant de l'IA dans la recherche clinique. Ces résultats vont permettre à l' AIS et F-CRIN d'orienter la suite de leurs travaux autour de deux objectifs :
 - ✓ Assurer et accélérer le développement de l'innovation et enrichir le niveau de preuve en phase initiale d'évaluation pour la mise sur le marché et le remboursement via le recours aux données virtuelles (simulations, intelligence artificielle)
 - ✓ Mesurer l'efficacité d'un produit de santé à partir de données de vie réelle
- *« Pour l'utilisation des données de santé en vie réelle en recherche clinique : état des lieux, analyse et recommandations »*. Ce rapport est consacré aux données de santé en vie réelle et à l'utilisation secondaire des données de santé à des fins de recherche. Il formule 18 recommandations pour garantir la disponibilité et la qualité des données de santé en définissant leurs conditions d'exploitation dans le cadre d'essais cliniques utilisant une méthodologie alternative aux standards actuels. Ces préalables sont indispensables pour construire des bras externes constitués de données issues du soin, individuelles ou agrégées, et permettant de constituer un groupe témoin virtuel dans l'essai clinique. Ce rapport complète les différents travaux déjà publiés sur l'usage des données (Mission sur les données de santé, rapport du Sénat).

Pour consulter ce rapport et cette étude, rendez-vous sur le site www.fcrin.org : [Livrables - Avancement | F-CRIN \(fcrin.org\)](#)

A ces publications s'ajoute celle, le 30 avril dernier, du *Livre Blanc sur les données de santé artificielles* et auquel plusieurs membres du Groupe de Travail AIS F-CRIN étaient associés. Ce Livre Blanc détaille notamment les premiers éléments de preuve de la validité scientifique de l'usage de l'Intelligence artificielle dans la recherche clinique : preuve de concept, démonstration robuste de la valeur de son usage. Pour consulter le Livre blanc, rendez-vous sur le site www.botdesign.net. Ce travail nourrira ceux engagés par l' AIS et F-CRIN sur le thème *Accélérer le développement et enrichir le niveau de preuve en phase initiale d'évaluation pour la mise sur le marché et le remboursement, notamment sur le volet Intelligence Artificielle*.

PROCHAINES ETAPES DES TRAVAUX SUR L'ACCELERATION DE LA RECHERCHE CLINIQUE

Ces différentes publications posent des jalons essentiels à la mise en place d'une phase plus opérationnelle dont l'objectif est de faciliter le déploiement de ces nouvelles approches méthodologiques par un cadre (défini et partagé à la fois par les autorités sanitaires et les promoteurs) qui garantisse l'efficacité et la sécurité pour les patients. Un appel à manifestation d'intérêts (AMI) est en cours de finalisation et sera publié d'ici la fin de l'année. Il permettra de suivre des « cas pilotes » à finalité de démonstration, qui auront pour vocation de définir le niveau de preuve, les modalités d'usages et d'évaluation de ces nouveaux outils et approches différentes.

L'ensemble des pays est confronté au développement de ces méthodologies alternatives de recherche clinique et à leur évaluation par les autorités réglementaires. Afin de contribuer au débat, l' AIS organise le 24 juin prochain au CHU de Lille, avec F-CRIN et l'ARIIS, un colloque international sur le sujet : « Next generation of clinical research – AI, in silico and external arm : time to make them real ». Il permettra la mise en commun des travaux des différents pays en la matière.

Qu'entend-on par nouvelles méthodologies ?

Plus précisément, ces nouvelles méthodologies recouvrent à la fois de nouvelles façon de concevoir les essais cliniques (extension du recours aux designs modernes avec des méthodologies adaptatives telles que les essais « Baskets/Umbrella », les essais plateforme (ou pérennes), les essais combinés, etc. ; utilisation des données dites de « vie réelle » notamment issues des registres, cohortes, entrepôts de données de santé, etc. ; essais dits in silico via le recours aux modélisations de

processus biologiques et la mise en place des bras de contrôle synthétiques) et de nouveaux objectifs opérationnels dans la réalisation des essais (essais dits décentralisés, avec maintien du sujet de l'étude à son domicile) qui peuvent nécessiter des adaptations en matière de suivi, de circuits ou de réglementation, dans la suite des travaux menés par la CNRIPH sur le sujet.

Contacts Presse :

Agence de l'Innovation en santé - florence.gaudin@pm.gouv.fr – 06 61 99 62 63

F-CRIN - EVE VOTREDIRCOM – servicepresse@votredircom.fr - 06 62 46 84 82

À propos de France 2030

Le plan d'investissement France 2030 :

- Traduit une double ambition : transformer durablement des secteurs clefs de notre économie (énergie, automobile, santé, aéronautique ou encore espace) par l'innovation technologique et industrielle, et positionner la France non pas seulement en acteur, mais bien en leader du monde de demain. De la recherche fondamentale, à l'émergence d'une idée jusqu'à la production d'un produit ou service nouveau, France 2030 soutient tout le cycle de vie de l'innovation jusqu'à son industrialisation.
- Est inédit par son ampleur : 54 Md€ seront investis pour que nos entreprises, nos universités, nos organismes de recherche, réussissent pleinement leurs transitions dans ces filières stratégiques. L'enjeu : leur permettre de répondre de manière compétitive aux enjeux écologiques et d'attractivité du monde qui vient, et faire émerger les futurs champions de nos filières d'excellence pour ainsi renforcer la souveraineté et l'indépendance française dans des secteurs clés. 50 % des dépenses seront en ce sens consacrées à la décarbonation de l'économie, et 50% fléchées au profit d'acteurs émergents, porteurs d'innovation sans impact défavorable sur l'environnement (au sens du principe *Do No Significant Harm*).
- Sera mis en œuvre collectivement : le plan est pensé et déployé en concertation avec les acteurs économiques, académiques, locaux et européens qui ont contribué à en déterminer les orientations stratégiques comme les actions phares. Les porteurs de projets sont invités à déposer leur dossier via des procédures ouvertes, exigeantes et sélectives pour bénéficier de l'accompagnement de l'État.
- Est piloté par le Secrétariat général pour l'investissement pour le compte de la Première ministre et mis en œuvre par l'Agence de la transition écologique (ADEME), l'Agence nationale de la recherche (ANR), la Banque publique d'investissement (Bpifrance) et la Banque des territoires.

Plus d'informations sur : france2030.gouv.fr

À propos de F-CRIN

Mise en place en 2012, portée par l'INSERM avec le soutien financier de l'ANR, du ministère de la Santé, de CHU, d'Universités, de fondations et d'acteurs privés, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une organisation d'excellence au service de la recherche clinique française. Elle a pour but de renforcer la compétitivité de la recherche clinique française à l'international, d'identifier et labelliser les réseaux de recherche, faciliter la mise en place d'essais cliniques académiques ou industriels, et développer l'expertise des acteurs de la recherche clinique, en mutualisant les savoir-faire, les objectifs et les moyens.

L'organisation, qui dispose d'une unité de coordination nationale localisée à Toulouse, a déjà labellisé et fédère actuellement 16 réseaux d'investigation clinique ciblant des maladies d'intérêt général international (Parkinson, Sepsis, Asthme Sévère, Thrombose, Obésité, Cardio-néphrologie, Sclérose en Plaques, Maladies de la rétine, Maladies auto-immunes, Vaccinologie, Cardiologie, AVC, Troubles psychotiques, Dermatite atopique, Maladie de l'enfant, Maladie de Charcot), 3 réseaux d'expertise et de méthodologie (Maladies Rares, Dispositifs Médicaux, Epidémiologie) et une plateforme de supports sur mesure offrant l'ensemble des services nécessaires à la conduite des essais cliniques. Au total, F-CRIN représente une force de frappe de plus de 1400 professionnels en recherche clinique.

Pour plus d'informations : <https://www.fcrin.org/>