

ESSAIS CLINIQUES : LES ENJEUX DE LA RÉVOLUTION NUMÉRIQUE

L'organisation d'études cliniques est devenue aujourd'hui plus complexe, longue et coûteuse, et les acteurs du secteur souhaitent tirer parti des développements technologiques pour faire évoluer le modèle existant. Cela préfigure-t-il une évolution profonde dans le domaine des essais cliniques ? Celle-ci est-elle compatible avec l'environnement réglementaire ? Quels sont les autres points de vigilance juridiques et contractuels à garder à l'esprit ? *Biotech Finances* a demandé à Mercure Avocats de faire un tour d'horizon sur cette question.

L'année 2019 a été marquée par plusieurs projets montrant l'intérêt croissant des industriels du secteur de la santé pour les nouvelles technologies susceptibles de renouveler le fonctionnement des essais cliniques. En mars, l'entreprise américaine TriNetX a levé 40 millions de dollars auprès de fonds corporates et d'industriels, avec pour objectif de faire évoluer la recherche clinique en combinant l'accès en temps réel à des données cliniques et des solutions d'analyse pour répondre à des recherches complexes. En mai, Verily, la filiale d'Alphabet, a officialisé quatre partenariats avec de grands laboratoires pharmaceutiques pour les faire bénéficier de sa technologie au profit de leurs programmes d'essais cliniques. Les nouvelles technologies permettraient notamment d'améliorer le recrutement des patients, leur suivi dans le cadre de l'essai clinique et l'analyse des données, ce qui se traduirait en particulier par un confort plus important pour les patients, et par un gain en temps et en efficacité. Concomitamment, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ou fabricants de dispositifs médicaux ont affiché leur intention de développer plus généralement les essais cliniques dits « dématérialisés ». Il semble y avoir de leur part une vraie volonté de faire évoluer la recherche clinique qui a, il est vrai, connu peu de changements majeurs durant les trente dernières années, hormis sur le plan juridique et réglementaire.

Dématérialisés et/ou décentralisés : quelles nuances et quels outils ?

Il faut distinguer la notion d'essai clinique « dématérialisé » de celle d'essai clinique « décentralisé ». Cette dernière signifie que les participants à l'étude sont situés à l'extérieur des centres de recherche clinique pour une partie ou pour la totalité des procédures. Cela implique donc le suivi des participants à distance et, le cas échéant, le déplacement d'un professionnel de santé chez les participants et/ou le déplacement des participants chez un professionnel de santé « local ». La notion



« Les essais cliniques partiellement dématérialisés/décentralisés seront moins longs et moins coûteux »

François-Maxime Philizot

d'essai clinique « dématérialisé » signifie, elle, que l'étude est menée via le recours à des outils numériques – à savoir smartphones, applications, plateformes – et à certaines pratiques médicales, en particulier la télémedecine, définie communément comme « une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication ». On parle également d'essai clinique « virtuel ». Ces deux notions sont souvent combinées puisque, en pratique, la mise en place d'un essai décentralisé est rendue possible en partie par le recours à des outils numériques.

Quelles améliorations ces évolutions pourraient-elles apporter ?

Le premier intérêt de ces évolutions concerne le recrutement des patients. Celui-ci est long et constitue la cause la plus fréquente des retards pris par les essais

cliniques en général. Parmi les difficultés rencontrées figure l'emplacement géographique, qui est un obstacle important à la participation des patients à une étude (les patients potentiels se trouvant souvent trop loin du site d'étude le plus proche). L'aspect décentralisé de l'essai permet un affranchissement des barrières géographiques et ainsi un recrutement de participants dans des régions moins médicalisées, plus rurales. Le recours aux nouvelles technologies permettrait également de rationaliser l'identification des patients susceptibles de participer à l'essai clinique.

Dans le cadre de l'étude elle-même, les nouveaux outils numériques devraient permettre le suivi des patients au plus près (notamment dans le cas d'études partiellement décentralisées). Les patients pourraient communiquer avec les professionnels de santé à tout moment, au moyen de tablettes ou smartphones. L'idée est également d'organiser le transfert des données via une plateforme sécurisée, qui permettrait aux investigateurs d'accéder immédiatement aux informations (données qui, dans un essai plus standard, auraient dû être collectées par l'équipe médicale lors d'échanges en face à face dans les centres investigateurs). Ce traitement immédiat des données devrait permettre de réduire considérablement la durée de l'étude.

Globalement, l'évolution de la recherche clinique vers des essais cliniques au moins partiellement dématérialisés/décentralisés devrait permettre de réduire considérablement leur durée et donc leur coût. Elle devrait également améliorer le confort des patients en rendant leur participation moins lourde et moins contraignante.

Ces évolutions sont-elles déjà mises en œuvre ?

Certaines de ces évolutions commencent à être mises en œuvre. Il en est beaucoup question, notamment dans les pays anglo-saxons. Plusieurs partenariats ont été signés entre des laboratoires pharmaceutiques (y compris français) et la société américaine Science 37 pour la conduite

d'essais cliniques à distance au moyen de sa plateforme dédiée. Ces projets concernent dans un premier temps les États-Unis, où quelques laboratoires pharmaceutiques ont par ailleurs annoncé récemment la réalisation des premiers essais cliniques totalement décentralisés et dématérialisés. Dans la majorité des cas, il est plus probable que, dans un premier temps, des approches hybrides soient adoptées, en déployant certains outils numériques ou en remplaçant certaines visites en personne par des visites virtuelles utilisant des plateformes connectées et la télémedecine, ainsi que des fournisseurs locaux et des professionnels de santé à domicile. À noter que certains prestataires de services dans le domaine de la recherche clinique (ou *contract research organizations* – « CRO ») proposent déjà des services permettant la réalisation dématérialisée/décentralisée d'une partie des études. Mais ces évolutions semblent pour le moment relativement marginales (notamment en France). En tout état de cause, les efforts de dématérialisation/décentralisation ne portent pour le moment que sur certaines parties des études et certains types d'études ou de pathologies, qui s'y prêtent plus.

Ces évolutions sont-elles compatibles avec l'environnement réglementaire ?

Ces évolutions pourraient nécessiter certaines mises au point de la part des autorités. À titre d'exemple, aux États-Unis, la FDA a indiqué qu'elle souhaite promouvoir les essais décentralisés/dématérialisés et a publié une série de lignes directrices sur la question.

En France, nous n'avons pas connaissance de telles initiatives de la part de l'ANSM. La mise en place d'essais cliniques dématérialisés/décentralisés – au moins en partie – ne se heurterait pas nécessairement à la réglementation applicable, mais certains points d'attention devraient toutefois être gardés à l'esprit.

Le **protocole de recherche** doit tenir compte des outils pratiques et outils utilisés (télémedecine, télésurveillance, plateforme d'échange de données, etc.). Il doit décrire l'ensemble des objets connectés utilisés dans le cadre de l'essai et prévoir la formation des participants à l'utilisation de ces objets connectés. La question du **recueil du consentement** est importante également. La loi française n'empêche pas le recueil du consentement de façon électronique. Mais celui-ci devra respecter à la fois les exigences du Code de la santé publique (« CSP ») relatives à l'information et au consentement de la personne se

prêtant à la recherche (article L. 1122-1 et suivants du CSP, i.e., information complète et consentement éclairé) et celles du Code civil relatives à la preuve et à la signature électronique.

D'autres zones de frottement pourraient exister sur le plan réglementaire. À titre d'exemple, la notion de **lieu de recherche**, au sens du CSP, est-elle totalement adaptée à celle d'essai clinique décentralisé ? Le lieu de recherche doit être considéré comme le lieu où les actes médicaux et soins sont réalisés, c'est-à-dire l'endroit où est situé l'investigateur, ce qui semble compatible



« La multiplicité des sources de collecte de données pour les essais cliniques dématérialisés rend la question des exigences légales et réglementaires très sensible » Agathe Simon

avec la participation à distance de patients. Il ne s'agit donc pas de créer des essais cliniques sans lieu de recherche. Néanmoins, certaines visites sur le lieu de recherche resteront obligatoires. L'article L. 1121-13 du CSP dispose en effet que la première administration d'un médicament à l'homme dans le cadre d'une recherche ne peut être effectuée que dans des lieux ayant été autorisés comme lieux de recherche.

Quels sont les autres points de vigilance juridiques/contractuels à garder à l'esprit ?

Du point de vue du traitement des données, la conception et la mise en œuvre de l'essai clinique dématérialisé/décentralisé doit tenir compte des exigences légales et

réglementaires (RGPD, Loi Informatique et Libertés). La multiplicité des sources de collecte de données et des canaux de communication (smartphone, tablette et autres outils mis à disposition) dans le cadre de ce type d'études rend la question d'autant plus sensible. La sécurité et la confidentialité des données figurent bien entendu parmi les principaux enjeux, elles doivent respecter les exigences applicables.

Sur le plan des relations avec la Commission nationale de l'informatique et des libertés (« CNIL »), il conviendra d'évaluer au cas par cas la compatibilité de l'étude avec les référentiels mis en place par cette autorité, pour ce qui concerne la France, tels que les méthodologies de référence (e.g., MR-001 pour recherches interventionnelles, MR-002 pour les recherches non interventionnelles), qui prévoient une procédure simplifiée pour la mise en œuvre des traitements de données (un simple engagement de conformité à envoyer à la CNIL). En cas d'incompatibilité, une autorisation devra être demandée à la CNIL.

La définition claire des responsabilités de chacun dans la documentation contractuelle est par ailleurs fondamentale. Dans les relations avec les cocontractants (sites et CROs, mais aussi prestataires mettant à disposition des solutions techniques), il convient de bien définir qui est le responsable de traitement, qui est sous-traitant, qui a accès à quelles données (directement ou indirectement nominatives) et les engagements formels des uns et des autres.

À titre d'exemple, dans la mise en place d'études internationales, il est parfois difficile de faire accepter à des interlocuteurs situés hors UE les standards RGPD. Pourtant cela est incontournable, les obligations RGPD doivent être imposées contractuellement à tous y compris aux intervenants hors UE.

De même, il est important de bien encadrer dans les contrats la question de la propriété des données issues de l'étude, dans un contexte où le nombre de parties prenantes peut être important (CRO, sites, sociétés innovantes apportant leurs outils technologiques).

Il est donc fondamental de bien anticiper ces sujets, en particulier dans le cadre de la mise en place d'essais cliniques dématérialisés/décentralisés, qui constituent certainement les modalités futures de réalisation des études. ■

François-Maxime PHILIZOT
Agathe SIMON
(MERCURE AVOCATS)