

European Medicines Agency - Questions and answers: Qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products

Noémie Dubruel

Étudiante en Master 2 Droit de la Santé et de la Protection Sociale

L'Agence européenne du médicament répond, par cette publication sous forme de questions - réponses, à une nécessité d'explication et de transparence portant sur l'émergence de nouvelles méthodes dans la recherche biomédicale¹. Cette forme de document favorise une meilleure compréhension des informations relayées par cette institution. Dans ce cas présent, l'Agence s'adresse tout particulièrement aux candidats de projets de développement des médicaments souhaitant intégrer des techniques du numérique dans leur méthode de recherche. L'utilisation de ces nouvelles méthodes, ainsi que leur considération dans l'évaluation d'un protocole de recherche, demeure nébuleuses voire empreintes de doutes et de méfiance². Ainsi, tout l'intérêt de ce document réside dans l'aide et les informations apportées aux acteurs du développement des médicaments et de produits de santé dans la réalisation de documents scientifiques, de protocoles ou de dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché³. Ce document vient préciser les enjeux et attentes dans ce domaine tout en gardant une part d'imprécision liée à l'aspect novateur et évolutif de l'utilisation des technologies numériques⁴.

L'EMA se positionne face à l'émergence de l'utilisation des technologies du numérique qui est récente et rapide, présentant un grand nombre d'enjeux⁵. En effet, plusieurs méthodologies permettent d'optimiser, de compléter et de valoriser des essais cliniques⁶. Ces méthodes sont diverses, allant de la signature électronique du consentement, à l'utilisation de tout type d'outils de santé mobiles ou des capteurs tels que des dispositifs médicaux connectés de surveillance de l'observance thérapeutique. Ces techniques englobent également l'utilisation des télésoins dans les essais cliniques et même tout système d'enregistrement pouvant être utilisé⁷. Ce document reste volontairement assez succinct et l'EMA ne fait pas l'énumération de toutes les technologies. En effet, il est également possible d'évoquer toutes les techniques de modélisation et de simulation informatiques dites *in silico* qui entrent

¹ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », Human Medicines Division, EMA/219860/2020, 1/06/2020, p.3

² BLASIMME Alessandro, VAYENA Effy, « The Ethics of AI in Biomedical Research, Patient Care and Public Health. Oxford Handbook of Ethics of Artificial Intelligence », SSRN, 25p., May 2019

³ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.3

⁴ *Ibid*

⁵ DUGUET Anne-Marie, « The place of digital and artificial intelligence in medical research », Final Version. Medical research ethics 21th century challenges, Prague 3-6 June 2020, 11p.

⁶ GIRARD Pascal, CUCHERAT Michel, « Simulation des essais cliniques dans le développement des médicaments », *Thérapie*, mai-juin 2004, n°3, p.291

⁷ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.3

également dans ces considérations⁸. L'EMA précise ne pas souhaiter apporter de définition précise qui serait finalement trop limitative au vu du grand nombre de méthodes existantes⁹. Ainsi, par ce document elle reste dans une conception large du nombre de techniques pouvant être considérées dans les évaluations de développement de médicament.

Ce document se présente alors comme une aide apportée dans l'accompagnement des candidats pour relever toutes les informations nécessaires afin d'évaluer les résultats obtenus par ces techniques, l'utilisation qu'il en est faite ainsi que leurs impacts. Pour cela, l'EMA relève toute l'importance de procéder, au moment opportun, à une qualification de ces technologies afin d'appliquer un cadre réglementaire adéquat à leur évaluation¹⁰ et de solliciter des experts compétents pour l'évaluation du dossier¹¹.

En effet, il importe d'encadrer l'utilisation de ces méthodes car les avantages qu'elles présentent se heurtent à l'existence de doutes et de risques¹². En ce sens, l'EMA rappelle toute l'importance de suivre une méthodologie de validation et de vérification précise afin d'assurer la fiabilité de leur utilisation ainsi que des données, preuves numériques qui en découlent. L'EMA affirme la nécessité de prendre en considération chaque impact, même minime, que peut avoir l'utilisation d'une technique numérique dans le suivi et l'évaluation bénéfice-risque d'un médicament¹³.

Ce constat est d'autant plus essentiel qu'il permet de délimiter le cadre de compétence de l'EMA. En effet, les composantes de la technologie, l'utilisation qui en est faite ou bien encore l'impact des résultats qui en découle sont autant de points à prendre en compte pour évaluer la compétence de l'EMA face à ces nouvelles technologies. L'EMA précise que son rôle réside dans le contrôle des incidences de l'utilisation de ces techniques dans la balance bénéfice-risque du développement du produits de santé¹⁴. Ainsi, l'EMA n'est pas concernée par toutes les étapes d'utilisation des technologies en dehors du cadre de cette incidence sur l'évaluation bénéfice-risque. Il est possible ici de relever un paradoxe car l'EMA détache son évaluation de l'étape de fabrication et d'utilisation de la technologie par la limite de l'impact bénéfice-risque. De même, au vu des évolutions rapides des techniques du numérique, l'EMA précise sa volonté de se concentrer sur l'évaluation des données cliniquement significatives et non sur les exigences permettant de répondre aux spécifications techniques. Or, il apparaît complexe d'identifier à partir de quel moment il peut y avoir une influence sur l'évaluation bénéfice-risque. En effet, des biais de construction ou d'utilisation des technologies,

⁸ BOEM F., MALAGRINO I., BERTOLASO M., « In Silico Clinical Trials: A Possible Response to Complexity in Pharmacology » In: LACAZE A., OSIMANI B., *Uncertainty in Pharmacology. Boston Studies in the Philosophy and History of Science*, éd. Springer, Cham, vol 338, février 2020, pp. 135-152

⁹ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.3

¹⁰ *Ibid* p.11

¹¹ *Ibid*, p.13

¹² Conseil de l'Europe, « Plan d'action stratégique sur les droits de l'Homme et les technologies en biomédecine (2020-2025) », Adopté par le Comité de Bioéthique (DH-BIO) lors de la 16ème réunion, 19-21 novembre 2019, p.8

¹³ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.4

¹⁴ *Ibid*.

apparaissant en amont de l'étude clinique peuvent engendrer des erreurs influençant, in fine, l'évaluation bénéfice-risque¹⁵.

Pour répondre à ces enjeux, l'EMA relève que le cadre juridique applicable reste celui mis en oeuvre pour la recherche biomédicale, en complément d'autres cadres particuliers, comme celui encadrant les dispositifs médicaux par exemple¹⁶. Cependant, elle renforce la nécessité de l'accompagnement des candidats, dès le début du projet, et pose clairement des critères d'évaluation qui seront pris en compte lors de l'évaluation d'un dossier utilisant les techniques du numérique. L'Agence insiste tout particulièrement sur la nécessité de démontrer les intérêts de l'utilisation de ces techniques, leur fiabilité et robustesse¹⁷. Ces techniques doivent permettre d'obtenir des résultats dont la concordance coïncide avec une réalité clinique identifiable¹⁸.

Cependant, l'EMA relève la nécessité d'effectuer ces contrôles avec une certaine flexibilité. Ceci semble révéler tout l'enjeu de la Commission qui s'efforce de trouver un équilibre entre la protection des personnes, la validité des recherches et de la science et un certain positionnement de l'Union européenne dans ce domaine compétitif¹⁹.

Ainsi, il est possible de penser que ce document s'inscrit dans une volonté de la Commission européenne de participer activement au déploiement de l'utilisation de techniques numériques dans les essais cliniques, éléments essentiels pour l'émergence de l'innovation. Cependant malgré cet enjeu flagrant, il est essentiel de garantir une fiabilité et une protection quant à l'utilisation de ces techniques dans le développement des médicaments²⁰. C'est ici le rôle affirmé de l'EMA qui propose aux candidats de développement médicamenteux une aide et un accompagnement empreint de clarté et de vigilance²¹. L'EMA insiste sur des points clés tels que la transparence, la précision des données et des méthodes utilisées, ainsi que des principes de recherche clinique comme l'acceptabilité et l'intérêt clinique²². Le but de ce document étant de participer au plus tôt à la réflexion autour de l'utilisation de techniques du numérique afin d'optimiser son utilisation et d'anticiper les risques ou biais potentiels.

Ceci est d'autant plus pertinent qu'il s'agit de méthodes se développant très vite et, même si elles s'associent à l'utilisation de méthodes plus traditionnelles, une transformation

¹⁵ Stoyanovich J, Yang K & Jagadish HV, « Online set selection with fairness and diversity constraints », *Open Proceedings*, 2005, pp. 241-252; Abiteboul S. & Stoyanovich J., « Transparency, Fairness, Data Protection, Neutrality: Data Management Challenges in the Face of New Regulation », *op. cit.*; Béranger J., *Le code éthique algorithmique. L'éthique au chevet de la révolution numérique*, ISTE Éditions, Coll. Sciences, société et nouvelles technologies, Avril 2018, p. 204.

¹⁶ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.5

¹⁷ *Ibid* p.4

¹⁸ VERDO Yann, « Quand les essais cliniques plongent dans le virtuel », *Les Echos*, 19/06/2018, [Disponible en ligne : <https://www.lesechos.fr/2018/06/quand-les-essais-cliniques-plongent-dans-le-virtuel-996926>]

¹⁹ F. ROUSSEAU Cécile, CROZATIER Cécile, A. DUVERLE David, BUYSE Marc, E. CARTER Susan, M. VOISIN Emmanuelle, BOISSEL François-Henri, « A regulatory landscape shift for in silico clinical trials », *Regulatory rapporteur*, Vol. 16, N°11, November 2019, pp. 18- 21

²⁰ BESSE Philippe, BESSE-PATIN Aurèle, CASTETS-RENARD Céline, « Implications juridiques et éthiques des algorithmes d'intelligence artificielle dans le domaine de la santé », 2020, hal-02424285v2, p.1

²¹ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.14

²² *Ibid*

complète de la recherche biomédicale pourrait voir le jour²³. Cela dépend d'une l'évolution de la connaissance, de la confiance et de la transparence associée à ces méthodes²⁴.

Au final, les enjeux de concurrence et d'innovation sont grands dans ce domaine, et l'Union européenne doit pouvoir se positionner comme un acteur principal dans l'encadrement du déploiement de l'utilisation de ces nouvelles méthodes qui entraînent petit à petit un changement drastique dans le domaine de la recherche biomédicale.

²³ DUGUET Anne-Marie, « The place of digital and artificial intelligence in medical research », Final Version. Medical research ethics 21th century challenges, Prague 3-6 June 2020, 11p.

²⁴ EMA, « Questions and answers: qualification of digital technology-based methodologies to support approval of medicinal products », *op. cit.*, p.13