



GOUVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Next generation of clinical research AI, in silico and external arm: time to make them real

Compte-rendu des sessions de colloque
24 juin 2024



**AGENCE DE
L'INNOVATION
EN SANTÉ**

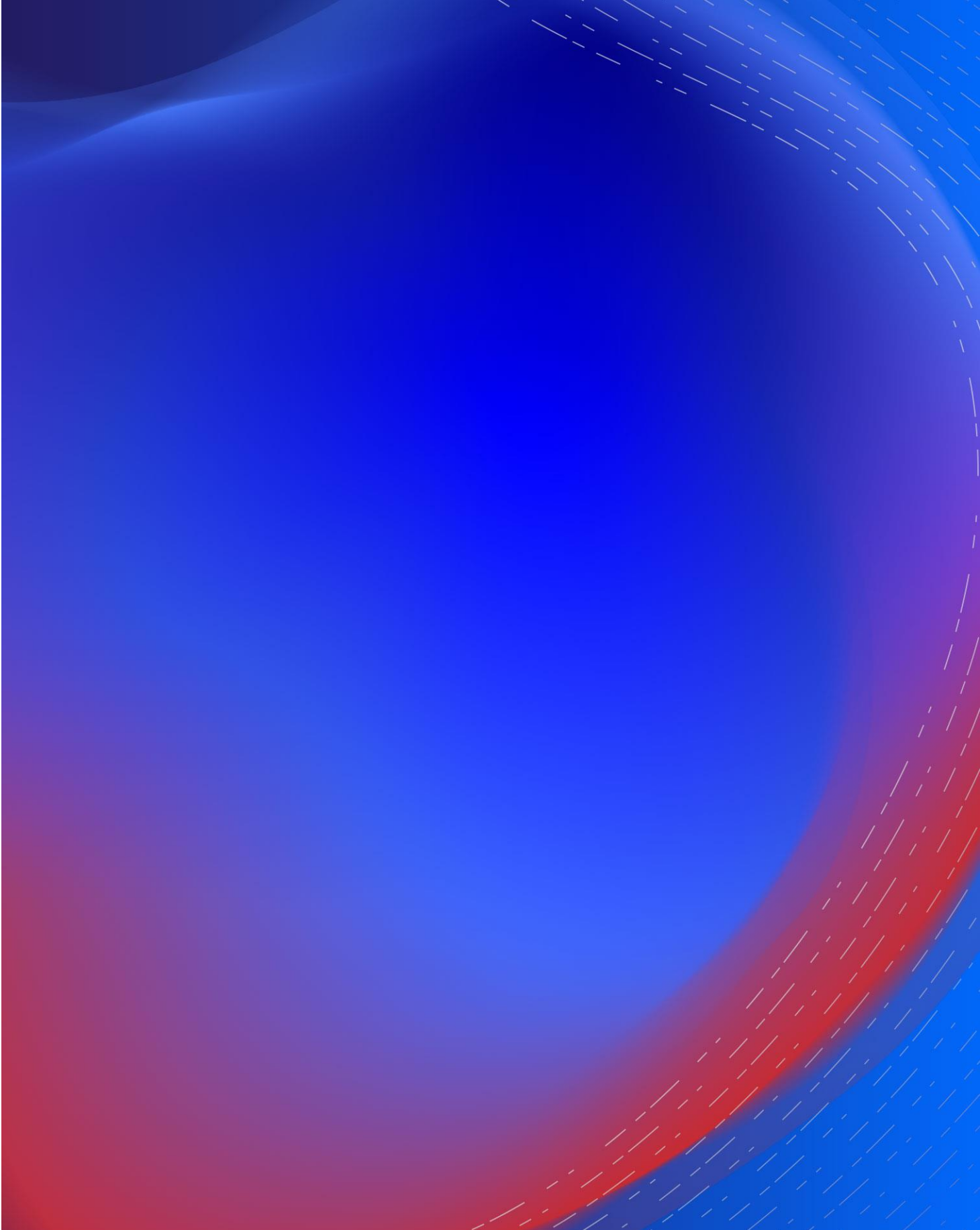
PROGRAM

| | |
|----------|---|
| 10.00 am | <i>Session d'ouverture</i> |
| 10.15 am | Back to the needs <i>Retour aux fondamentaux</i> |
| | External arm or hybrid: moving forward 3.0 clinical research ? <i>Bras de contrôle externe ou hybride : évoluons vers la recherche clinique 3.0</i> |
| 11.05 am | Are patients affected by slowly progressing diseases condemned to remain without treatment ? <i>Maladies lentement évolutives : les patients sont-ils condamnés à rester sans traitements ?</i> |
| 12.10 am | For an ambitious regulation in line with evolution of health products and technologies <i>Pour une réglementation ambitieuse en phase avec l'évolution des produits et technologies de santé</i> |
| 12.35 am | Keynote - Is there a pilot in the rocket ? <i>Y a-t-il un pilote dans la fusée ?</i> |
| 2.30 pm | <i>Ouverture de l'après-midi</i> |
| 2.40 pm | Artificial intelligence, diagnosis, prediction, organization of care: how to move forward a personalized medicine - optimized healthcare system ? <i>IA, prédiction et organisation des soins</i> |
| | Digital Medical Devices: Where do we stand in their assessment and what healthtech stakeholders need to know? <i>Quelles évaluations pour les dispositifs médicaux numériques ?</i> |
| 3.40 pm | Practical session : Emulated or simulated <i>Session pratique : Emulation ou simulation ?</i> |
| | Practical session : IA to increase and optimize <i>Session pratique : l'IA pour améliorer et optimiser</i> |
| 4.50 pm | Time to move on <i>Des paroles aux actes</i> |
| 5.40 pm | Keynote–Witness of the day <i>Grand témoin du jour</i> |
| 6.00 pm | <i>Résumé et conclusion de la journée</i> |



GOUVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*





RAPPROCHONS LE
FUTUR

ÉDITOS



Comment repousser encore les limites de la science et trouver de nouvelles solutions thérapeutiques efficaces et sûres pour des patients sans traitement ? La dernière décennie a apporté de formidables progrès dans le domaine de la santé : nous avons réussi à guérir des maladies graves comme l'hépatite C, prolonger durablement la vie des malades face à de nombreux cancers et inverser le pronostic de maladies génétiques rares mais invalidantes grâce aux thérapies géniques notamment. Malgré ces formidables progrès, la science se heurte encore à certaines limites : les maladies ultra-rares pour lesquelles le recrutement d'un nombre suffisant de patients dans les essais cliniques est impossible et constitue un obstacle à la démonstration de la valeur des traitements ; les maladies d'évolution lente comme la maladie d'Alzheimer pour lesquelles la preuve d'une efficacité sur le long terme requiert une importante prise de risque de la part des industriels, etc.

Face à cela, deux évolutions majeures représentent un espoir considérable pour la recherche et les malades : la masse de données de soin générées ; et l'augmentation des puissances de calcul et des possibilités d'exploitation des données – notamment grâce à l'intelligence artificielle – constituent en effet des leviers majeurs pour accélérer et/ou optimiser la démonstration de l'efficacité de stratégies thérapeutiques.

Cohortes synthétiques, augmentées ; essais simulés, émulés ; jumeaux numériques, autant d'espoirs de capitaliser sur les données de vie du soin et apporter des compléments au standard de l'essai comparatif, randomisé, contrôlé lorsque ce dernier peine à être mis en place.

Les autorités d'évaluation ont désormais besoin de cas concrets pour définir des doctrines claires, en l'absence desquelles les promoteurs d'études sont réticents à mobiliser ces méthodologies et soumettre les données qui en sont issues.

C'est dans ce contexte et pour répondre à cet enjeu, que nous avons organisé, le 24 juin dernier, un colloque international au CHU de Lille pour amorcer, de façon collective et volontariste, un véritable virage dans l'utilisation de ces nouvelles méthodologies. Parce qu'il est essentiel de capitaliser sur les expériences internationales, l'EMA et la FDA ont répondu présentes pour participer à ce colloque et partager leurs initiatives en la matière.

La journée du 24 juin a donc constitué une première étape décisive dans cette démarche de co-construction et nous nous réjouissons de vous en présenter la synthèse dans ce document.

Nous remercions très chaleureusement nos partenaires, le réseau F-Crin et l'ARIIS sans qui nous n'aurions pas été en mesure d'organiser cet événement, et bien-sûr le CHU de Lille pour son accueil : quoi de mieux que de penser la recherche clinique de demain au cœur même d'un lieu de soin, en y associant étroitement patients, cliniciens et chercheurs avec un objectif commun, faire avancer la médecine au service de tous, en innovant !

Excellente lecture à tous !

Lise Alter

Directrice générale de l'Agence de l'innovation en santé



L'innovation est non seulement la finalité de la recherche clinique (évaluer les candidats « produits de santé ») mais, parce que c'est une activité mobile en constante mutation, se décline également dans ses multiples dimensions, scientifique, médicale, organisationnelle, logistique et méthodologique. Innover en recherche clinique et aider le tandem « promoteur/investigateur » est la raison d'être de l'Infrastructure F-CRIN, organisation mise en place en 2012 et qui compte à l'heure actuelle 21 composantes, réseaux et plateforme d'expertises, dont la mission est fédérer et de contribuer à structurer la recherche clinique en France. Cela donne à cette organisation originale un rôle de vigie, de moteur et d'initiateur avec une fonction expérimentale.

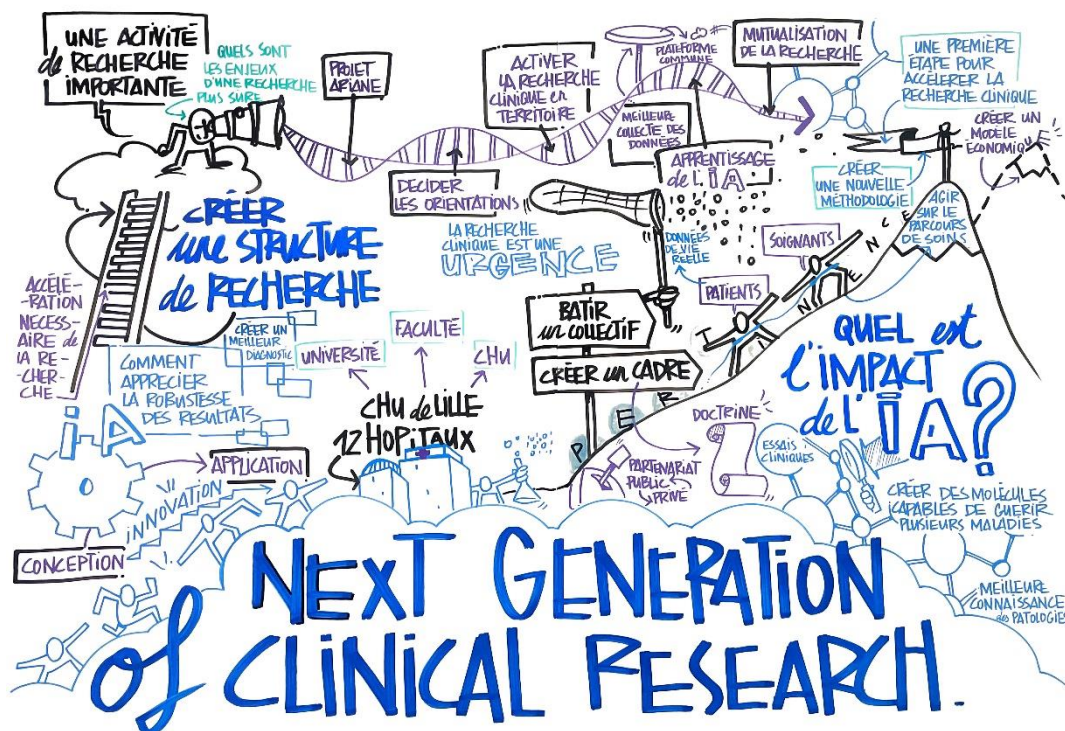
Il était donc naturel et logique pour F-CRIN de s'associer à la démarche initiée par l'Agence de l'Innovation en Santé sur les évolutions méthodologiques en recherche clinique, leur positionnement, le recours et leur impact dans le processus de développement de l'innovation en santé.

F-CRIN assure le copilotage du groupe de travail mis en place avec l'AIS en avril 2023 pour évaluer l'impact des évolutions méthodologiques en recherche clinique. Ce groupe de travail qui compte 31 experts de formations et fonctions diverses a procédé à plus de 50 auditions et livré d'ores et déjà un rapport comptant 18 recommandations pour favoriser l'exploitation des données de santé en recherche clinique et un état des lieux au travers d'une étude rétrospective.

Cela l'a conduit également, comme l'y incite sa « feuille de route stratégique 2024/2028 » à lancer, en interne, auprès de ses composantes, réseaux nationaux thématiques labélisés de recherche et d'investigation clinique, un appel à manifestation d'intérêts pour le portage et l'accompagnement d'essais pérennes. Au terme du processus d'évaluation le Conseil scientifique a sélectionné deux essais plateformes. Le premier porté par le réseau « NS PARK » (recherche sur le Parkison) va mobiliser 27 centres et la cohorte qui compte plus de 25 000 malades parkinsoniens. Le second, le projet « PALETTE » (AdaPtive platform trial for pErsonnalisatiOn of sepsis Treatment in childrEn and adults), porté par le réseau « CRICS-TRIGGERSEP » (recherche sur le sepsis), va mobiliser 1200 patients et 50 sites de recrutement. Il s'appuie sur l'IHU3 "PROMETHEUS" et le RHU4 "RECORDS".

La journée « évènement » organisée le 24 juin 2024 conjointement avec l'AIS, l'ariis et le CHU de Lille, constitue un moment fort d'amplitude internationale d'échanges, de discussions sur l'avenir des évolutions méthodologiques et en particulier l'intelligence artificielle, les bras externes et les essais in silico. La participation de près de 600 personnes à l'évènement est un marqueur de l'intérêt porté par l'ensemble de la communauté de la recherche clinique à ce sujet.

Vincent Diebolt
Directeur de F-CRIN



Clément Billon

Back to the needs

Retour aux fondamentaux

Modérateur
Alexis Génin
 Brain&Mind

Intervenants
François Lamy
 AFM Téléthon

David Devos
 CHU Lille

Patrick Meshaka
 Novartis

La table ronde "Back to the Needs" a ouvert le colloque sur les méthodologies de recherche clinique. Modérée par Alexis Génin, directeur général du biocluster Brain&Mind, elle a présenté à la fois le point de vue des patients, des cliniciens et des industriels du médicament. Les discussions ont porté sur les défis et bénéfices des nouvelles méthodologies de recherche clinique, leur adoption et l'impact sur les patients et la recherche.

Le point de vue des patients

François Lamy a insisté sur l'urgence de répondre aux besoins des patients atteints de maladies rares. Il a souligné que l'AFM Téléthon, bien que très impliquée dans la recherche clinique, place la priorité sur l'amélioration de la qualité de vie des

patients. Les protocoles cliniques actuels, souvent focalisés sur des améliorations marginales, ne répondent pas toujours aux attentes des patients et de leurs familles, qui recherchent des solutions plus concrètes et immédiates.

Besoins : développement de traitements efficaces et accessibles rapidement, amélioration de la qualité de vie des patients et de leurs familles.

Perspectives : mesurer les résultats cliniques non seulement en termes de critères scientifiques, mais aussi en termes de bien-être des patients, intégrant des mesures de qualité de vie plus pertinentes.

La position du clinicien-chercheur

David Devos a mis en avant les défis spécifiques des maladies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Il a souligné l'importance des grandes cohortes et des entrepôts de données de santé pour améliorer la précision des essais thérapeutiques. Les technologies avancées comme les capteurs connectés et l'intelligence artificielle vous nous permettre d'obtenir des données plus détaillées et pertinentes, qui seront essentielles pour la connaissance des pathologies et dans le suivi des patients.

Besoins : données de haute qualité, critères d'évaluation significatifs pour les essais cliniques, et collaboration interdisciplinaire.

Perspectives : utilisation de l'intelligence artificielle pour analyser de grandes quantités de données, intégration de nouvelles technologies pour des mesures plus précises, et développement de méthodologies de recherche plus agiles et moins coûteuses.

La perspective de l'industrie

Patrick Meshaka a abordé les défis rencontrés par l'industrie pharmaceutique dans le développement de médicaments, en particulier pour les maladies rares. Il a souligné les coûts élevés et les réglementations strictes qui rendent difficile la recherche clinique.

La collaboration entre les secteurs public et privé est un élément indispensable pour surmonter ces

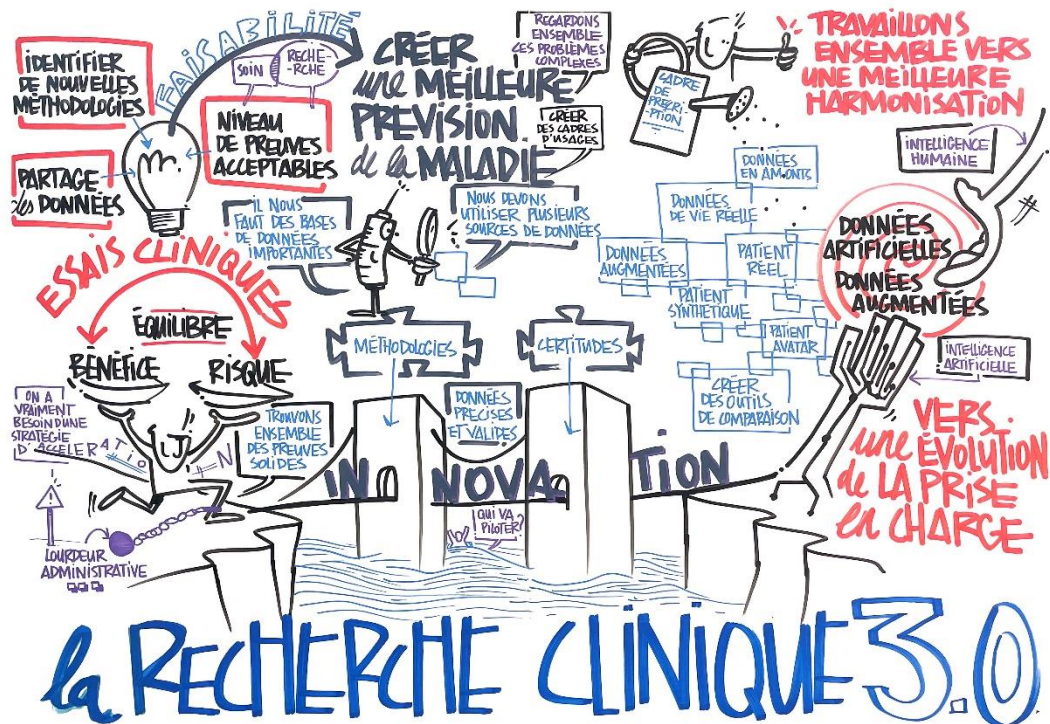
défis et de la nécessité de méthodologies innovantes pour accélérer le développement de nouveaux traitements.

Besoins : réduire les coûts et les délais de développement des médicaments, obtenir des approbations réglementaires plus rapidement, et améliorer l'accès des patients aux nouveaux traitements.

Perspectives : développement de plateformes d'essais thérapeutiques en collaboration avec des partenaires internationaux, utilisation de biomarqueurs pour valider plus rapidement les résultats, et adoption de méthodologies flexibles et adaptées aux spécificités des maladies rares.

Conclusion

La table ronde a permis de mettre en lumière les besoins urgents et les perspectives variées des patients, des cliniciens-chercheurs, et de l'industrie. Les discussions ont montré que malgré les défis, il existe des opportunités significatives pour améliorer la recherche clinique et, in fine, les soins apportés aux patients grâce à l'innovation médicale et méthodologique, la collaboration interdisciplinaire, et l'intégration de nouvelles technologies. Les participants ont convenu que la clé du succès réside dans une approche centrée sur la perspective des patients, tout en exploitant les avancées technologiques et en s'appuyant sur des collaborations internationales pour surmonter les obstacles actuels



Clément Billon

External arm or hybrid: moving forward 3.0 clinical research?

Bras de contrôle externe ou hybride : évoluons vers la recherche clinique 3.0

Modérateur
David Pérol
 Unicancer

Intervenants
Rémy Choquet
 Roche

Louise Baschet
 Horia

Jean-Louis Fraysse
 BOTDesign

La table ronde "External, hybrid or both" définit les concepts méthodologiques, bras de contrôle externe, cohortes augmentées, essais au design hybride, etc. qui seront abordés tout au long de la journée. Les discussions visent à préciser :

- *Dans quelles situations ils peuvent être utiles en complément ou en alternative aux essais contrôlés randomisés,*
- *Le niveau de preuve qui peut leur être associé,*
- *Leur acceptabilité pour les patients, les promoteurs, les investigateurs, les médecins, les chercheurs et les régulateurs.*

Le postulat de départ : les essais cliniques randomisés et contrôlés demeurent le standard de référence (gold standard) pour démontrer les hypothèses de travail. Il y a cependant des cas concrets, notamment en oncologie, dans les maladies rares ou pédiatriques, où le recours à de nouvelles modalités d'essais cliniques peut apporter des solutions à des situations atypiques ou en impasse.

Thomas Filleron
Oncopole
Toulouse

Valérie Denux
ANSM

Quelques exemples illustrés :

Survie globale en oncologie : l'évaluation de la survie globale nécessite des délais de suivi parfois de plusieurs années, des critères intermédiaires peuvent mais ils ne sont pas toujours valides ni bien corrélés avec la survie globale.

Maladies rares : exemple d'une anomalie génétique touchant très peu des patients atteints de cancer du poumon, le faible effectif de la population fait qu'il faudrait de nombreuses années pour développer un médicament avec les méthodologies dites classiques.

Critères de substitution prédictifs : utilisation de critères biologiques en lieu et place de critères cliniques, comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer, où la relation entre biologie et phénotype est floue, la prédictibilité de l'évolution de la pathologie encore plus difficile à appréhender.

Le repositionnement des molécules : l'évaluation est principalement basée sur des données de vie réelle issues du soin, ce qui nécessite des essais cliniques et/ou études d'émulation confirmatoires utilisant de nouvelles méthodologies pour valider leur efficacité et sécurité.

Modélisation des risques : utilisation de biomarqueurs et de modélisation pour estimer et évaluer les risques de toxicité

Des pistes avec les nouvelles méthodologies :

Cohortes historiques : utilisation de données antérieures pour évaluer les traitements actuels, particulièrement utile dans les phases précoces de développement clinique.

Essais monobras : évaluation d'un traitement sans bras contrôle, et donc sans possibilité d'en évaluer le bénéfice relatif, utilisé lorsqu'il est impossible de randomiser les patients.

Bras de contrôle externe : comparaison avec des données historiques ou des cohortes en vie réelle (essai « externally controled »), en utilisant des méthodes adaptées pour limiter les biais de sélection et de confusion.

Designs hybrides : combinaison d'essais cliniques randomisés et de données de vie réelle (essai « externally augmented ») pour optimiser en cours d'étude l'échantillonnage et la pertinence des résultats.

Les essais monobras et l'apport de cohortes historiques représentent des solutions pour des situations où la randomisation s'avèrerait difficilement réalisable dans des délais raisonnables, voire impossible. Les essais comportant un bras de contrôle externe et les designs hybrides combinent des données issues de cohortes le plus souvent observationnelles avec celles d'essais cliniques, optimisant ainsi les ressources et réduisant le nombre de patients nécessaire à inclure.

L'intelligence artificielle apporte également des solutions nouvelles et complémentaires des différents designs décrits précédemment. Les nouvelles techniques d'IA offrent aujourd'hui la possibilité de générer des patients dits « virtuels », créés à partir de patients réels, dont l'utilisation va permettre de compléter des cohortes de patients dans des essais, en particulier dans le groupe contrôle, et gagner ainsi en puissance pour la démonstration. Les essais « in silico » proposent quant à eux une modélisation mécanistique, c'est-à-dire basée sur la représentation mathématique d'une pathologie, de la cinétique du médicament dans le corps à partir de l'ensemble des connaissances disponibles, pouvant contribuer à renforcer le plan de développement de nouveaux traitements.

Ces outils apportent de nouvelles perspectives, puisqu'ils permettent de tester des hypothèses de traitement comparateur notamment sur des modèles numériques, ouvrant la voie à des méthodes innovantes et potentiellement plus rapides.

Ces méthodologies innovantes requièrent une mise en œuvre exigeante et rigoureuse. Le point de départ pour l'ensemble de ces approches sera d'utiliser des bases de données robustes pour garantir la validité des données et également d'appliquer ces méthodologies de façon transparente et rigoureuse pour garantir la validité de la comparaison. Cela s'accompagne également de nombreux défis posés par la diversité génétique des patients en oncologie par exemple et la nécessité de combiner différentes sources de

données pour obtenir des résultats fiables.

Le niveau de preuve et la fiabilité des nouvelles méthodologies ont été des thèmes récurrents tout au long de cette table ronde. Ces méthodologies innovantes, génératrices d'espoir et de solutions nouvelles, doivent être rigoureusement validées pour être acceptées. Les critères de substitution et les biomarqueurs, par exemple, doivent démontrer une forte corrélation avec les résultats cliniques pour être utilisés de manière fiable. Les méthodes basées sur des données historiques et des essais in silico nécessitent une évaluation minutieuse des hypothèses sous-jacentes et des incertitudes associées.

La transparence dans la sélection et l'analyse des données est cruciale pour garantir la robustesse des résultats. Afin de faciliter la mise en œuvre de ces approches lors des développements cliniques, un alignement est nécessaire entre EMA et autorités HTA européennes afin d'éviter la variabilité d'interprétation à l'échelle des pays européens qui pourrait bloquer l'accès et créer des situations difficiles pour les patients.

Les régulateurs, comme l'ANSM, insistent sur la qualité et la validité des données utilisées dans ces nouvelles approches pour s'assurer qu'elles offrent un niveau de preuve suffisant pour les décisions cliniques et réglementaires. Le repositionnement des molécules est un exemple intéressant et motivant l'usage de nouvelles méthodologies car il s'agit de capitaliser principalement sur les données en vie réelle issues du soin. En France, le cadre de prescription compassionnelle encadrant l'usage

hors AMM des médicaments permet de recueillir des données structurées selon un protocole d'utilisation thérapeutique. Ces données ainsi obtenues pourront être utilisées pour confirmer le bénéfice/risque via des essais utilisant des bras synthétiques, des essais hybrides ou encore des études d'émulation.

La collaboration étroite entre les chercheurs, les industriels et les régulateurs est essentielle pour aligner l'ensemble des acteurs concernés sur les conditions de recours aux différentes méthodologies et assurer la fiabilité des conclusions tirées de ces nouvelles approches.

Are patients affected by slowly progressing diseases condemned to remain without treatment?

Maladies lentement évolutives : les patients sont-ils condamnés à rester sans traitements ?

Modérateur

Marc Bonneville
ariis

Intervenants

Gérard Raymond
France Assos
Santé

Emmanuel Pham
Nova in silico

Werner Rein
Theranexus

**Véronique
Briquet-Laugier**
FondaMental

Cécile Ollivier
C-Path

L'objectif principal de cette table ronde est d'échanger sur le développement d'options thérapeutiques sûres et adaptées pour les pathologies difficiles à gérer, avec un accent particulier sur les nouvelles méthodologies cliniques digitales pour les pathologies à évolution lente. Les discussions ont porté sur les conditions d'utilisation et l'efficacité des approches telles que la simulation.

Importance de l'engagement des patients

Les échanges ont souligné l'importance de consulter les patients pour comprendre leurs besoins et attentes. Les associations de patients doivent jouer un rôle actif et transparent pour influencer la recherche et la réglementation. Il est essentiel de recueillir et de synthétiser les attentes des patients pour être un interlocuteur crédible auprès des pouvoirs publics. La réalisation des études sur la qualité de vie avec une participation importante des structures associatives indépendantes est cruciale pour garantir une évaluation objective.

En outre, l'inclusion des patients dès le début des processus de recherche et de développement est essentielle pour créer des traitements et des soins plus efficaces, personnalisés et acceptés. Cette approche

collaborative permet de s'assurer que les innovations médicales répondent véritablement aux besoins des patients, tout en optimisant les ressources et en accélérant les progrès scientifiques. De plus, une participation précoce des patients peut aider à identifier rapidement les problèmes éventuels et à ajuster les protocoles d'étude, réduisant ainsi les coûts liés aux essais cliniques et aux développements infructueux. Elle permet également d'améliorer l'adhésion aux traitements et la participation des patients aux études cliniques.

Enfin, une participation active des patients dans la création de nouvelles études cliniques garantit que leur qualité de vie soit prise en compte.

Modélisation numérique et innovations digitales

Les discussions ont permis de montrer à quel point les modèles mathématiques et les outils digitaux sont des moyens de surmonter les défis des maladies rares et à évolution lente. La modélisation des pathologies et des traitements permet de créer des populations virtuelles, intégrant des aspects complexes des maladies ainsi que des interactions avec divers traitements.

Cette approche repose sur trois piliers principaux : **modélisation de la pathologie, modélisation du traitement** et analyse de ces modèles sur une **population virtuelle**.

Ces modèles permettent d'identifier rapidement l'efficacité d'un produit avant de passer aux essais cliniques traditionnels chez des patients. Ils sont particulièrement utiles pour les maladies rares où le nombre limité de patients rend difficile l'obtention de données statistiquement significatives. La modélisation permet de tester divers scénarios de traitement et de prédire les résultats à long terme.

Validation des modèles en collaboration avec les autorités de santé

Un des défis majeurs de ces approches est la qualité des données et la validation des hypothèses. Les outils numériques reposent sur des données réelles issues de la littérature scientifique et des bases de données cliniques. Pour que ces modèles soient fiables, il est crucial d'avoir des données de haute qualité et de valider les hypothèses sous-jacentes. Cela nécessite une collaboration étroite entre les chercheurs, les cliniciens et les experts en données pour s'assurer que les modèles reflètent fidèlement la réalité clinique.

La validation des modèles numériques peut se faire par des études rétrospectives, où les prédictions des modèles sont comparées aux résultats réels observés dans des cohortes de patients. Une autre approche consiste à intégrer ces modèles dans les essais cliniques prospectifs, où les prédictions

peuvent être testées en temps réel. Cette validation continue est essentielle pour renforcer la confiance des régulateurs et des cliniciens dans ces nouvelles méthodologies.

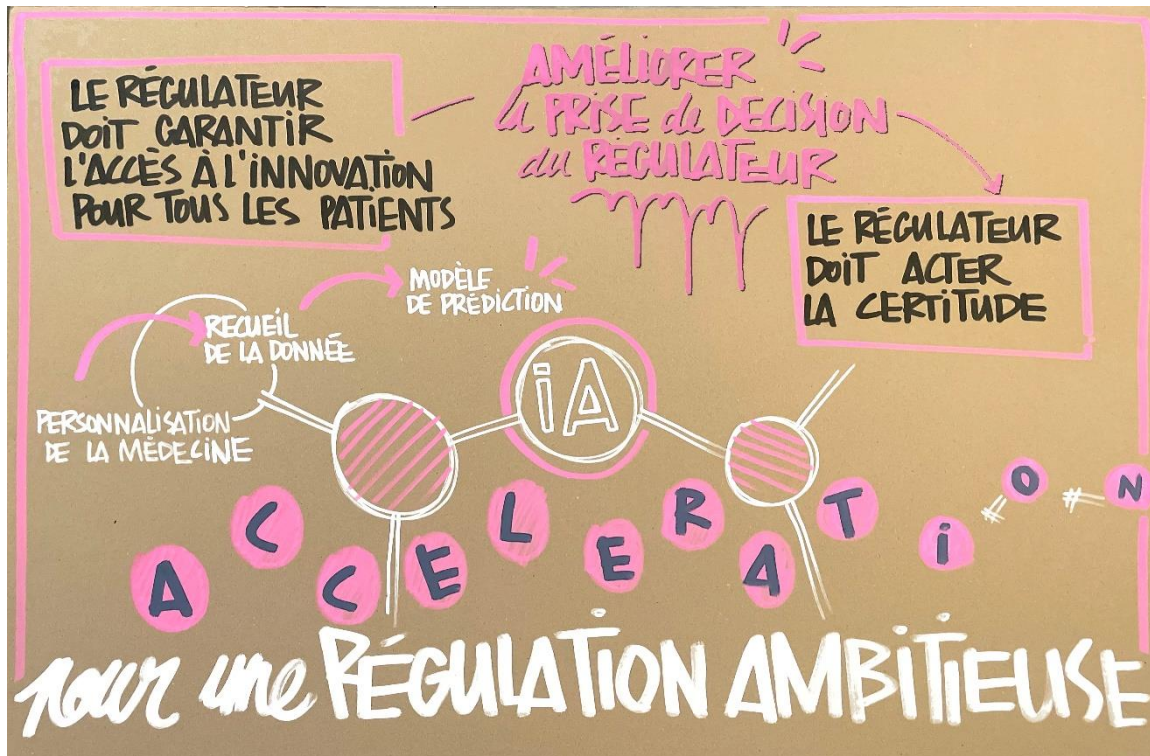
Inclure les autorités de santé et de réglementation dès le début des projets est crucial pour minimiser les incertitudes et faciliter l'acceptation des nouvelles technologies. Des discussions avec les régulateurs sont nécessaires pour établir des critères d'évaluation homogènes et transdisciplinaires. Cela permet de s'assurer que les nouvelles méthodologies sont évaluées de manière cohérente et rigoureuse.

Conclusion

Les méthodologies digitales et la modélisation représentent des outils prometteurs pour améliorer la performance de la recherche clinique en médecine et répondre aux besoins spécifiques des patients.

Les associations de patients jouent un rôle crucial en s'assurant que leurs voix soient entendues et prises en compte dans les décisions cliniques et réglementaires. La collaboration entre les chercheurs, les régulateurs et les patients est essentielle pour avancer de manière cohérente et efficace.

Ces innovations méthodologiques offrent un espoir significatif pour les patients souffrant de maladies complexes et rares, permettant un accès plus rapide à des traitements innovants et personnalisés.



Clément Billon

For an ambitious regulation in line with evolution of health products and technologies

Pour une réglementation ambitieuse en phase avec l'évolution des produits et technologies de santé

Alexandre de la Volpilière
ANSM

Les échanges ont confirmé que nous vivons une période d'accélération de l'émergence de nouvelles technologies. Des avancées notables incluent notamment les objets connectés, les ARN messagers et les thérapies géniques. L'enjeu principal est d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces innovations. L'évolution organisationnelle et les essais cliniques décentralisés repositionnent le patient au centre du parcours de soin, tandis que la

numérisation et l'IA représentent des évolutions majeures. Les régulateurs doivent acquérir de nouvelles compétences, notamment en méthodologie, et les données en vie réelle deviennent cruciales pour les accès précoces aux médicaments. J'aimerais faire un focus sur deux points : la stratification de la médecine qui ira probablement jusqu'à la personnalisation dans les années à venir et l'impact de l'IA sur l'organisation des soins, du développement des produits de santé

et, *in fine*, de la réglementation.

L'évolution vers une personnalisation de la médecine exige une adaptation des méthodologies des essais cliniques : identification des spécificités de chaque patient et création de petits groupes de patients comparables, ce qui est crucial pour les maladies rares. Le jumeau numérique et les bras externes utilisant des données en vie réelle deviendront plus courants. La collecte de données spécifiques est essentielle, et les systèmes d'information doivent être interopérables et didactiques pour les professionnels de santé. Les agences de régulation se préparent et collaborent, notamment avec des projets d'envergure européenne comme le projet Darwin pour le partage des données européennes.

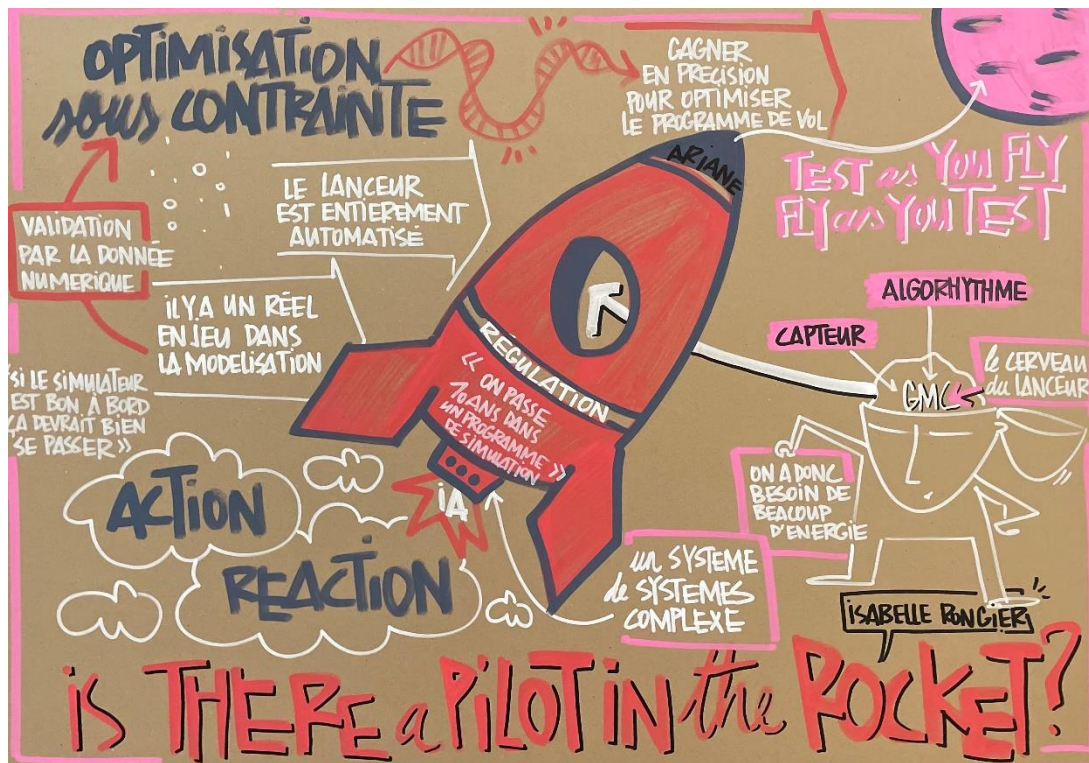
L'intelligence artificielle commence à être utilisée pour la conception des essais cliniques en élaborant des designs et des protocoles. Elle permettra probablement de développer des modèles de prédiction de l'efficacité et de la tolérance des médicaments, réduisant le nombre d'essais nécessaires. Les régulateurs doivent pouvoir s'assurer de la validité des sources de données et être capables de critiquer les approches méthodologiques qui pourraient être adaptatives sur un même essai. L'IA facilitera l'intégration rapide de nouvelles données, accélérant les modifications d'information pour les prescripteurs, les patients et les autorisations de mise sur le marché.

Une régulation ambitieuse combine la rigueur scientifique et l'adaptation au rythme rapide de l'innovation. Les régulateurs cherchent autant que possible à simplifier les procédures et

à accélérer l'accès aux innovations, par exemple, via des autorisations accélérées et des Rolling reviews. L'accompagnement précoce des chercheurs par les régulateurs est crucial pour éviter les incompréhensions et permettre des décisions plus rapides et efficaces. La transparence et la compréhension entre les acteurs dès le début du développement des produits de santé sont essentielles pour relever les défis posés par les technologies de rupture.

Conclusion

La régulation des produits de santé est confrontée à des évolutions de plus en plus rapides qui s'apparentent pour certaines à des changements de paradigmes majeurs tels que la personnalisation des thérapeutiques ou l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le cadre de la recherche clinique. C'est pourquoi les régulateurs doivent poursuivre l'ambition d'anticiper ces évolutions et d'adapter leur approche d'évaluation tout en continuant à garantir la sécurité des patients.



Clément Billon

Is there a pilot in the rocket ?

Y a-t-il un pilote dans la fusée ?

Isabelle Rongier
ArianeGroup

Dans cette session, nous avons exploré les intersections inattendues entre les domaines de la santé et de l'aérospatial, illustrées par ArianeGroup, leader mondial dans l'accès à l'espace. Isabelle Rongier, Directrice Technique Adjointe chez ArianeGroup, a présenté comment les méthodologies de simulation et la gestion des risques utilisées dans la construction des lanceurs spatiaux peuvent trouver des applications dans le domaine médical.

Ce parallèle s'explique car l'utilisation des outils innovants comme la simulation est cruciale dans ces deux domaines, et notamment dans la

gestion des risques. Le besoin de régulation et de contrôle stricts pour garantir la sécurité des lanceurs spatiaux, qui ne doivent pas faire de victimes au sol s'ils s'écrasent, ou celle des traitements médicaux, qui doivent améliorer l'état de santé des patients, est similaire.

Il y a bien un pilote dans la fusée mais il est issu de simulation, nous explique Isabelle Rongier. Les simulations sont essentielles dans la préparation des premiers vols spatiaux, car les essais réels sont forcément limités en nombre et coûteux.

La représentativité et la robustesse de ces simulations sont vitales, car la moindre petite erreur peut entraîner des conséquences catastrophiques (explosion du lanceur pendant la phase atmosphérique).

Un autre point commun entre le domaine spatial et la santé va tourner autour du besoin de gestion des risques et de performances d'un système complexe (système de systèmes). En effet, la conception d'un lanceur spatial implique une trentaine de disciplines différentes, nécessitant une approche holistique et intégrée pour évaluer et minimiser les risques.

On simule les flux à l'intérieur des turbomachines ou sur la partie arrière de la fusée, on modélise le mouvement des liquides dans les réservoirs, on mobilise des connaissances mécaniques, thermiques, automatiques, chimiques, etc. ; le tout pour permettre le calcul de la trajectoire de la fusée et la simulation de son vol. La fiabilité et l'intégrité des données ainsi que la continuité numérique de bout en bout sont des défis majeurs, tout aussi critiques que les aspects purement physiques.

Pour y parvenir, des outils spécifiques sont développés pour assurer la vérification des logiciels de vol embarqués sur les lanceurs. De plus,

l'IA commence à être utilisée pour analyser des données renvoyées au sol par la télémétrie et ainsi rechercher des signaux faibles. Elle se développe également pour améliorer les procédés de fabrication via le machine learning, typiquement pour optimiser les processus de soudage et de traitement de surface.

Conclusion

La politique « Test as you fly, fly as you test » issue des débuts de l'ère spatiale est totalement appliquée chez ArianeGroup, en privilégiant les simulations pour réduire les coûts et mieux maîtriser les risques inhérents aux vols inauguraux.

Les échanges ont révélé des opportunités de transfert de méthodologies entre le domaine du spatial et de la santé, renforçant l'idée que les avancées technologiques peuvent souvent être appliquées de manière transversale pour améliorer la sécurité et l'efficacité dans diverses industries.



Clément Billon

IA, diagnosis, prediction, organization of care : how to move forward a personalized medicine – optimized healthcare system ?

IA, prédiction et organisation des soins

Modérateur

Stéphanie Allasonnière
PR[AI]RIE

Intervenants

Vincent Sobanski
CHU de Lille

Thierry Marchal
Ansys

Cette table ronde animée par Stéphanie Allasonnière avait pour objectif principal de démontrer l'existence et le potentiel des nouvelles méthodologies mobilisant de l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé, en mettant en lumière les besoins spécifiques des différents acteurs que sont notamment les médecins, les régulateurs et les innovateurs.

L'intelligence artificielle trouve de plus en plus d'applications dans la pratique médicale, ce qui nous met au-devant de nombreux défis.

Ces outils d'IA, notamment les jumeaux numériques, permettent aujourd'hui de guider l'humain, à différents niveaux : le chercheur dans les pistes qu'il explore ; le clinicien dans sa prise de décision ; le chirurgien dans la réalisation d'une opération. Mais ils sont et resteront des outils d'aide et ne se substituent pas à la prise la décision.

Tala Fakhouri

FDA

Corinne Collignon

HAS

Les jumeaux numériques, allant des modèles génériques populationnels à des modèles spécifiques d'un patient, apportent à la fois des informations nouvelles, permettent de rechercher la solution thérapeutique optimale pour chaque patient, d'anticiper la réponse à un traitement et peuvent également accompagner la communication clinicien-patient dans le choix de la prise en charge. Un exemple existe déjà dans le domaine cardiovasculaire et la simulation pour guider la mise en place de stent pour éviter les anévrysmes aortiques.

L'intelligence artificielle dans les produits de santé ou en support du développement des produits de santé soulève des enjeux réglementaires nouveaux et les agences régulatrices et évaluatrices des technologies de santé doivent s'adapter. Ainsi, la Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place une grille d'analyse sur laquelle peuvent s'appuyer à la fois les porteurs de projets et les autorités comme elle pour évaluer les technologies numériques en santé mobilisant de l'IA.

Outre-Atlantique, la FDA a vu arriver dans les dossiers qu'elle a à traiter de nombreuses solutions technologiques mobilisant de l'IA : plus de 800 depuis 2016 qui sont utilisées pour la découverte de nouvelles molécules, la recherche clinique ou encore la surveillance de l'efficacité et de la sécurité des traitements après leur commercialisation.

À partir des témoignages des autorités françaises et américains, il apparaît que le régulateur a commencé à s'adapter à ces nouvelles modalités, mais ne peut le faire qu'étape par étape, car pour proposer une réglementation et une doctrine

complète, il a besoin d'examiner plusieurs cas concrets.

Globalement, les autorités insistent sur le besoin et l'importance d'une évaluation rigoureuse des technologies de l'IA pour garantir leur sécurité et efficacité. Cette évaluation peut se baser sur l'incertitude générée par les outils d'IA proposés, la phase d'intervention de l'IA et l'utilisation finale du produit de santé. Collectivement, les intervenants rappellent qu'il faut avancer en parallèle sur l'accompagnement et la formation des professionnels de santé pour qu'ils s'approprient ces nouvelles technologies et les produits de santé développés avec elles.

En effet, le niveau d'acculturation est très variable entre certains professionnels qui sont réticents à l'utilisation de ces technologies, et d'autres qui s'en emparent déjà rapidement. Il est rappelé que ce rôle peut être confié aux chercheurs, en travaillant avec les professionnels de santé et les autorités sur la définition des besoins de chacun. La coconstruction est indispensable pour avancer sur l'équilibre entre le degré de confiance dans les résultats fournis par l'outil et le degré de certitude de l'outil, en plus des enjeux d'explicabilité, offrant par la même les clés aux régulateurs pour avancer.

Une autre vigilance à garder à l'esprit est de maintenir l'expertise humaine en maintenant une interaction entre l'expert et l'outil pour automatiser le processus tout en conservant la qualité de l'analyse. Cela permettra d'augmenter le niveau de qualité et de sécurité clinique tout en conservant l'expertise médicale indispensable dans les situations inhabituelles.

Conclusion

La table ronde s'est conclue sur un appel à une collaboration renforcée entre tous les acteurs du domaine de la santé pour surmonter les défis de l'intégration de l'IA à la pratique des différents acteurs. Il a été souligné que l'IA ne remplacera pas les médecins mais agira comme un outil compagnon pour améliorer la prise en charge et la qualité des soins. L'importance de la confiance et de la transparence dans l'utilisation des technologies de l'IA a également été mise en avant.

La discussion a mis en lumière plusieurs défis clés pour l'intégration de l'IA en santé :

Communication et collaboration interdisciplinaire

Nécessité de surmonter les barrières de communication entre médecins et méthodologistes de l'IA pour une collaboration fructueuse.

Formation et appropriation

Importance de former les professionnels de santé et les industriels aux nouvelles technologies et de les accompagner dans leur utilisation.

Évaluation et validation

Besoin d'établir des méthodologies robustes pour l'évaluation des technologies de l'IA et des dispositifs médicaux numériques embarquant de l'IA.

Réglementation adaptée

Adaptation des cadres réglementaires pour intégrer les avancées technologiques et faciliter leur mise sur le marché et leur remboursement tout en gardant une évaluation aussi qualitative que pour les autres technologies.



Clément Billon

Digital Medical Devices: where do we stand in their assessment and what healthtech stakeholders need to know?

Quelles évaluations pour les dispositifs médicaux numériques ?

Modérateur

Line Farah

DNS, ministère de la Santé

Intervenants

Jérôme Fabiano

EIT Health

Corinne Collignon

HAS

Louisa Stuwe

DNS

Cette table ronde est consacrée aux dispositifs médicaux numériques (DMN) et à leur évaluation en France et en Europe. L'objectif était d'explorer les freins et les leviers rencontrés par les concepteurs, professionnels de santé, chercheurs, évaluateurs et institutions concernant l'évaluation des dispositifs médicaux numériques.

Les dispositifs médicaux numériques sont des produits de santé définis par le règlement européen des dispositifs médicaux 2017/745 et des DM de diagnostic in vitro 2017/746 qui comprennent une composante

numérique permettant des fonctions comme la thérapie dite digitale, la télésurveillance médicale, la prévention ou encore la prédiction de risques.

Plusieurs niveaux d'évaluation peuvent être distingués en fonction de leur finalité :

- l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'utilisation auprès des patients et des professionnels afin d'obtenir le marquage CE, par exemple,
- l'évaluation du DMN en vue de l'obtention d'une prise en charge nationale, par exemple.

Sarah Zohar
INRIA-INSERM

Joris Gai
Tech4health

Stéphane Tholander
Agora health

Les premiers échanges ont porté sur l'évaluation de ces technologies par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le cadre des différentes voies de remboursement existantes en France. Cette évaluation a pour point de départ une demande de l'industriel concerné et se concentre sur les données scientifiques disponibles.

Elle vise principalement à guider les décisions de remboursement. L'évaluation a pour finalité de déterminer l'intérêt pour le patient et prend en compte des dimensions adaptées aux enjeux, morbi-mortalité, qualité de vie et également impact organisationnel (potentiellement essentiel pour les dispositifs médicaux numériques) tout en tenant compte du contexte de soin actuel et des critères d'évaluation spécifiques aux différentes voies de remboursement.

Les voies de remboursement incluent des options permanentes (de droit commun) et dérogatoires, telles que le forfait innovation, la prise en charge anticipée pour les thérapies digitales et les technologies de télésurveillance médicale transitoire ou encore la prise en charge transitoire pour les autres dispositifs médicaux numériques utilisés par les patients. Dans ce contexte, les industriels revendiquent souvent un impact organisationnel, mais il leur est difficile de l'argumenter ou d'en apporter la démonstration sur la base de données probantes. Il est donc nécessaire de mener des travaux méthodologiques pour les accompagner à objectiver cet impact et éviter les arguments focalisés sur des effets correspondant à des micro-impact, c'est-à-dire la démonstration de l'impact sur une petite dimension organisationnelle sans prendre en compte l'ensemble

des effets sur l'organisation ou des effets majeurs.

A l'instar de l'évaluation du médicament, plusieurs Etats membres et acteurs européens cherchent à comparer et faire converger des méthodologies et critères d'évaluation des dispositifs médicaux numériques (DMN). Ces acteurs sont réunis au sein d'une taskforce européenne, coordonnée par EIT Health et présidée par la Délégation au numérique en santé, qui vise à partager les connaissances et les pratiques et produire des recommandations pour l'ensemble des Etats membres de l'UE pour l'évaluation scientifique des DMN, dans le cadre du règlement HTA. Cela inclut des livrables définissant des recommandations relatives aux éléments de preuve nécessaires pour éclairer l'effet et les méthodes de déploiement des DMN dans les systèmes de santé. La France est représentée dans la taskforce via la DNS, la HAS et l'Inserm, aux côtés d'autres représentants des pays comme l'Allemagne (précurseur dans l'accès aux DMN avec le dispositif « DIGA »), la Belgique, l'Espagne, la Finlande et l'Italie.

Les industriels, principalement représentés par des starts up et des PME, rencontrent de nombreuses difficultés et défis dans l'obtention du marquage CE et dès la prise en charge par les autorités pour leurs solutions. Une analyse montre que sur les 350 000 applications mobiles de santé et bien-être disponibles dans les stores (type App Store), seulement une centaine ont un niveau de preuve clinique suffisamment pour

prétendre à une prise en charge. Cela montre bien l'exigence de l'évaluation pour ce type de dispositifs. Les entreprises doivent prouver la sécurité, la performance, l'intérêt médico-économique de leurs dispositifs mais également démontrer l'impact sur l'organisation des soins le cas échéant. Pour les industriels, comme mentionné précédemment, ce point est généralement difficile à démontrer, et requiert à la fois la vision de l'ensemble du parcours de soins dans lequel doit s'inscrire la technologie de santé mais également des études méthodologiques rigoureuses pour objectiver cet impact. Les industriels qui y font face ne sont généralement pas armés pour pouvoir y répondre et doivent se faire accompagner, notamment par des structures spécialisées en market access.

Les chercheurs se sont emparés de ce besoin de mettre au point des méthodologies adaptées aux DMN et à ces enjeux, qui constitue un axe de travail du PEPR (Programme d'Équipement Prioritaire de Recherche) Santé Numérique. L'évaluation des algorithmes d'intelligence artificielle pose également des défis nouveaux par rapport aux molécules chimiques, en raison de leur évolution constante. Les méthodes qui seront proposées doivent pouvoir être utilisées par d'autres États membres et agences HTA, d'où le besoin de maintenir la collaboration et le travail entre les chercheurs, les cliniciens, et les spécialistes en sciences humaines et sociales pour développer des méthodes d'évaluation robustes. Sur le territoire, les hôpitaux se sont mobilisés pour créer les conditions de l'évaluation clinique de ces produits

de santé numérique. Cela se traduit par la structuration d'entrepôts de données, permettant la mise à disposition de données de qualité et pertinentes pour le projet en question. Les tiers lieux d'expérimentation permettent d'apporter le besoin médical ou organisationnel, une orientation sur la faisabilité, l'expertise clinique, méthodologique et réglementaire aux porteurs de projets. La mise en place de structures d'appui dans les établissements de santé oriente sur la cohérence et de la qualité des données, ainsi que sur l'intégration des évaluations dans le parcours de soins et permettent d'obtenir des retours d'expérience des utilisateurs et des patients, éléments cruciaux pour une évaluation réussie.

Conclusion

La transparence des processus d'évaluation est primordiale. Au niveau, national, les avis de la HAS sont systématiquement rendus public ce qui n'est pas nécessairement le cas au niveau européen. Cette transparence est un élément majeur pour faciliter l'adoption des dispositifs médicaux numériques. Les intervenants ont souligné l'importance de la coopération internationale et de l'harmonisation des critères d'évaluation pour promouvoir l'innovation et garantir l'accès rapide des patients à des technologies de pointe. Ils ont également mentionné les perspectives futures, incluant des appels à projets et des initiatives pour renforcer les méthodologies d'évaluation et favoriser l'intégration des dispositifs médicaux numériques dans les systèmes de santé européens.

Practical session: emulated or simulated?

Session pratique : Emulation ou simulation ?

Modérateur

David Perol
Unicancer

Intervenants

Alison Antoine
*Centre Léon
Bérard*

Suzette Delaloge
Gustave Roussy

**Alexandre
Templier**
Quinten Health

Les participants de cet atelier-pratique ont débattu de l'intérêt de l'utilisation des données de vie réelle dans le développement des produits de santé, en appliquant soit l'émulation soit de la simulation.

Selon eux, ce type d'approche présente un intérêt en complément des essais cliniques traditionnels dans au moins trois situations : quand la mise en place d'un bras comparateur à court terme n'est pas envisageable, notamment en raison de difficultés de recrutement de patients ; quand l'objectif premier est d'obtenir une validation conditionnelle au titre de l'accès précoce notamment, et avant de disposer de résultats confirmatoires ; ou bien pour répondre à des questions des autorités auxquelles il n'est pas possible de répondre avec un essai clinique randomisé, même bien conduit, par exemple pour évaluer le bénéfice clinique à long terme par rapport au standard de prise en charge.

Les intervenants ont développé les atouts de ces méthodes fondées sur l'utilisation des données de vie réelle: la méthode dite « émulation d'essais cliniques » (M. Hernan) permet de contrôler les biais de sélection et de confusion en établissant un protocole d'essai clinique idéal et en l'appliquant aux données de vie réelle disponibles, le contrôle des biais de sélection étant souvent négligé dans les approches classiques.

Les données simulées peuvent, quant à elles, compléter les essais cliniques traditionnels car elles permettent d'extrapoler les résultats d'essais cliniques à plus long terme et d'intégrer la diversité des populations.

Exemples concrets de modélisation de données de vie réelle :

Emulation

- Émulation de 8 essais contrôlés randomisés dans le cancer du sein métastatique à partir des données de la base ESME, permettant d'évaluer la performance de la méthode dans différentes configurations.
- Apport d'un bras de contrôle externe (base ESME) pour l'évaluation d'une chimiothérapie et d'immunothérapie dans le cancer du poumon à grandes cellules neuroendocrines ;
- Evaluation comparée du trastuzumab deruxtecan dans le traitement du cancer du sein HER2+ (3L) ;
- Étude de la chirurgie bariatrique versus les agonistes des récepteurs GLP-A1 pour la prévention des cancers ;

Simulation

- La modélisation de l'hétérogénéité, de la progression et des prises en charge de l'insuffisance cardiaque en vie réelle a permis de simuler les effets bénéfiques à long terme d'une prescription précoce d'un nouveau traitement, plusieurs années avant que cette classe de produits soit recommandée en première ligne ;
- La modélisation de l'hétérogénéité, de la progression et des prises en charge du cancer de la prostate précoce a permis d'extrapoler les résultats de la phase 3 en apportant des éléments nouveaux sur le rapport bénéfice/risque versus le standard of care pour un traitement innovant. Ces éléments complémentaires ont permis de répondre au régulateur et ainsi d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché européen ;
- Maintien du remboursement sur le marché français d'un médicament hypocholestérolémiant sur la base de simulations d'événements à long terme permettant d'extrapoler les résultats d'un essai clinique de phase 3, et sous réserve de la réalisation d'un essai confirmatoire.

Les données de vie réelle offrent une richesse d'informations qui peut grandement améliorer notre compréhension de l'efficacité et de la sécurité des traitements dans des populations plus larges et plus diversifiées.

La **technique d'émulation** d'essai cible permet de disposer d'une méthodologie robuste pour réaliser une évaluation comparative de l'efficacité d'un traitement innovant dans certaines situations atypiques où un essai clinique contrôlé randomisé n'est pas réalisable, ou n'a pas permis de répondre à certaines questions.

Les **simulations** deviendront de plus en plus intégrées dans les processus de développement et de validation des médicaments. Elles offrent une flexibilité et une capacité d'anticipation qui sont inestimables, surtout dans des domaines où les essais cliniques traditionnels sont difficiles à réaliser, ou lorsqu'il est nécessaire d'anticiper l'impact des innovations thérapeutiques à long terme, sur l'ensemble de la population cible, et par rapport au standard de prise en charge.

Les participants soulignent les conditions de mise en place de telles émulations ou simulations :

- Robustesse et complétude des données de vie réelle sur lesquelles elles s'appuient ;
- Transparence des modèles utilisés et possibilité de les auditer ;
- Processus de validation externe.

Practical session: IA to increase and optimize

Session pratique : l'IA pour améliorer et optimiser

Modérateur

Raphaël Porcher
Université Paris
Cité

Intervenants

Félix Balazard
Owkin

**Stéphanie
Allassonnière**
PR[AI]RIE

Thomas Walter
Institut Curie

Gautier Schreiner
HDH

L'objectif de cette présentation était de discuter des avancées dans le domaine de la recherche clinique, avec un focus particulier sur l'utilisation des jumeaux numériques et de l'intelligence artificielle (IA) pour améliorer les diagnostics et les essais cliniques. Deux principales innovations ont été mises en avant : la clinique du docteur Mémoto, qui aide à anticiper l'évolution de maladies dégénératives comme Alzheimer, et les applications de l'IA en histologie pour optimiser les essais cliniques.

1. Comment les jumeaux numériques peuvent-ils être utilisés pour anticiper l'évolution des patients dans différents domaines médicaux ?

Stéphanie Allassonnière

Le projet Docteur Mémoto utilise des jumeaux numériques pour prédire l'évolution de maladies dégénératives sur une période de quatre ans. Il s'agit de modèles prédictifs basés sur quatre scores clés : mémoire, motricité, concentration et langage. Ces modèles permettent d'anticiper les diagnostics de maladies comme Alzheimer et d'optimiser le recrutement des patients dans les essais cliniques. Par exemple, un patient avec un état stationnaire ne serait pas inclus dans un essai d'un an et demi car l'effet du traitement serait

difficilement observable. En utilisant ces jumeaux numériques, il est possible de personnaliser la prise en charge des patients en fonction de leur évolution prévue. Cela permet non seulement d'anticiper les diagnostics, mais aussi d'améliorer la gestion des ressources dans les essais cliniques en recrutant les patients les plus susceptibles de bénéficier des traitements testés. Ce modèle a montré une capacité notable à prédire l'évolution des scores cognitifs, offrant ainsi un outil précieux pour les cliniciens et les chercheurs.

Stéphanie Allassonnière a également mis en avant le potentiel des jumeaux numériques pour d'autres applications, telles que l'imagerie médicale et la biologie. En modélisant les trajectoires des tumeurs ou les variations biologiques, les chercheurs peuvent obtenir des insights cruciaux sur l'évolution des maladies et l'efficacité des traitements.

2. Quelle est l'importance de l'IA dans l'optimisation des essais cliniques et comment est-elle appliquée dans ce domaine ?

Félix Balazard : L'IA, notamment le deep learning en histologie, permet de créer des modèles prédictifs pour voir l'évolution des patients et la progression des maladies.

Par exemple, un modèle pronostic pour le cancer du foie utilisant des lames HE a permis d'augmenter la puissance statistique et de réduire la taille des échantillons nécessaires dans les essais cliniques de 12%. L'IA aide également à ajuster les covariables, réduisant ainsi le bruit statistique et augmentant la précision des essais cliniques. En utilisant des algorithmes de deep learning, il est possible d'analyser des images histologiques avec une précision beaucoup plus grande que les méthodes traditionnelles. Cela permet de détecter et de segmenter des structures tissulaires avec une finesse inégalée, améliorant ainsi la capacité des chercheurs à comprendre les mécanismes sous-jacents des maladies et à prédire leur évolution.

Thomas Walter : La prédiction de la déficience de recombinaison homologue à partir d'images de lames HE a montré une précision de 88%. Cependant, il est crucial de reconnaître et d'atténuer les biais techniques présents dans les données. L'identification des phénotypes liés à ces variables est essentielle pour comprendre les conséquences phénotypiques des défauts de réparation d'ADN.

Thomas Walter a souligné l'importance de la validation externe des résultats pour garantir leur applicabilité clinique. Il a expliqué que les techniques actuelles permettent de révéler des phénotypes morphologiques qui sont fortement corrélés à des variables de sortie importantes.

3. Quels sont les projets et collaborations actuelles autour des jumeaux numériques et de l'IA en santé, et comment ces initiatives utilisent-elles les données de vie réelle ?

Stéphanie Allasonnière : Le projet Prairie a été lancé avec des partenaires comme Inria et CNRS, obtenant un financement de 75 millions d'euros. Ce projet explore l'utilisation des jumeaux numériques et de l'augmentation des données pour des patients artificiels, visant à obtenir des preuves rapidement pour une utilisation par les régulateurs. Les jumeaux numériques, en recréant des versions virtuelles de patients réels, permettent de simuler différentes trajectoires de maladie et d'évaluer l'impact potentiel des traitements avant même qu'ils ne soient administrés. Cela représente une avancée significative pour la recherche clinique, car il est possible de tester une multitude de scénarios sans exposer les patients à des risques inutiles.

Gautier Schreiner : Le projet Combo, en collaboration avec Sanofi et le Centre Léon Bérard, vise à évaluer de nouvelles combinaisons thérapeutiques en oncologie à partir de données de vie réelle. L'objectif est de développer un algorithme prédictif pour identifier les combinaisons les plus prometteuses et sûres pour les essais cliniques de phase 1. Les données incluent des informations de parcours de santé des patients, des données génétiques et des opinions d'experts. Le projet Combo utilise une diversité de données provenant de sources variées, telles que les dossiers médicaux, les bases de données

génomiques et les retours d'expérience clinique. En combinant ces informations, l'algorithme peut prédire quelles combinaisons de médicaments seront les plus efficaces et les plus sûres, réduisant ainsi le temps et le coût des essais cliniques.

Gautier Schreiner a également mentionné l'importance de la collaboration entre les secteurs public et privé pour réussir à intégrer ces innovations dans la pratique clinique courante.

Conclusion

La table ronde a mis en lumière l'importance croissante des jumeaux numériques et de l'IA dans la recherche clinique. Ces technologies permettent non seulement d'anticiper l'évolution des maladies mais aussi d'optimiser les essais cliniques en augmentant la précision des diagnostics et en réduisant les coûts. La collaboration entre différents acteurs académiques et industriels est cruciale pour avancer dans ce domaine et rendre ces innovations accessibles et utilisables par les régulateurs et les cliniciens.



Clément Billon

Time to move on

Des paroles aux actes

Modérateur

Yann Maël Ledouarin
DGOS, ministère de la Santé

Intervenants

Andrew Thomson
EMA

Tala Fakhouri
FDA

Sarah Zohar
INRIA-INSERM

Corinne Blachier-Poisson
Amgen

Cette table ronde clôturait la journée. Elle avait pour objectif de définir les actions à réaliser pour accroître la confiance dans ces nouvelles méthodologies et outils de recherche clinique et ainsi permettre d'y avoir recours et de confirmer les espoirs générés. La question qui est posée à nos intervenants est comment transformer ces idées et concepts en réalités concrètes, en surmontant les défis méthodologiques et réglementaires.

Il s'agit d'un défi complexe qui nécessite une approche multidimensionnelle, impliquant la transparence, la communication, l'engagement des parties prenantes et la démonstration de résultats concrets.

Quelques stratégies clés pour y parvenir :

1. Transparence et communication

Explications claires et accessibles : Il est essentiel de communiquer de manière claire et accessible sur les méthodologies utilisées, leurs avantages et leurs limites. Utiliser des termes simples et des exemples concrets pour expliquer comment les nouvelles méthodologies fonctionnent et en quoi elles diffèrent des approches traditionnelles.

Publications et partage de données : Publier régulièrement des résultats d'études ainsi que des données sur l'efficacité et la sécurité des nouvelles méthodologies dans des revues scientifiques et sur des plateformes accessibles au grand public.

Le partage de données et la création de consortiums, comme celui sur l'oncologie organisé par la Filière IA et Cancer en France (FIAC), illustre l'effort collectif pour utiliser les données en vie réelle avant et après la mise sur le marché des produits. Cela permet d'évaluer les traitements de manière plus globale et précise.

2. Inclusion des patients, des professionnels de santé et du public

Participation des patients : Les patients jouent un rôle clé dans la validation et l'acceptation des nouvelles méthodologies. Il faut donc les inclure dans leur processus de développement, notamment en recueillant leur avis et en tenant compte de leurs préférences. Les patients peuvent aider à identifier les aspects des méthodologies qui sont importants pour eux. La co-construction des outils de mesure de préférence patient à but réglementaire montrerait l'engagement envers une approche centrée sur le patient.

Programmes d'éducation : Développer des programmes d'éducation et de formation pour les professionnels de la santé, les chercheurs et les régulateurs sur l'utilisation et l'évaluation des nouvelles méthodologies.

Engagement du public : organiser des ateliers, des forums de discussion et des consultations publiques pour expliquer les nouvelles méthodologies et répondre aux questions et préoccupations des citoyens.

3. Collaboration et validation

Collaborations entre les parties prenantes : Mener des travaux qui associent étroitement des chercheurs académiques, des industriels, des régulateurs et des patients pour développer et valider les méthodologies. Cette approche collaborative renforce la crédibilité et l'acceptabilité des nouvelles méthodes.

Études de cas et démonstrations : Réaliser et publier des études de cas démontrant l'efficacité et la sécurité des nouvelles méthodologies dans des contextes réels. Les exemples concrets de succès aident à établir la confiance.

L'ensemble des participants souligne le besoin d'expérimenter ces méthodologies. Des programmes existent, des deux côtés de l'Atlantique, pour tester et collaborer. Les programmes européens et américains de démonstration, visent à identifier les projets mobilisant une méthodologie ou des outils innovants et les accompagner dans la démonstration de la valeur des outils utilisées : intégration des données du soin, de données virtuelles, utilisation de l'IA, simulation ... Ces initiatives visent à proposer des méthodes réglementaires adaptées à ces défis spécifiques.

4. Réglementation et normes

Les régulateurs ont souligné en premier lieu l'importance du cadre législatif et réglementaire en vigueur et dont certains pans sont en train d'évoluer sur ce qui permet d'avoir une vision stratégique et de long

terme : législation pharmaceutique, réglementation sur l'espace européen des données de santé, réglementation de l'intelligence artificielle (IA).

Ces changements sont essentiels pour adapter les directives et les lignes directrices aux avancées technologiques et aux besoins de l'industrie pharmaceutique.

Ce cadre réglementaire est complété par des outils d'accompagnement des industriels, aussi bien en Europe qu'aux États-Unis : publication de recommandations, Innovation task force, working party, avis scientifiques, ...

Ces outils permettent aux entreprises et autres organisations de connaître les attentes des régulateurs et de discuter de leurs projets innovants très précocement. Le dialogue entre autorités et entreprises aide à garantir que les lignes directrices sont pertinentes et basées sur les dernières avancées scientifiques et technologiques.

L'intérêt potentiel des méthodologies innovantes, comme l'utilisation des biomarqueurs, la modélisation et la simulation et l'analyse de données soutenues par l'IA est partagé par tous les participants. Ces approches permettent une évaluation plus précise et plus rapide des nouveaux traitements, ce qui est crucial pour répondre aux besoins des patients. L'agence Européenne du Médicament a présenté l'organisation qu'elle a souhaité mettre en place pour y répondre, en renforçant la collaboration interdisciplinaire autour de la méthodologie, évitant les silos. Cette organisation facilite l'élaboration de lignes directrices en

leur donnant une vue d'ensemble plus cohérente et complète. Les lignes directrices sur l'IA, les preuves apportées par les données de vie réelle (issues du soin) illustrent cette approche intégrée.

5. Retour d'expérience et amélioration continue

Retours d'expérience : Mettre en place des mécanismes pour recueillir les retours d'expérience des utilisateurs des nouvelles méthodologies (patients, professionnels de santé, chercheurs) et utiliser ces retours pour améliorer en continu les méthodes.

Suivi et évaluation : Effectuer un suivi et une évaluation continue des nouvelles méthodologies pour identifier les points à améliorer et adapter les approches en fonction des nouvelles connaissances et des retours d'expérience.

En appliquant ces stratégies, il est possible de construire et de renforcer la confiance dans les nouvelles méthodologies, en démontrant leur valeur ajoutée tout en garantissant leur sécurité et leur efficacité.

Expert witness of the day

Grand Témoin du jour

Lionel Collet
HAS

En préambule de son intervention, le président de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rappelé que son institution ne joue pas un rôle de régulateur au sens strict du terme, dans la mesure où sa mission principale est d'aider à la régulation en évaluant l'apport des produits de santé dans la stratégie thérapeutique et d'établir les référentiels garantissant la qualité du système de santé. Ainsi, la HAS n'est pas une autorité décisionnaire mais apporte des évaluations, avis et recommandations essentielles à cet égard.

La HAS est consciente des défis et opportunités qu'apportent les méthodologies innovantes dans le domaine de la santé. Lors de la journée, plusieurs points ont été abordés concernant les méthodologies d'évaluation des médicaments. Par exemple, l'évolution des études proposées pour les prises en charge a montré une diminution des études pivot, passant de 80% à 50% selon la FDA. En France, une comparaison des périodes 2010-2015 et 2015-2020 a révélé que les études en oncologie avec des données comparatives sont passées de 80% à 75%, et une augmentation notable des études de phase 2 a été observée depuis 2024. Cependant, dans 52% des cas, les comparateurs utilisés ne répondent peu ou pas aux attentes de la HAS.

La HAS a intégré ces nouvelles méthodologies dans sa doctrine

depuis 2013, notamment en permettant l'utilisation d'autres types d'études sous certaines conditions.

Par exemple, il est attendu des industriels qu'ils justifient l'absence d'une étude contrôlée randomisée et qu'ils choisissent le comparateur adéquat en amont du lancement de l'étude. Cela est nécessaire pour valider des traitements sur des données incomplètes et pouvoir après quelques mois réévaluer les données, lever l'incertitude, voire relever le score d'ASMR (Amélioration du service médical rendu), nous permettant ainsi une analyse rigoureuse.

Ainsi, pour améliorer encore ses évaluations, la commission de la transparence a mis en place un groupe de travail pour définir les critères sur lesquels ses experts veulent pouvoir réévaluer les produits validés en accès précoce et ainsi lever l'incertitude. Ils identifient plusieurs points de vigilance : le schéma d'étude, les critères des industriels et les délais dans lesquels les données complémentaires leur seront fournis.

Conclusion

La HAS reste engagée à adopter des méthodologies innovantes tout en exigeant des études de qualité et robustes. Elle recommande aux industriels de continuer à progresser dans ces nouvelles approches tout en maintenant des standards élevés. La mission de la HAS est d'évaluer les produits de santé pour garantir leur remboursement, toujours dans l'intérêt du patient et de la solidarité nationale.

Présentation des intervenants et modérateurs



Stéphanie Allasonnière est professeure de mathématiques appliquées à l'Université de Paris, boursière PR[AI]RIE et directrice adjointe en charge de l'innovation. Ses recherches portent sur l'analyse statistique des bases de données médicales afin de : comprendre les caractéristiques communes des populations, concevoir des systèmes de classification, de prédiction précoce et d'aide à la décision.

Elle a conçu des modèles permettant de créer des jumeaux numériques. Elle a également proposé des modèles d'IA générative statistique pour augmenter les cohortes médicales afin d'accroître la puissance statistique des classificateurs. Elle est cofondatrice de Sonio, une startup visant à rationaliser et automatiser les flux de travail des échographies prénatales grâce à l'IA. Elle a co-dirigé et participé à la rédaction du livre blanc sur l'utilisation des données artificielles dans la recherche clinique et l'innovation.



Alison Antoine (Centre Léon Bérard) termine un doctorat de statistiques portant sur l'émulation d'essai cible et les méthodes d'ajustement avancées pour estimer l'effet du traitement en vie réelle en oncologie. Ce travail, initié suite à son Master 2 sur les données de la base ESME Cancer du Sein Métastatique avec l'équipe Data Direction d'Unicancer, a fait l'objet de plusieurs publications. Sa recherche s'est poursuivie avec une thèse CIFRE en partenariat avec Roche (France), Unicancer, le Centre Léon Bérard et l'UMR 5558.



Louise Baschet est co-fondatrice d'Horiana et responsable du département méthodes avancées. Elle est ingénieure en mathématiques et modélisation statistique, et a effectué des masters en méthodologie de la recherche clinique et en biostatistique avancée. Elle a débuté sa carrière en tant que biostatisticienne dans un groupe pharmaceutique français dans le domaine préclinique, puis a rejoint l'Unité des Essais Cliniques du CHU de Bordeaux, sur plusieurs projets portant sur les aspects statistiques : conception, analyse et valorisation, à tous les niveaux de développement. Elle a été consultante senior chez Capionis, avec une spécialisation en économie de la santé et en recherche de résultats, avant de rejoindre IQVIA en tant qu'Associate Statistics Director pendant 2 ans. Elle a participé activement au groupe de travail sur les bonnes pratiques statistiques précliniques de la SFdS. Depuis juin 2022, elle est vice-présidente du groupe de travail Biopharma&Health de la SFdS.



Felix Balazard est Directeur du développement optimisé chez Owkin. Diplômé de l'École Normale Supérieure, Félix a obtenu son doctorat à Sorbonne Université et à l'Inserm, où il a travaillé sur les statistiques appliquées à l'épidémiologie du diabète de type 1. Il dirige actuellement la filière de développement optimisé d'Owkin, qui vise à optimiser le développement clinique grâce à l'utilisation de données externes aux essais cliniques.



Corinne Blachier-Poisson est Vice-Présidente et Directrice Générale d'Amgen France. Diplômée d'HEC et titulaire d'un master d'économie internationale de l'université Paris-Dauphine, elle a débuté sa carrière à l'AFSSAPS, avant d'occuper divers postes en organisation et marketing/vente chez Rhône-Poulenc et Novartis. En 2009, elle rejoint Amgen France comme Directrice de la Business Unit Néphrologie. En 2011, elle devient Directrice exécutive de la Business Unit Oncologie/Hématologie, puis Directrice exécutive de l'Accès au marché et des Affaires publiques en 2013.

Après une mission de transformation du Groupe aux États-Unis, elle est nommée Directrice générale d'Amgen Belgique et Luxembourg en 2016, avant de prendre ses fonctions actuelles en 2019. Présidente de la deuxième plus grande filiale d'Amgen en Europe, elle coordonne les actions de 400 collaborateurs. Elle est également membre du Conseil d'Administration du LEEM et présidente de la Commission Accès des Patients à l'Innovation Thérapeutique. En 2023, elle s'investit dans le comité stratégique de filière industries et technologies de santé (CSF-ITS).



Marc Bonneville (ARIIS), vétérinaire de formation et ex-directeur scientifique au CNRS, est actuellement vice-président des affaires scientifiques et médicales de l'Institut Mérieux, spécialisé dans les maladies infectieuses, le cancer et la nutrition. Il a dirigé un centre de recherche INSERM en oncologie à Nantes. Sa carrière de recherche a débuté en 1983 en immunologie de transplantation à Nantes, puis s'est orientée vers l'immunologie cellulaire au MIT avec le Pr Susumu Tonegawa. De 1990 à 2013, il a dirigé un groupe de recherche sur les réponses immunitaires humaines à l'UMR892 INSERM. En 1999, il co-fonde Innate Pharma SA, développant des immunothérapies en oncologie et infectiologie. Auteur de 200 publications et 8 brevets, il a reçu plusieurs distinctions, parmi lesquelles les médailles de bronze et d'argent du CNRS et le prix Halpern, et a conseillé le directeur général de l'INSERM de 2000 à 2007.



Véronique Briquet-Laugier a fait ses études en France et aux États-Unis et a obtenu son HDR dans le domaine des maladies rares à Paris. Elle est experte en santé et l'eau pour la Commission européenne depuis 2006. Elle a conseillé le ministère des affaires étrangères en matière de stratégie et de politique d'innovation, mettant en place des plateformes d'échange pour les entreprises dans le domaine de la science et de l'innovation en Inde et en Afrique du Sud. Depuis 2022, elle a rejoint la Fondation FondaMental où elle dirige le Lab'FondaMental.



Rémy Choquet est directeur du département des preuves médicales et de la science des données chez Roche. Il dirige, depuis 2019, la filiale française de production de données complémentaires d'essais cliniques et de preuves pour l'ensemble des produits innovants de Roche Pharmaceuticals. Il est membre du conseil scientifique de HealthDataHub, conseiller expert pour le projet pilote EHDS2, membre du comité stratégique de la plateforme nationale de données OncoDataHub. Ses recherches portent notamment sur la production de preuves à partir de RWD et la science des données médicales, y compris l'utilisation de l'intelligence artificielle dans les soins de santé. Il a auparavant travaillé chez Orange Healthcare, et a dirigé l'infrastructure de santé publique de la base de données nationale pour les maladies rares en France pour le ministère français de la santé, à l'APHP, et a également dirigé l'action commune européenne pour les maladies rares.



Lionel Collet est président de la Haute Autorité de Santé (HAS) depuis avril 2023. Il a obtenu un doctorat en médecine en 1980 et un doctorat d'État en biologie humaine en 1985. Assistant des hôpitaux et des universités aux Hospices civils de Lyon et à l'Université Claude Bernard Lyon 1, puis maître de conférences (MCU-PH), il a dirigé le laboratoire Neurosciences et systèmes sensoriels CNRS UMR 5020. En 1992, il est devenu Professeur des universités - Praticien Hospitalier.

Il a également été Directeur du groupement de recherche CNRS GDR 2213 Prothèses auditives, Chef du service d'audiologie et d'explorations orofaciales aux Hospices civils de Lyon, et Directeur de l'Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation. Membre du Comité National de la Recherche Scientifique, il a été Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1, Président du Pôle de Recherche et d'Enseignement Supérieur « Université de Lyon » et Président de la Conférence des Présidents d'Université.

En 2012-2013, il a exercé les fonctions de Directeur de cabinet de la ministre de l'Enseignement supérieur et de la recherche. Il a également été Conseiller d'État de 2013 à 2023. Il préside les conseils d'administration de l'Institut de veille sanitaire et de l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires et coordonne le Conseil stratégique des industries de santé (CSIS).

Corinne Collignon est spécialiste de l'évaluation des produits de santé, et plus particulièrement des dispositifs médicaux et des technologies numériques. Elle a travaillé pendant plusieurs années à la HAS au sein du département d'évaluation des dispositifs médicaux. Elle a mené de nombreux projets sur les technologies numériques et l'intelligence artificielle.



Aujourd'hui, son travail à la HAS se concentre sur la santé numérique, en tant que chef du département de la santé numérique. Son équipe est notamment responsable de contribuer à l'intégration de la technologie numérique dans la pratique professionnelle, promouvoir la communication et l'utilisation des recommandations de bonnes pratiques via les technologies numériques et piloter la mise en œuvre de l'évaluation des technologies numériques, conformément aux nouvelles missions confiées à la HAS pour l'évaluation des dispositifs médicaux numériques pour la télésurveillance et à des fins thérapeutiques.

Suzette Delaloge est directrice du Programme Interception de Prévention personnalisée des cancers à Gustave Roussy, Villejuif, France. Oncologue médicale et chercheuse, elle se spécialise dans le cancer du sein et la prévention du cancer, exerçant à l'Institut Gustave Roussy depuis 1999. Elle y a dirigé le département de sénologie de 2004 à 2021 avant de prendre la tête du programme « Interception » en 2021, qui vise à la détection précoce et à la prévention des cancers chez les personnes à haut risque.



Ses domaines d'expertise incluent la prévention de précision du cancer, les données réelles, et l'oncologie de précision. Elle a présidé l'UCBG et la conférence ESMO Breast Cancer, et elle est membre du comité éducatif de l'ASCO. Elle dirige le projet MyPeBS financé par l'UE, portant sur le dépistage du cancer du sein basé sur le risque. Auteure de plus de 350 publications, elle a été nommée Chevalier de la Légion d'honneur en 2019 et contribue activement aux recommandations en oncologie et à l'enseignement médical.



Alexandre de la Volpilière est Directeur général adjoint chargé des opérations de l'ANSM depuis le 28 août 2023. Ancien interne des hôpitaux et pharmacien inspecteur, il a consacré la majeure partie de sa carrière à la santé publique. Avant cette fonction, il était Directeur général adjoint de l'ARS de Guyane depuis mai 2020, où il a géré la crise sanitaire liée à la Covid-19 et renforcé l'offre de soins en déployant un CHRU.

Auparavant, il a été chef de projet au département Évaluation des médicaments de la Commission de la Transparence à la HAS (2005-2008) puis a rejoint la Direction générale de la santé pour les négociations européennes et internationales (2008-2014). En 2014, il a servi au Cameroun comme expert technique international, pilotant un programme d'harmonisation des politiques pharmaceutiques dans six pays d'Afrique centrale. En 2017, il a rejoint le Secrétariat général des affaires européennes, pilotant le secteur solidarités, santé, jeunesse et culture avant de rejoindre l'ARS de Guyane.



Valérie Denux est une médecin spécialisée dans la gestion des organisations de santé et en droit international. Après une expérience en France et à l'étranger en tant que médecin des armées, elle a travaillé au gouvernement central dans les domaines de la stratégie, de la prévision et de la gestion de projet et rejoint l'état-major de la transformation de l'OTAN aux États-Unis comme responsable des partenariats de santé, soutenant des projets innovants et établissant des partenariats avec l'ONU et l'Union européenne.

Elle rejoint le Secrétariat général des ministères sociaux en 2015 comme chef de projet interministériel, où elle dirige le rapprochement entre le service de santé des armées et la santé publique. En 2018, elle a été nommée directrice générale de l'Agence régionale de santé (ARS) de Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy.



David Devos est docteur en neurologie, en Neurosciences et professeur en Pharmacologie Médicale CHU à l'Université de Lille. Il dirige l'équipe de recherche en Neurosciences DVCD INSERM U1172. Son principal domaine de recherche concerne le développement de stratégies thérapeutiques innovantes dans les maladies neurodégénératives. Il a publié plus de 265 articles et a obtenu plusieurs prix, parmi lesquels le Prix de l'innovation européenne, le Prix des étoiles européennes et le Prix scientifique européen de pharmacologie. Il coordonne le centre de neurogénétique de Lille, il est consultant et directeur de recherche au centre expert de la maladie de Parkinson et de la sclérose latérale amyotrophique de Lille.



Jérôme Fabiano est directeur adjoint chez EitHealth France, une agence de la Commission européenne qui a investi plus de 250 millions d'euros, formé plus de 30 000 personnes et accéléré plus de 1 000 start-ups en innovation en santé en Europe depuis 2016. Avec plus de 10 ans d'expérience internationale dans l'innovation en santé, il a débuté sa carrière chez Axa en assurance vie avant de rejoindre le pôle d'innovation en santé Medicen à Paris, où il a fourni des services de veille scientifique, technologique et économique. Il a ensuite travaillé chez Allianz Global Healthcare dans le département d'assurance et de réassurance affinité internationale. Jérôme est diplômé de l'Université Sorbonne et de Skema Business School, avec une spécialisation en relations internationale affaires européennes, management et stratégie.



Tala H. Fakhouri est directrice associée pour la science des données et l'intelligence artificielle au Bureau de la politique médicale du Centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments à la Food and Drug Administration. Dr. Fakhouri dirige une équipe chargée de développer, coordonner et mettre en œuvre la politique médicale en mettant l'accent sur la science des données et l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) dans le développement de médicaments.

Ces efforts comprennent la supervision d'un groupe de politique sur l'IA, ainsi que l'engagement avec les parties prenantes externes et la promotion du développement de la science réglementaire autour de l'utilisation de l'IA dans le développement de médicaments. Elle contribue également à l'élaboration de politiques médicales liées aux preuves du monde réel et à l'utilisation des technologies de santé numérique pour le développement de produits médicaux.



Line Farah, spécialisée en accès au marché et économie de la santé, est actuellement Directrice des Grands Défis « Dispositifs médicaux numériques en santé mentale » et « Dispositifs médicaux numériques et bien vieillir » au Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Au sein de la Délégation ministérielle du Numérique en santé, elle gère les sujets d'intelligence artificielle en santé.

Son expertise inclut l'accès au marché, l'évaluation clinique et médico-économique des dispositifs médicaux numériques, ainsi que l'IA en santé, thème de son PhD à l'Université Paris-Saclay. Elle a dirigé un Centre d'innovation des dispositifs médicaux dans un hôpital et des projets stratégiques de Market Access dans l'industrie pharmaceutique avant de rejoindre le ministère de la Santé.



Thomas Filleron, docteur en médecine, est responsable de l'unité de biostatistique et de science des données de santé à l'Oncopole Claudius Regaud, à Toulouse. Il est également chercheur associé à l'équipe Oncostat, à l'Université Paris-Saclay. Il a une formation en biostatistique et en mathématiques et il est titulaire d'un doctorat en biostatistique de l'Université de Montpellier. Ses domaines d'expertise sont les essais cliniques, les modèles pronostiques/prédictifs et le développement de nouvelles méthodologies pour évaluer le rapport bénéfice-risque des nouvelles thérapies. Il est l'auteur de plus de 200 publications évaluées par des pairs.



Jean-Louis Fraysse est docteur et co-fondateur de la start-up toulousaine BOTdesign, spécialisée dans les chatbots de santé, et ambassadeur de la French Care à l'ouest de l'Occitanie, qui vise à décloisonner les différents secteurs de la filière santé. Jean-Louis Fraysse est également membre du groupe AIS F-Crin « nouvelles méthodologies de recherche clinique » et du groupe éthique de la DNS. Il a co-coordonné le livre blanc « Données artificielles : analyses et pistes de réflexion ». Avec un engagement fort pour l'innovation en santé, il a contribué à des initiatives visant à améliorer les méthodologies de recherche clinique et l'utilisation des données artificielles.



Alexis Génin est le directeur général du biocluster Brain&Mind. Neurobiologiste de formation, Alexis a effectué son cursus de recherche dans un cadre mixte académique et industriel. Il a ensuite piloté la croissance internationale d'une PME de diagnostic et participé au lancement de la filiale privée de l'Inserm pour le transfert de technologie et l'amorçage de start-ups. A l'Institut du Cerveau, il a créé une équipe de 25 chercheurs, ingénieurs et experts business, piloté le développement d'une unité de recherche en biothérapies, d'un living-lab hospitalier pour le développement de technologies médicales, de 3 incubateurs de start-ups, d'une filiale d'investissement et d'une unité de recherche clinique précoce.



Joris Gai, médecin et MCU-PH en Santé Publique, est méthodologiste délégué à la Recherche Clinique au Centre d'Investigation Clinique - Innovation Technologique, INSERM CIC1406, à l'Université Grenoble Alpes. Il est également membre du Laboratoire de Recherche Translationnelle et Innovation en Médecine et Complexité (TIMC), dans l'équipe de Modélisation et Évaluation des données complexes en Santé Publique (MESP). Fort de son expertise, il contribue activement à l'avancement de la recherche clinique et de l'innovation technologique en santé publique.



François Lamy est consultant en informatique et père d'un garçon atteint de la myopathie de Duchenne. Il est vice-président de l'AFM-Téléthon depuis 2017, et élu membre du conseil d'administration depuis 2012. François Lamy est également membre du conseil d'administration du Centre d'étude des cellules souches (I-Stem CECS). Il est également actif au niveau européen en tant que chair du Patient Advisory Board de l'ERN EURO-NMD, European Reference Network dédié aux maladies neuromusculaires regroupant plus de 80 centres de référence et une trentaine d'associations de patients.



Yann-Maël Le Douarin est chef du département santé et transformation numérique et conseiller médicale de la direction générale de l'offre de soin.

Doté d'un diplôme d'études spécialisées (DES) de médecine générale et d'un mastère spécialisé de l'Essec en stratégie et management des industries de santé, Yann Maël Le Douarin a débuté sa carrière en 2013, après son internat, dans l'industrie pharmaceutique. Il a rejoint en 2017 le ministère des solidarités de la santé comme conseiller médical télésanté, puis adjoint à la DGOS en charge des coopérations et contractualisations.



Thierry Marchal est directeur du programme Ansys pour les solutions de santé et technologie en chef pour la santé en EMEA. Il dirige les activités d'Ansys dans les dispositifs médicaux, pharmaceutiques et biotechnologiques, en se concentrant sur la médecine in silico et personnalisée. Sa vision d'un Avatar Numérique Personnel, incluant le Jumeau Numérique Médical et l'IA, repose sur des interactions étroites avec des innovateurs industriels, des PME, des leaders académiques et des autorités réglementaires comme la FDA et l'EMA.

Depuis janvier 2018, Thierry est président et secrétaire général de l'Alliance Avicenne, qui promeut l'adoption de la médecine in silico. Il est également membre des groupes de parties prenantes de l'EMA et de l'eHealth de la Commission Européenne. Avec plus de 30 ans d'expérience, il a travaillé chez Fluent et Polyflow. Thierry détient un diplôme en génie mécanique et un MBA de l'Université Catholique de Louvain, Belgique, et a publié plus de 100 communications.



Patrick Meshaka est Directeur Médical France chez Novartis. Docteur en médecine, il a une formation en soins intensifs avec une spécialisation en oncologie/hématologie, formé à l'Institut Gustave Roussy. Il rejoint ensuite l'industrie pharmaceutique où il a occupé des fonctions de direction médicale dans plusieurs grands groupes. Patrick Meshaka est aussi trésorier de l'ARIIS et membre fondateur de la FIAC. Novartis France est le 1^{er} acteur en termes de recherche clinique en France, avec plus de 100 études de R&D (phase 1 à 3b), et plus de 2 000 nouveaux patients inclus chaque année. Novartis est aussi un acteur majeur des accès précoces et compassionnels.



Cécile Ollivier est ingénieur de la santé avec plus de 15 ans d'expérience dans le développement international des médicaments, particulièrement dans la pédiatrie et les maladies rares. Elle est vice-présidente et directrice générale de C-Path en Europe depuis 3 ans. Avant le C-Path, Cécile était 2 ans dans une start-up medtech qui développe des critères d'évaluation digitaux, et 11 ans à l'Agence Européenne du Médicament où elle a développé le cadre international de recommandations réglementaires pour l'intégration de méthodes d'extrapolation en recherche pédiatriques.



David Pérol, docteur en médecine, est responsable du département de recherche clinique et de biostatistique du Centre Léon Bérard, centre de cancérologie à Lyon. Ce département est un centre de données de coordination pour la recherche universitaire en oncologie, qui fournit une expertise méthodologique et un soutien statistique aux chercheurs en recherche appliquée et translationnelle. Le Dr Pérol est également l'actuel président du comité scientifique français "ESME" (programme de stratégie épidémiologique et d'économie médicale) d'UNICANCER. Il est coauteur de plus de 400 publications scientifiques.



Emmanuel Pham est médecin et statisticien. Il a d'abord travaillé comme hospitalo-universitaire à Lyon avant de rejoindre l'Industrie Pharmaceutique, travaillant au sein de départements de Biométrie d'abord pour les Laboratoires Pierre Fabre, puis Gencell-Centelion (Spin-off d'Aventis), Sanofi-Aventis et enfin Ipsen. Depuis 3 ans, il a rejoint Novadiscovery, une start-up lyonnaise dédiée à la réalisation de simulations basées sur la modélisation mécanistique et en particulier pour les simulations d'études cliniques.



Raphaël Porcher est PU-PH en Biostatistiques au Centre d'Épidémiologie Clinique de l'Hôtel-Dieu et exerce sa recherche dans l'équipe Méthodes de l'évaluation thérapeutique des maladies chroniques (METHODS) du Centre de Recherche Épidémiologie et StatistiqueS Université de Paris (CRESS- UMR1153). Il est directeur du Collège des Écoles Doctorales d'Université Paris Cité, et a une chaire dans l'institut d'intelligence artificielle PR[AI]RIE. Ses recherches sont centrées sur les méthodes statistiques et d'apprentissage automatique pour la santé de précision, et les méthodes d'évaluation d'interventions en santé.



Gérard Raymond est le président de France Assos Santé. En 1984, il voit sa vie basculer lorsqu'il est diagnostiqué diabétique de type 1. Il surmonte cette maladie grâce au sport, et crée plusieurs associations pour promouvoir l'activité physique chez les diabétiques. Il rejoint l'Association Française des Diabétiques (AFD) en 1998, y occupant divers postes de direction et fondant le Diabète LAB en 2015. En 2019, il est élu président de France Assos Santé, animé par la volonté de renforcer la participation des associations de patients dans la construction du système de santé. Vice-président du Health Data Hub depuis 2019, il promeut l'usage du numérique en santé. En 2021, il devient membre du CESE et chevalier de la Légion d'honneur.



Werner Rein est un neurologue et psychiatre de formation, avec plus de 30 ans d'expérience dans l'industrie pharmaceutique. Il a occupé le poste de directeur du développement clinique CNS global chez Sanofi, se concentrant sur les maladies psychiatriques et neurologiques. Par la suite, il a été directeur du développement clinique chez Theranexus, où il a travaillé sur des maladies neurologiques et neurodégénératives rares.

Le Dr. Rein a consacré plus de 12 ans à une activité académique et hospitalière en psychiatrie et neurologie. Il est également membre du jury international de l'ANR/RHU, du groupe de travail 1 de l' AIS-FCRIN, et du groupe de travail méthodologie du Biocluster Brain and Min. Son expertise et ses contributions à ces organismes reflètent son engagement continu dans l'avancement des connaissances et des traitements en neurologie et psychiatrie.



Isabelle Rongier est Directrice Technique Adjointe chez ArianeGroup. Diplômée de l'École Nationale Supérieure de l'Aéronautique et de l'Espace, elle a rejoint le Cnes en 1988. En 2010, elle a été nommée inspectrice générale et directrice de la fonction inspection générale et qualité de l'Agence spatiale française, succédant à Alain Cuquel. Auparavant, elle a occupé le poste de sous-directrice techniques systèmes de transport spatial à la direction des lanceurs du Cnes à Évry depuis 2005.



Gautier Schreiner est Directeur des Projets et des Services Utilisateurs au Health Data Hub depuis 2022. Avec ses équipes, il soutient actuellement plus d'une centaine de projets de recherche dans les phases réglementaires et techniques d'accès et d'utilisation des données de santé. Auparavant, il a travaillé avec divers hôpitaux, agences de santé et ministères sur leur stratégie numérique.



Vincent Sobanski est professeur de médecine interne à l'université de Lille et praticien hospitalier au CHU. Son activité clinique est consacrée à la prise en charge des maladies auto-immunes systémiques au sein du centre de référence national et européen. Il a publié plusieurs travaux sur le rôle des auto-anticorps comme biomarqueurs ou acteurs des maladies auto-immunes. Membre junior de l'Institut Universitaire de France, ses recherches portent sur la caractérisation de groupes homogènes de patients (endotypes) à l'aide de l'IA en intégrant des données de dimensions variables (cliniques, biologiques, imagerie, omiques). Il a co-fondé l'entrepôt de données de santé du CHU de Lille (INCLUDE) et créé un diplôme universitaire d'intelligence artificielle en santé en 2017. Il développe actuellement le projet CAPS'UL, lauréat de l'appel à manifestation d'intérêt « Compétences et métiers d'avenir » en Santé numérique afin de former les futurs professionnels de santé aux enjeux du numérique.



Alexandre Tempier est ingénieur et docteur en biomécanique. Il travaille dans le domaine des sciences de la vie depuis 30 ans. Passionné par l'intelligence artificielle et l'aide à la décision en environnements complexes, Alexandre a consacré sa carrière professionnelle à l'amélioration des produits de santé et des pratiques médicales grâce à l'analyse des données et à l'IA. Cofondateur et président de Quinten Health, il est particulièrement impliqué dans l'initiation et le développement de projets avec les entreprises industrielles, les établissements hospitaliers, les institutions de recherche et les agences réglementaires. Auteur et co-auteur d'une trentaine de publications scientifiques, Alexandre a été professeur associé à l'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers Paris Tech de 2001 à 2013. Depuis 15 ans, il donne des conférences sur l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé dans le cadre de conférences internationales et de formations de troisième cycle.



Stéphane Tholander est Vice-Président santé numérique de France Biotech et co-fondateur d'Agora Health. Ingénieur chimiste de formation et diplômé de l'ESCP, il est entrepreneur depuis 2009. Stéphane a fondé plusieurs sociétés dédiées à la transformation digitale des organisations de recherche et d'innovation, s'adressant aux départements R&D de grands groupes et aux startups dans les secteurs de la santé, de l'énergie, de la défense et du spatial.

Il a également fondé Bluenod, une société de logiciel spécialisée dans la représentation de réseaux complexes appliquée au marketing et aux politiques publiques. En 2019, il s'est associé à Alexandre Loupy et Xavier Jouven pour créer Cibitech, valorisant plus de 15 ans de recherche médicale Inserm/AP-HP/UParis à travers la technologie iBox, le premier algorithme prédictif universel en transplantation rénale.



Andrew Thomson, statisticien, travaille au sein de la Taskforce dédiée aux données, à l'analyse et à la méthodologie de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Il fournit des conseils méthodologiques à toutes les étapes du développement et dans toutes les aires thérapeutiques. Il est également le principal secrétariat scientifique du groupe de travail sur la méthodologie de l'EMA.

Par ailleurs, il est président de la réglementation pour l'annexe 2 de l'ICH E6, qui couvre les essais avec des éléments décentralisés et pragmatiques, ainsi que ceux utilisant des preuves du monde réel (Real World Evidence). Il a également dirigé le sous-groupe de statistique et présidé la réglementation de l'ICH E11A sur l'extrapolation pédiatrique. Avant de rejoindre l'EMA, Andrew Thomson était chef de l'épidémiologie à la MHRA (autorité de régulation britannique), où il a commencé sa carrière réglementaire en tant qu'évaluateur statistique il y a 17 ans.



Thomas Walter est professeur titulaire à Mines Paris et directeur du Centre de Biologie Computationnelle, partie de l'unité mixte « Cancer et Génome » entre l'Institut Curie, Mines Paris et l'Inserm. Ses recherches portent sur le développement et l'application de méthodes d'apprentissage automatique et de vision par ordinateur aux images biologiques et médicales. Diplômé en ingénierie de l'Université de la Sarre et docteur de Mines Paris, il a travaillé sur le diagnostic assisté par ordinateur de la rétinopathie diabétique. Au Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire à Heidelberg, il a développé des méthodes pour analyser le premier criblage RNAi à l'échelle du génome. En 2012, il rejoint le Centre de Biologie Computationnelle à Mines Paris et en devient directeur en 2018. Depuis 2019, il occupe une chaire à PRAIRIE. Il a publié plus de 70 articles et enseigne l'apprentissage profond pour l'analyse d'images biologiques.



Sarah Zohar est directrice de recherche à l'INSERM et directrice d'HeKA à l'INRIA. Experte en méthodes innovantes pour la modélisation des données de santé interventionnelles et observationnelles via des inférences bayésiennes, elle a réalisé de nombreuses contributions méthodologiques pour les essais cliniques exploratoires et l'analyse des données de santé. Ses nouvelles méthodes et approches ont été appliquées dans des domaines tels que le cancer, les maladies rares et l'antibiorésistance.

Retrouvez
l'intégralité
des
mesures du
plan France
2030
sur
france2030.
gouv.fr