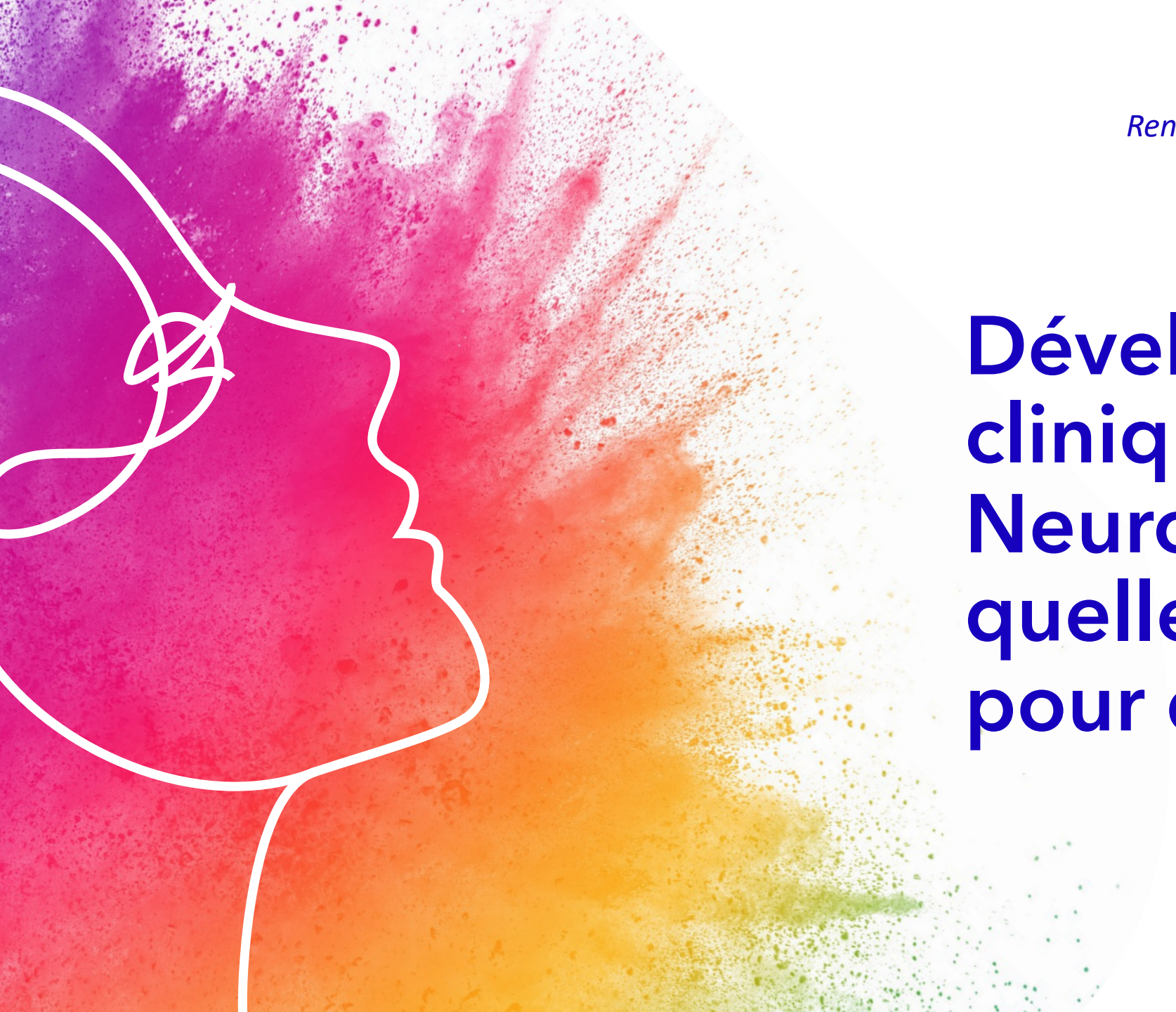


MATHS ET CERVEAU

Rencontres chercheur·euse·s et ingénieur·e·s

- 7ème édition -

Paris, le 20 novembre 2025

Développement clinique en Neurosciences : quelles données pour quels usages ?

Emilie GERARD – Director Biostatistician

Brainandmind.fr

Disclaimer

Cette présentation est à visée illustrative et ne se veut pas exhaustive, des éléments ont été simplifiés.

Les données en vie réelles et observationnelles ne sont pas abordées mais sont une composante essentielle du développement clinique à plusieurs niveaux.

Les opinions exprimées dans cette présentation sont uniquement les miennes (Emilie Gerard) et ne reflètent pas nécessairement les opinions de mon employeur (Brain&Mind) ou de ses partenaires.

L’odyssée du biostatisticien clinique en Neurosciences

Les étapes du développement clinique d’un médicament

Comment accélérer un développement clinique?

Des solutions existent !

Il y a des spécificités dans les Neurosciences

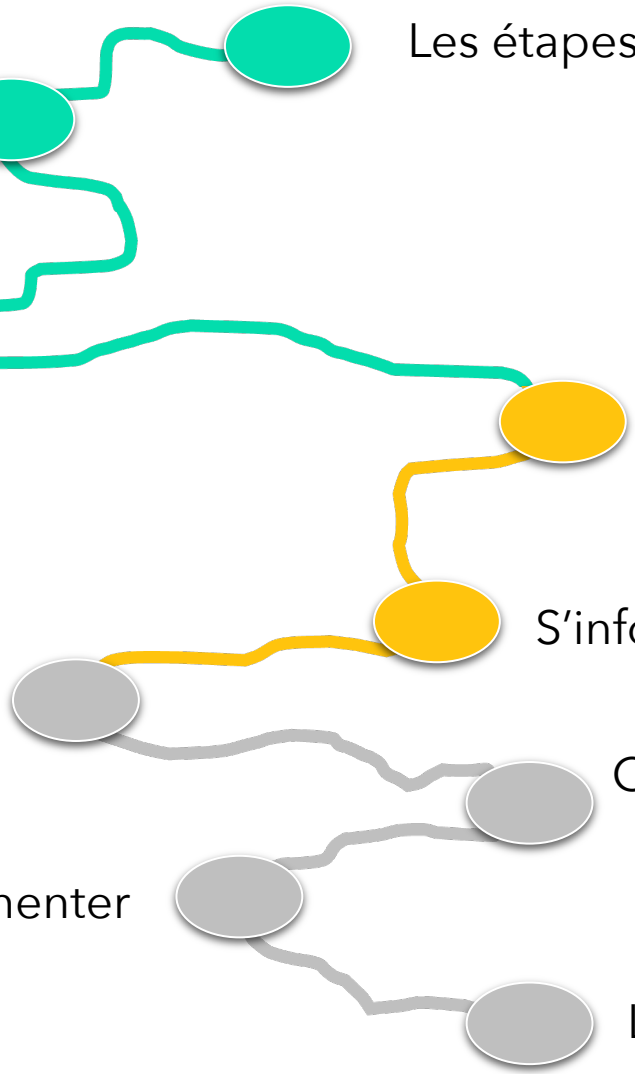
S’informer sur les différents défis

Des solutions d’ailleurs sont transposables

Ce pourquoi les biomarqueurs digitaux ont toute leur place

Pas si simple à implémenter

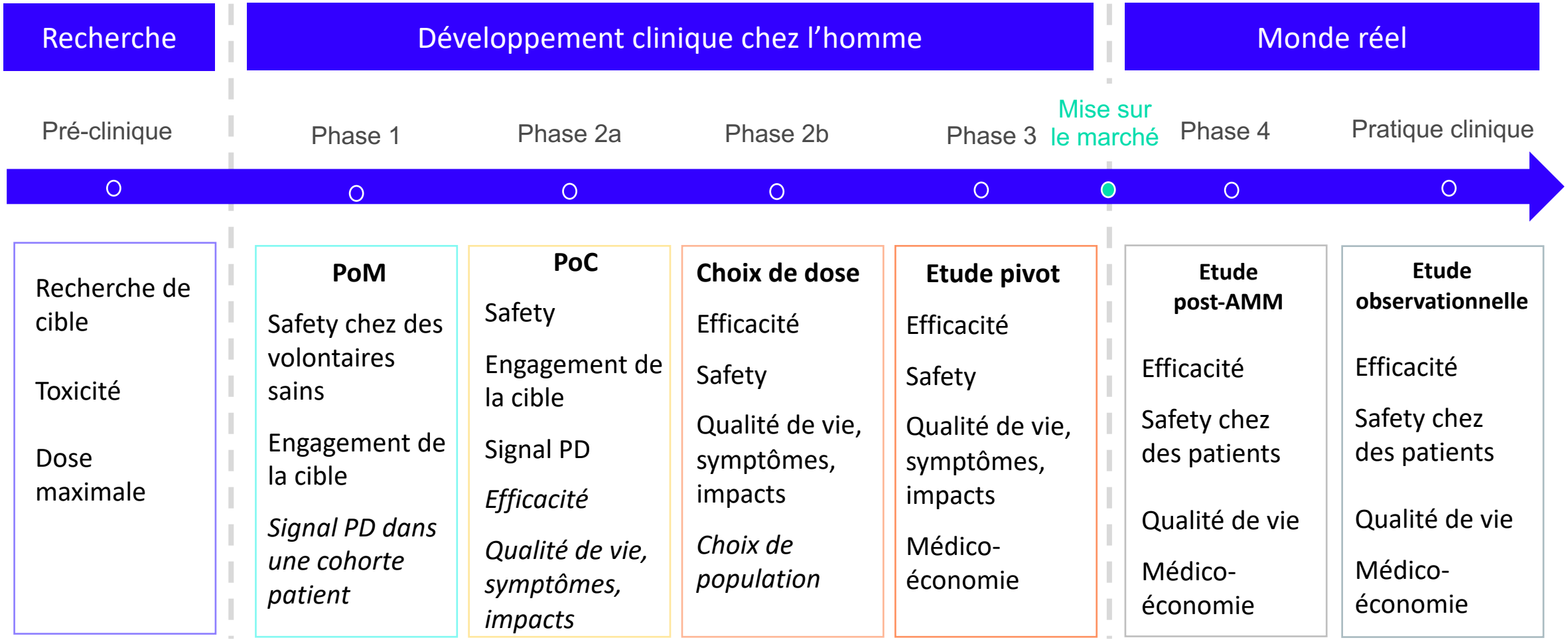
Le cas particulier des Dispositifs Médicaux



Brain & Mind

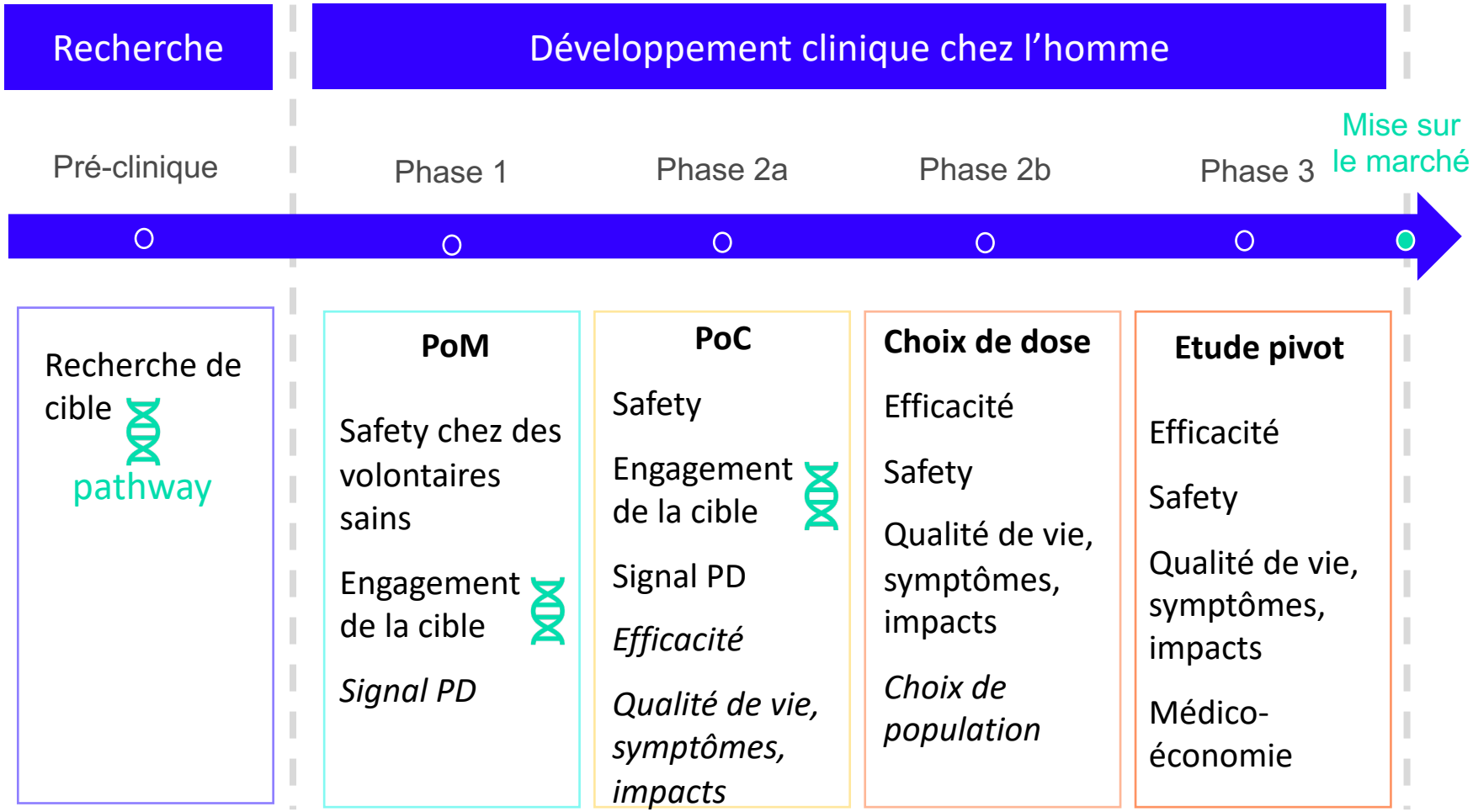
Le développement clinique

Le développement clinique d'un médicament



AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

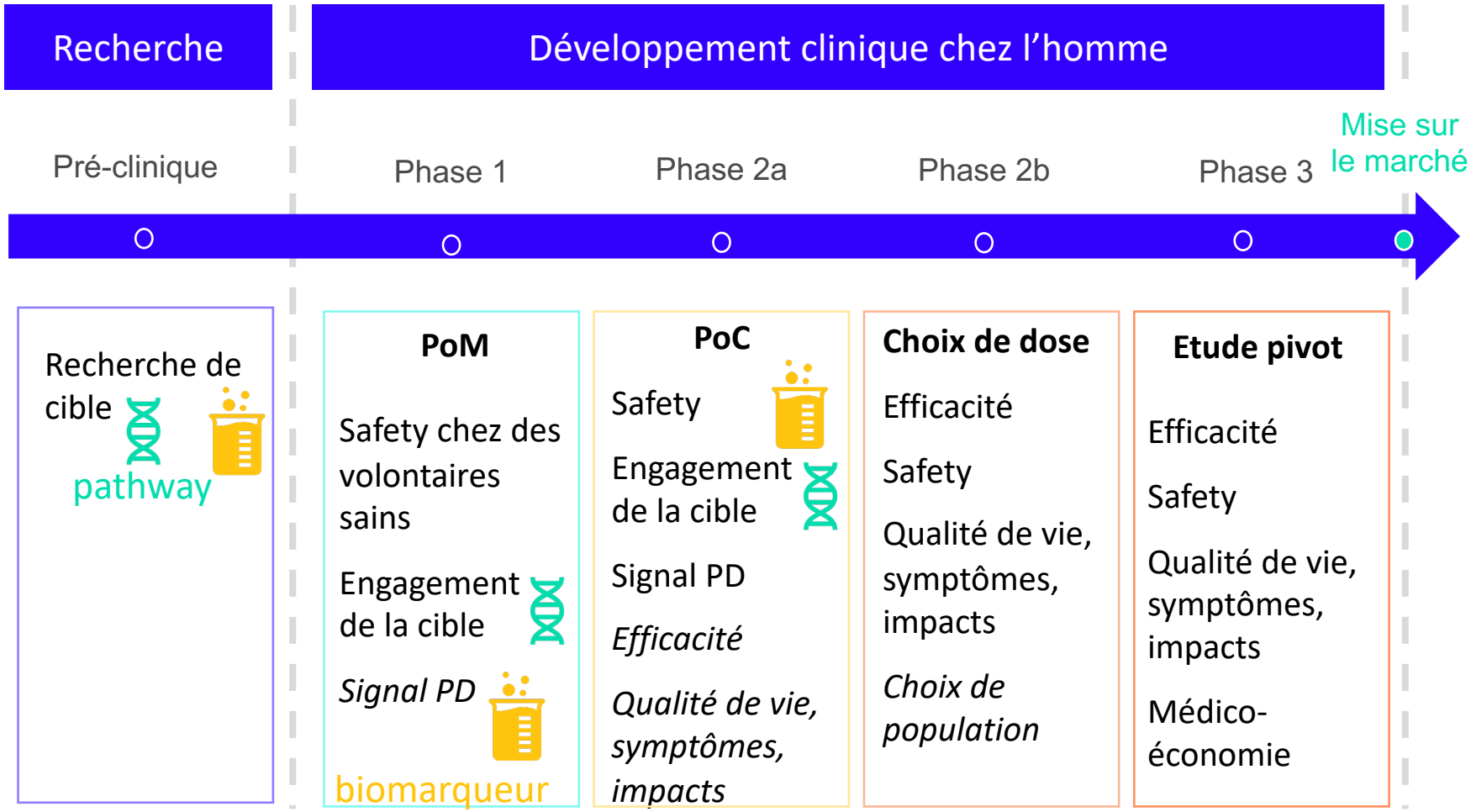
Comment identifier des indications cibles ?



Pathway :

- Réseau régulateur de gènes (expression de gènes)
- Une série de réactions chimiques (enzymes)
- Une série d'événements moléculaires (protéines & récepteurs)
- …

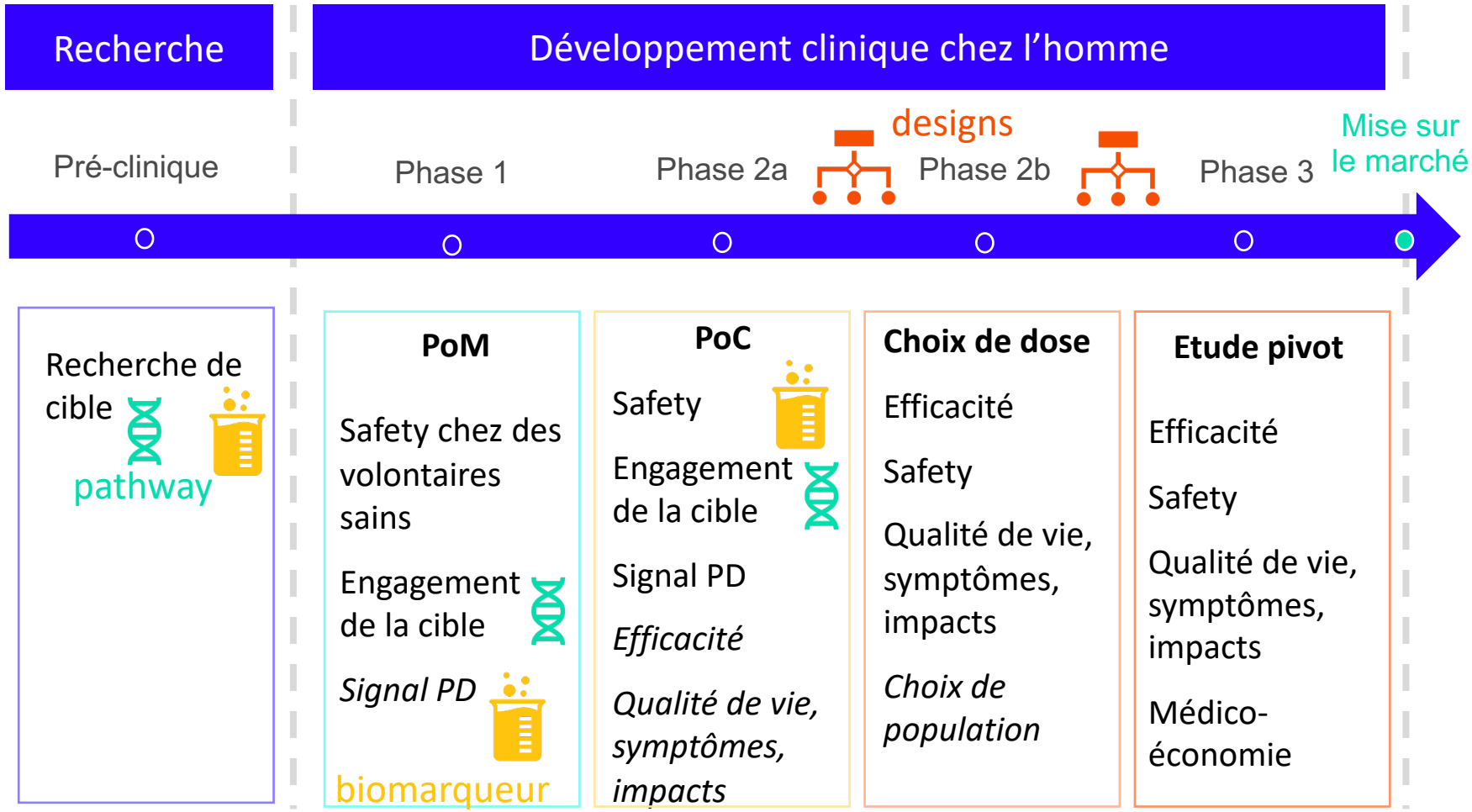
Comment identifier des indications cibles ?



Biomarqueur :
caractéristique biologique mesurable pouvant être utilisé comme indicateur d'un processus physiologique normal, pathologique ou bien encore pour monitorer la réponse à un traitement. Les biomarqueurs peuvent être des molécules, des cellules, des images médicales ou encore des paramètres physiologiques.

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource

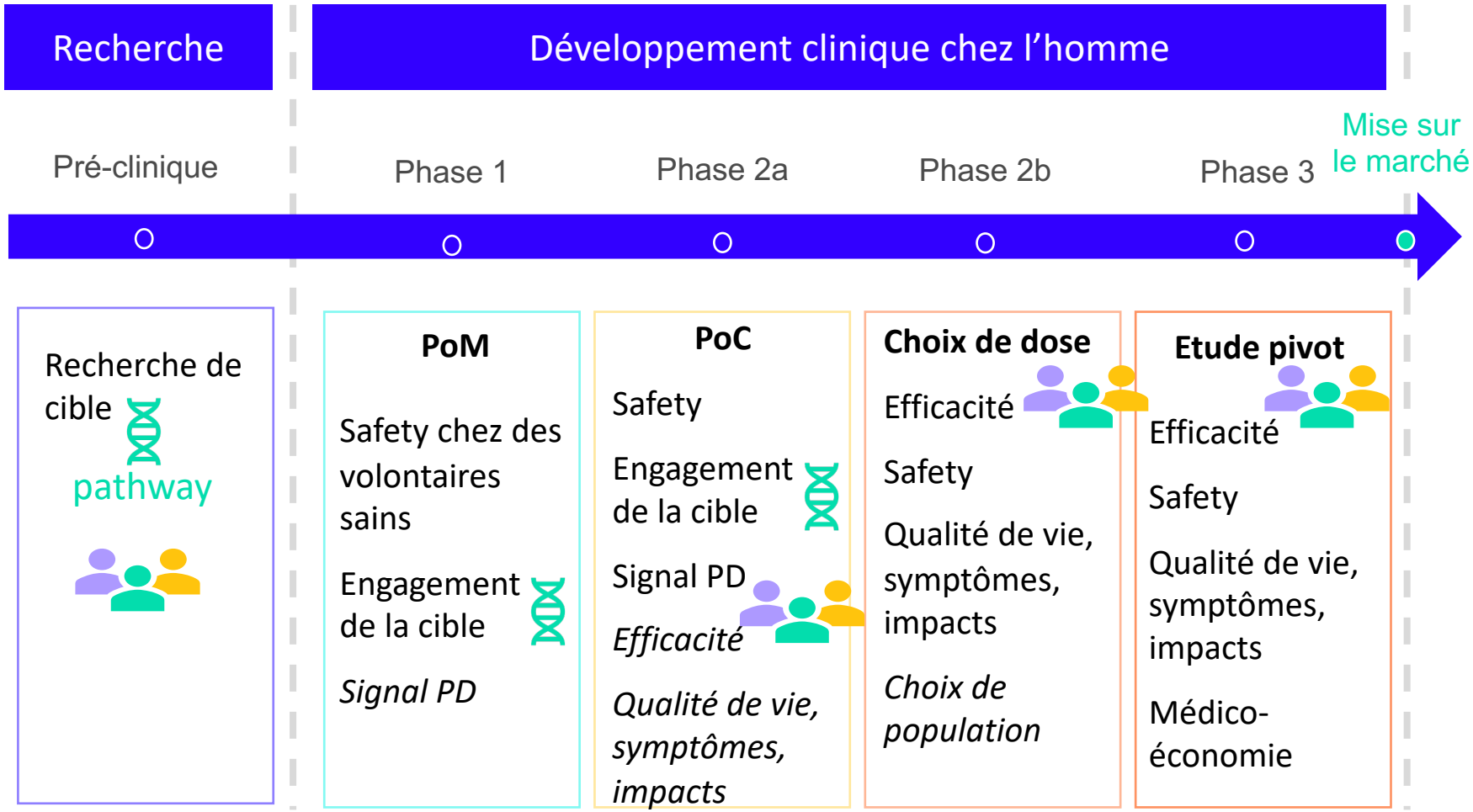
Comment identifier des indications cibles ?



basket trial: tester 1 molécule sur plusieurs indications dans un seul essai clinique

…

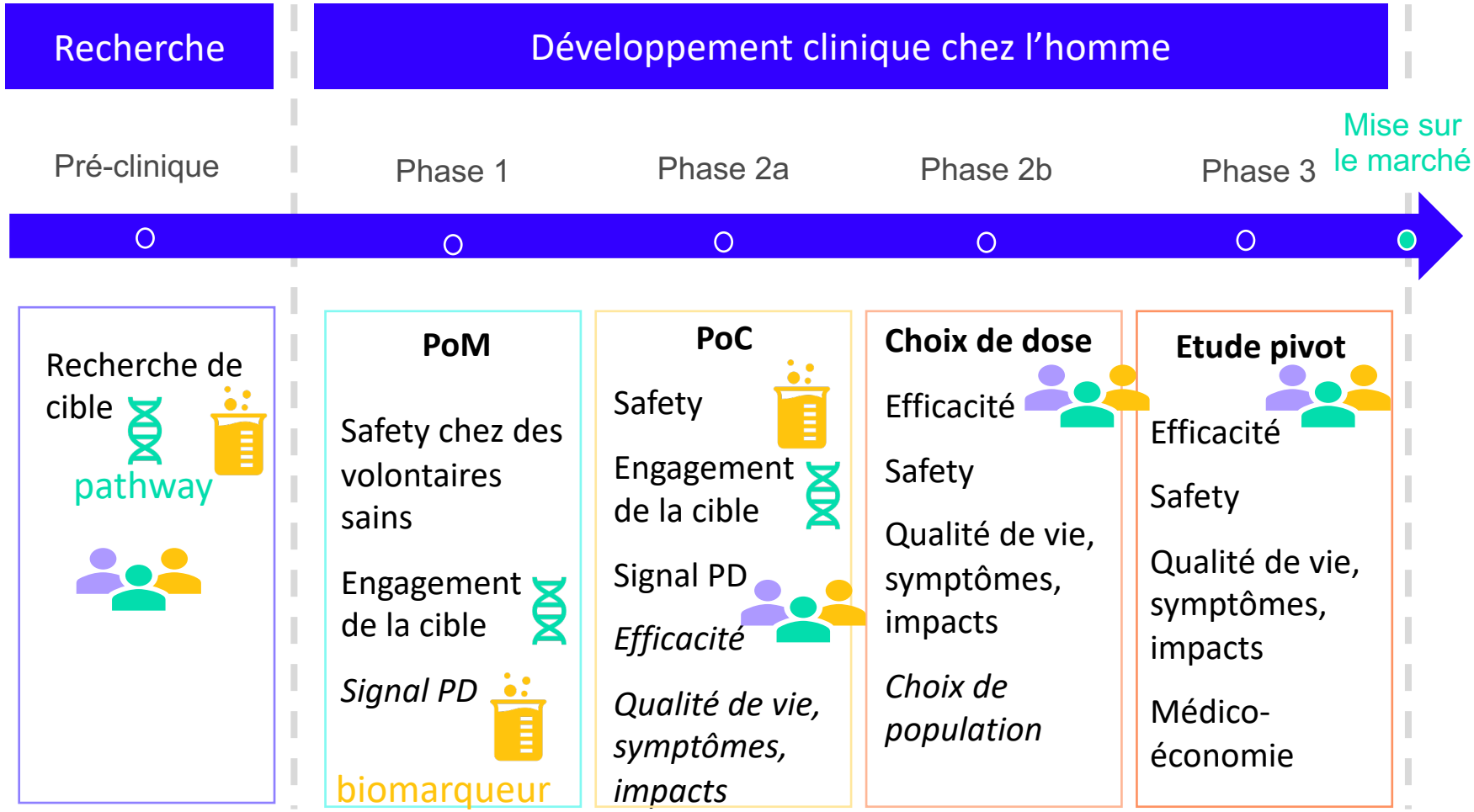
Comment identifier des populations cibles ?



Phenotypes : groupes de patients d'après des caractéristiques observables

Endotypes : groupes de patients d'après des mécanismes physiopathologiques distincts susceptibles d'être pris pour cibles (par ex. : clustering sur données omiques)

Comment identifier des populations cibles ?



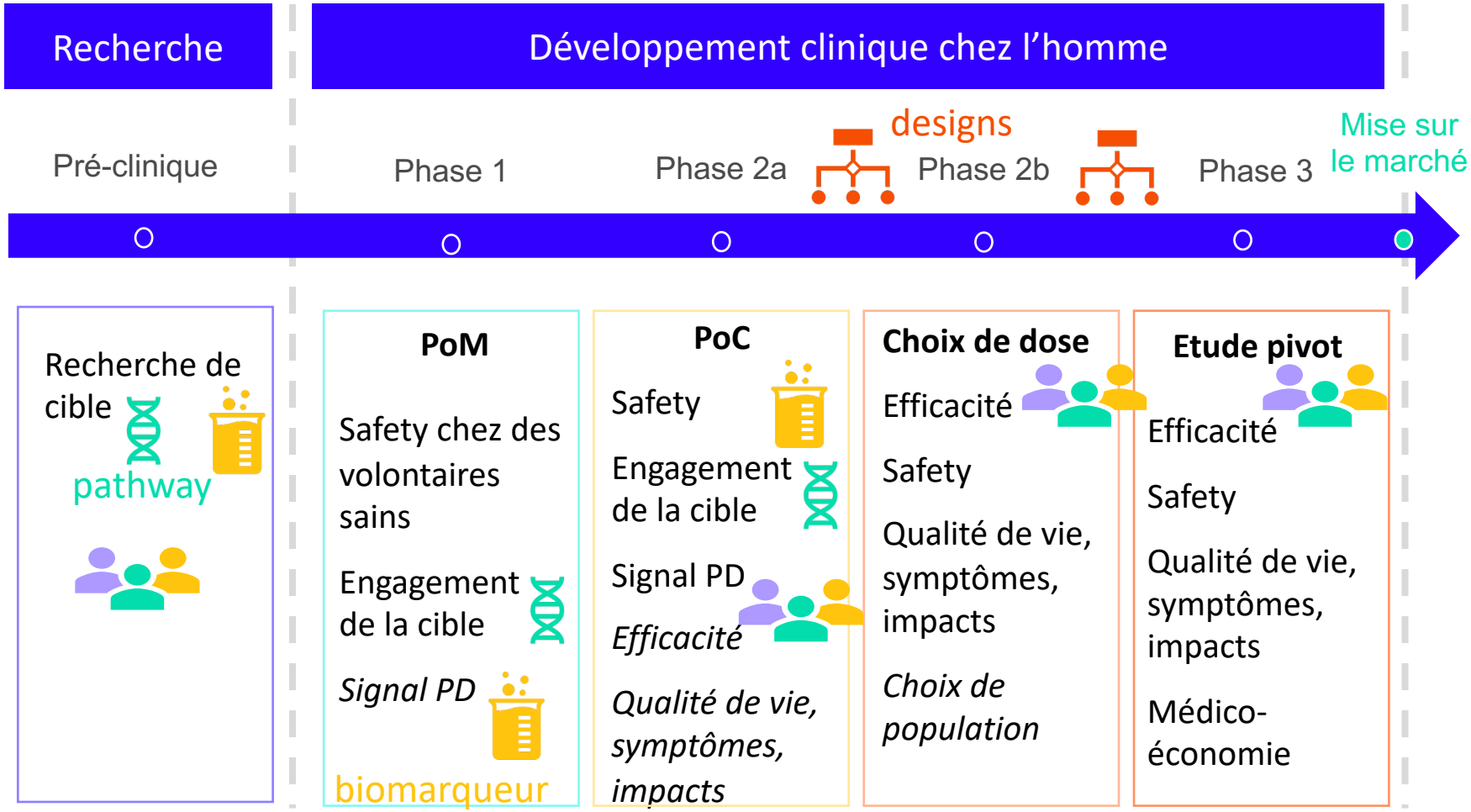
« Predictive » biomarqueur : identifie les patients qui auront le plus de chances de répondre au traitement

« Prognostic » biomarqueur : identifie les patients dont la maladie évolue plus vite/moins vite

« Diagnostic » biomarqueur : dans le cas d'une maladie hétérogène, ou quand deux maladies sont proches, permet d'identifier les patients du groupe ciblé

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource

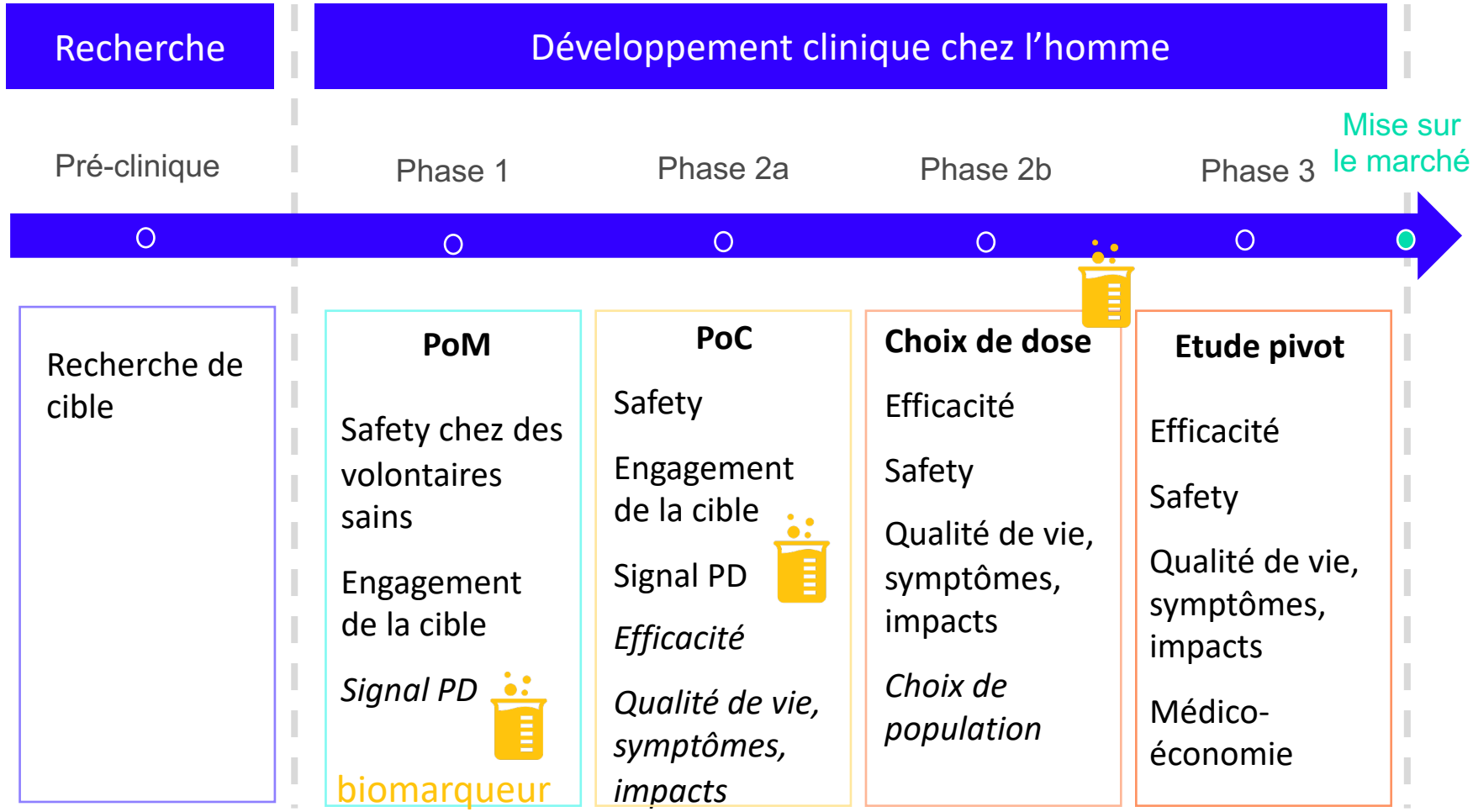
Comment identifier des populations cibles ?



Sélection de populations :

- Sequential testing : teste la population totale puis une sous-population à la fin de l'étude (vice-versa)
- Multiple testing : teste plusieurs populations
- Adaptive enrichment design : test en cours d'étude qui détermine si l'on continue de recruter la population totale ou uniquement une sous-population
- …

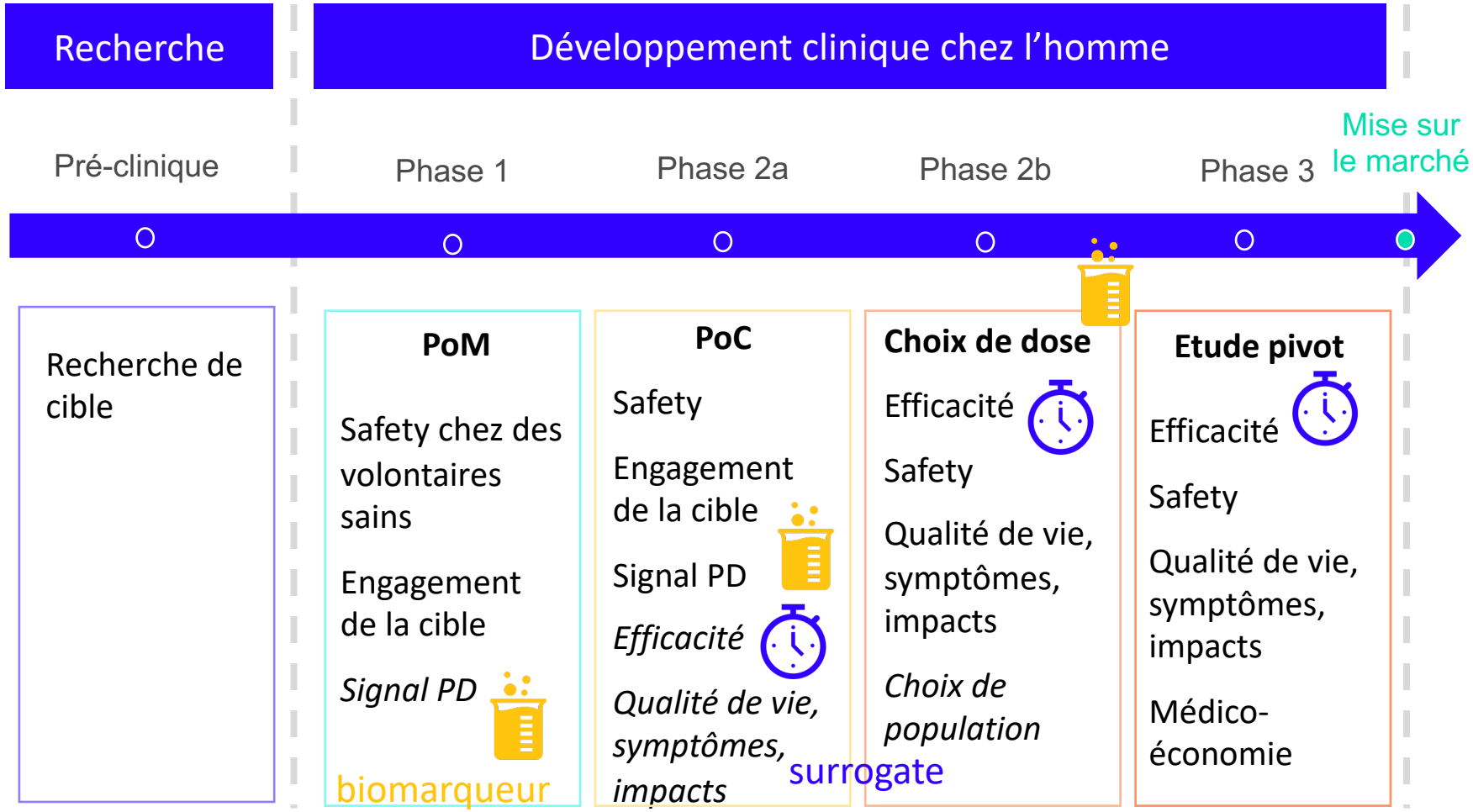
Comment avoir un signal d'efficacité plus précoce ?



« Pharmacodynamic » biomarqueur : une réponse biomarqueur qui indique une activité biologique d'une molécule sans nécessairement conclure à son efficacité ou l'évolution de la maladie ou le lien entre cette activité et un mécanisme d'action connu.

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource

Comment avoir un signal d'efficacité plus précoce ?

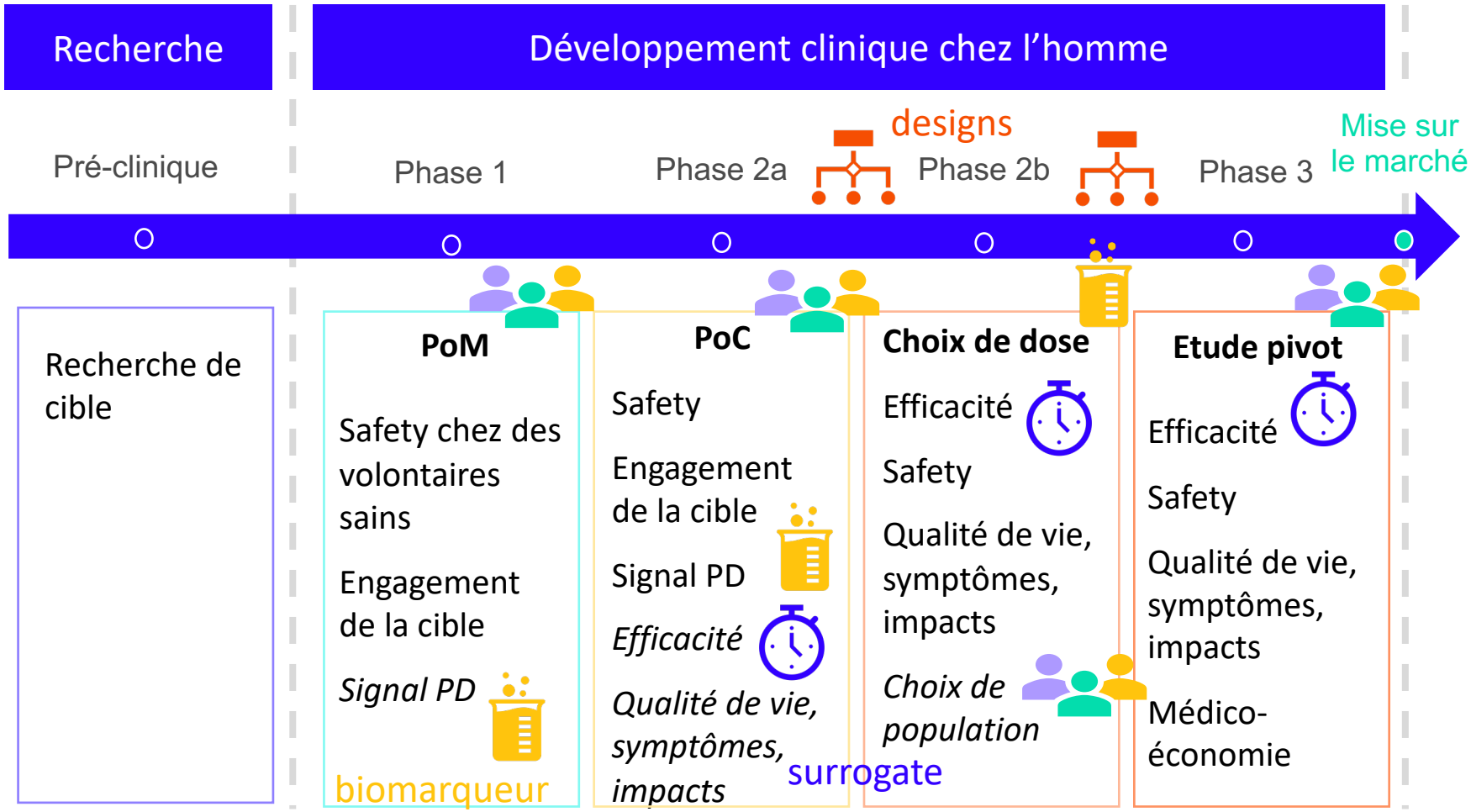


Surrogate endpoint : rationnel mécanistique clair et données cliniques apportant une preuve solide qu'un effet sur ce surrogate est prédictif d'un bénéfice clinique bien spécifique.

Validated surrogate endpoint : peut être utilisé pour une autorisation de mise sur le marché d'un médicament dans un contexte défini sans études additionnelles pour démontrer l'effet clinique directement.

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource

Comment avoir un signal d'efficacité plus précoce ?



Endotypes/phénotypes plus répondeurs ou moins bruités

Group sequential design : analyse(s) intermédiaire(s) permettant de stopper l'essai clinique avant la fin planifiée en raison de :

- « futility » : accepter H0
- « early efficacy » : rejeter H0

Multi-Arms Multi-Stages

…

Les particularités des Neurosciences

D’autres grands défis supplémentaires en Neurosciences

Contexte clinique

- Définitions cliniques variables
- Mécanismes méconnus
- Régression clinique post-traitement
- Endpoints non-objectifs ou sensibles
- Effet placebo élevé
- Manque d’adhérence

Inspiré de mon expérience et de **Domingo et al., European Neuropsychopharm. , 2024**

D’autres grands défis supplémentaires en Neurosciences

Contexte clinique

- Définitions cliniques variables
- Mécanismes méconnus
- Régression clinique post-traitement
- Endpoints non-objectifs ou sensibles
- Effet placebo élevé
- Manque d’adhérence

Monitoring des états de la maladie

- Chaque étape de la maladie a ses spécificités
- Parcours individuels (traitements, étapes)
- Des étapes peuvent avoir différentes formes
- La survenue d’un épisode peut modifier les symptômes
- Recruter les bonnes personnes (dont celles n’ayant aucun symptôme)

Inspiré de mon expérience et de **Domingo et al., European Neuropsychopharm. , 2024**

D’autres grands défis supplémentaires en Neurosciences

Contexte clinique	Monitoring des états de la maladie	Clinical snapshot
Définitions cliniques variables	Chaque étape de la maladie a ses spécificités	Performance non-représentative
Mécanismes méconnus	Parcours individuels (traitements, étapes)	Image non complète de l’état
Régression clinique post-traitement	Des étapes peuvent avoir différentes formes	Granularité insuffisante
Endpoints non-objectifs ou sensibles	La survenue d’un épisode peut modifier les symptômes	Long suivi nécessaire
Effet placebo élevé	Recruter les bonnes personnes (dont celles n’ayant aucun symptôme)	
Manque d’adhérence		

Inspiré de mon expérience et de **Domingo et al., European Neuropsychopharm. , 2024**

D’autres grands défis supplémentaires en Neurosciences

Contexte clinique	Monitoring des états de la maladie	Clinical snapshot	Multi-modalités
Définitions cliniques variables	Chaque étape de la maladie a ses spécificités	Performance non-représentative	Critère composite (ou co-primary) sur plusieurs domaines
Mécanismes méconnus	Parcours individuels (traitements, étapes)	Image non complète de l’état	Croiser différents types de données
Régression clinique post-traitement	Des étapes peuvent avoir différentes formes	Granularité insuffisante	Croiser différentes sources
Endpoints non-objectifs ou sensibles	La survenue d’un épisode peut modifier les symptômes	Long suivi nécessaire	Observer sous différents angles simultanément
Effet placebo élevé	Recruter les bonnes personnes (dont celles n’ayant aucun symptôme)		
Manque d’adhérence			

Inspiré de mon expérience et de **Domingo et al., European Neuropsychopharm. , 2024**

Les solutions potentielles
(autres que celles déjà mentionnées)

Les patients virtuels



- **Digital twins** : imite la structure, le contexte, et le comportement d'un système, est dynamiquement mis à jour avec les données du jumeau physique, peut prédire et informer sur sa condition.
- **Synthetic patient data** : données générées par des modèles et algorithmes à partir de données existantes, et imite les patterns de la vie réelle.
- **In-silico trials** : un essai clinique simulé et modélisé.

Peut être utilisé

✓ En complément des essais cliniques randomisés

Par ex. : pour extrapoler les résultats d'essais cliniques dans des populations pédiatriques

✓ Pour dé-risquer le développement clinique : sélection des populations et indications

✓ Pour minimiser le besoin d'accéder aux données patients

Par ex.: un digital twin prédit la progression d'Alzheimer (**Bertolini et al., Alzheimer Dementia, 2021**)

Cependant:

X Impossible de prédire des événements non observés dans les données sources

X Absence d'effet placebo dans le bras contrôle en cas d'essai in-silico

X Besoin d'évaluer les biais des données sources en amont, et des données générées

X Nécessite des données de qualité : patients virtuels fidèles, représentatifs et généralisables

X Maintien de la protection des données

Les Clinical Outcomes Assessments (COAs)

- Intérêt du patient pour un concept, un critère de jugement ou un médicament
- Importance du changement observé pour le patient et/ou le clinicien

Mesures de la qualité de vie, de la performance ou de la safety du patient

- **Patient Reported Outcomes** (PRO) : le patient reporte sa qualité de vie, ses symptômes, les impacts sur ses activités
- **Performance Outcomes** (PerfO) : mesure d'une ou plusieurs tâche(s) standardisée(s) effectuée(s) de manière active par le patient
- **Clinician Reported Outcomes** (ClinRO) : le clinicien évalue la santé, les capacités du patient
- **Observer Reported Outcomes** (ObsRO) : le caregiver reporte la qualité de vie, les symptômes, les impacts sur les activités du patient

✓ Inclure davantage la voix des patients dans les essais cliniques (autorités réglementaires)

FDA PFDD Guidance series 2023-2025, **EMA ICH PFDD reflection paper June 2021**, **EMA draft PED reflection paper 2025**

Les biomarqueurs digitaux

- Traque les fluctuations, trajectoires et durées
- Augmente la rétention des patients dans les essais cliniques
- Est adapté à l'harmonisation et au partage des données
- Rend mutuellement informatif les registres, études observationnelles et essais cliniques

- ✓ **Moins coûteux et plus simple** pour le patient (par ex. : 6-MWT à l 'hôpital vs dispositif portable)
- ✓ **Moins biaisé et plus représentatif** de l'expérience patient (quotidien vs une visite clinique)
- ✓ **Plus grand critère d'inclusion** avec un plus large éventail de mesures physiologiques

Différents domaines



Inspiré de **Tackney at al., BMC Med, 2024 ; Innovations in Alzheimer's Disease Clinical Trials: Digital Endpoints (webinar Xtalks)**

Brain & Mind

Les difficultés d'implémentation

Les difficultés rencontrées pour utiliser ces solutions

Techniques

- Choix du critère et de la quantité à analyser
- Comment combiner plusieurs endpoints ?
- Validation contre quel gold standard ? (**Mirelman et al., Movement Disorders, 2024**)
- Validation de l'assay (wet BM) (**Bakker et al., Clin Pharmacol Ther, 2022**)
- Validation de l'algorithme (et son seuil) dans un essai clinique randomisé ET une étude indépendante, choix du training dataset, interprétabilité …

Les difficultés rencontrées pour utiliser ces solutions

Techniques

- Choix du critère et de la quantité à analyser
- Comment combiner plusieurs endpoints ?
- Validation contre quel gold standard ? (**Mirelman et al., Movement Disorders, 2024**)
- Validation de l'assay (wet BM) (**Bakker et al., Clin Pharmacol Ther, 2022**)
- Validation de l'algorithme (et son seuil) dans un essai clinique randomisé ET une étude indépendante, choix du training dataset, interprétabilité …

Opérationnelles

- Logistique de designs complexes par ex.: les délais pour obtenir le diagnostic (recrutement) ou le surrogate (analyse intermédiaire)
- Recrutement de patients qui sont très early ou quand un critère est invasif
- Formations nécessaires pour les COAs et les BM digitaux (et dispositifs médicaux)
- Rétention des patients (par ex.: rappels et notifications + utilisation de labos locaux)
- Adjudication pour les critères ayant un effet « juge » (par ex.: imagerie, COA, …) …

BM: biomarqueur ; CDx: Companion Diagnostic ; IVD: In Vitro Diagnostic

Les difficultés rencontrées pour utiliser ces solutions

Techniques

- Choix du critère et de la quantité à analyser
- Comment combiner plusieurs endpoints ?
- Validation contre quel gold standard ? (**Mirelman et al., Movement Disorders, 2024**)
- Validation de l'assay (wet BM) (**Bakker et al., Clin Pharmacol Ther, 2022**)
- Validation de l'algorithme (et son seuil) dans un essai clinique randomisé ET une étude indépendante, choix du training dataset, interprétabilité …

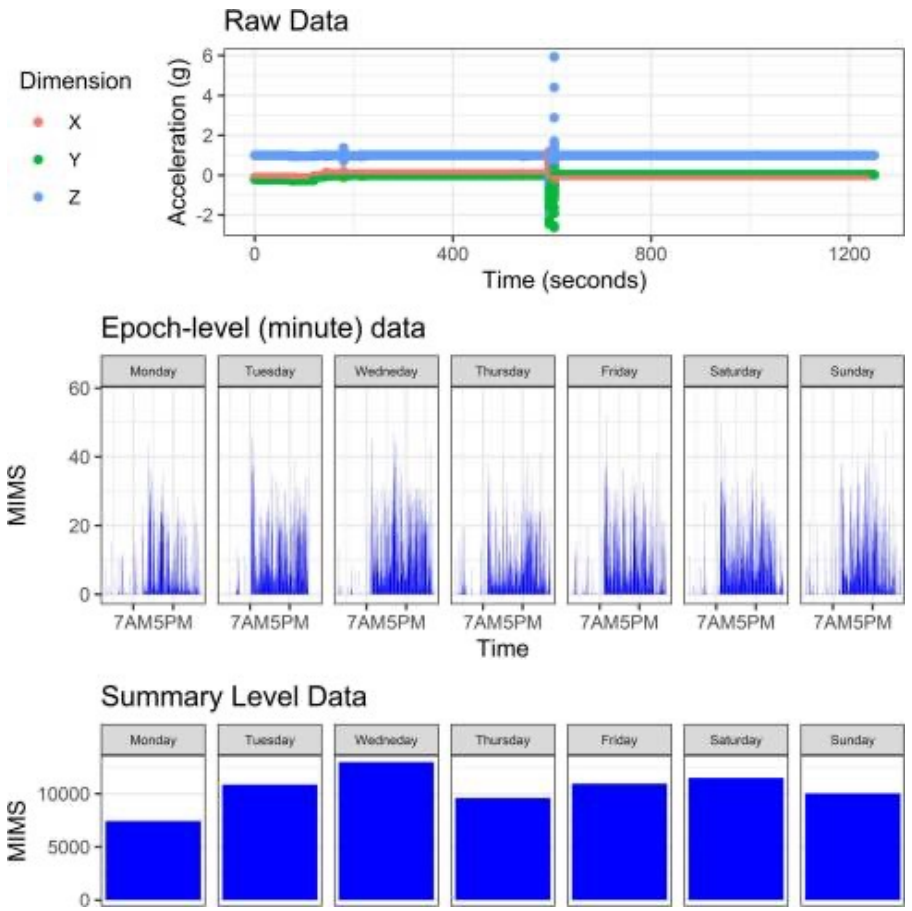
Opérationnelles

- Logistique de designs complexes par ex.: les délais pour obtenir le diagnostic (recrutement) ou le surrogate (analyse intermédiaire)
- Recrutement de patients qui sont très early ou quand un critère est invasif
- Formations nécessaires pour les COAs et les BM digitaux (et dispositifs médicaux)
- Rétention des patients (par ex.: rappels et notifications + utilisation de labos locaux)
- Adjudication pour les critères ayant un effet « juge » (par ex.: imagerie, COA, …) …

Réglementaires

- Tous les designs ne sont pas acceptables dans le cadre confirmatoire
- Qualification Opinion pour
  - (e)-COA
  - biomarqueur digital
  - biomarqueur (surrogate ou non)
- Dispositifs médicaux: (+ ISO 13485:2016)
  - MDR2017/745
  - MDR2017/746 si CDx (dispositif médical IVD), demandé par l'EMA lors de l'AMM d'un médicament
- EU AI Act (applicable 2025-2027) …

Biomarqueurs digitaux: des raw data à l'endpoint clinique



Validation Studies

Early-phase Trials

Late-phase Trials

- Q1: What is the appropriate outcome granularity?
- Q2: What is the appropriate measurement period?
- Q3: How is the summary measure chosen?
- Q4: How are missing data defined and handled?
- Q5: How do we exploit the granularity of digital outcome measures to learn more about the treatment?
- Q6: What are appropriate estimands for digital outcome measures?
- Q7: How do seasonal/behavioral variations affect design/analysis?
- Q8: Is evidence synthesis possible?

Tackney at al., BMC Med, 2024

La validation V3+ des biomarqueurs digitaux
(et certains dispositifs médicaux)



Evaluates and demonstrates the performance of a sensor technology within an **sDHT**, and the sample-level data it generates, against a pre-specified set of criteria

Evaluates whether an **sDHT** can be used to achieve specified goals with ease, efficiency, and user-satisfaction

Evaluates the performance of the algorithm, and the ability of this component of the **sDHT** to measure, detect, or predict physiological or behavioral metrics

Evaluates whether an **sDHT** acceptably identifies, measures, or predicts a meaningful clinical, biological, physical, functional state, or experience, in the stated context of use (which includes a specified population)

Bakker et al., NJP Digital Medicine, 2025

sDHT: Sensor-based digital health technologies

La validation V3+ des biomarqueurs digitaux
(et certains dispositifs médicaux)



Evaluates and demonstrates the performance of a sensor technology within an **sDHT**, and the sample-level data it generates, against a pre-specified set of criteria

Mobilise-D consortium (2024) :

- ❑ Indications multiples : valider le BM digital dans chaque indication
- ❑ Biomarqueur digital composite : valider chaque BM digital et la combinaison dans chaque indication
- ❑ Device agnostic : robustesse du BM digital à valider

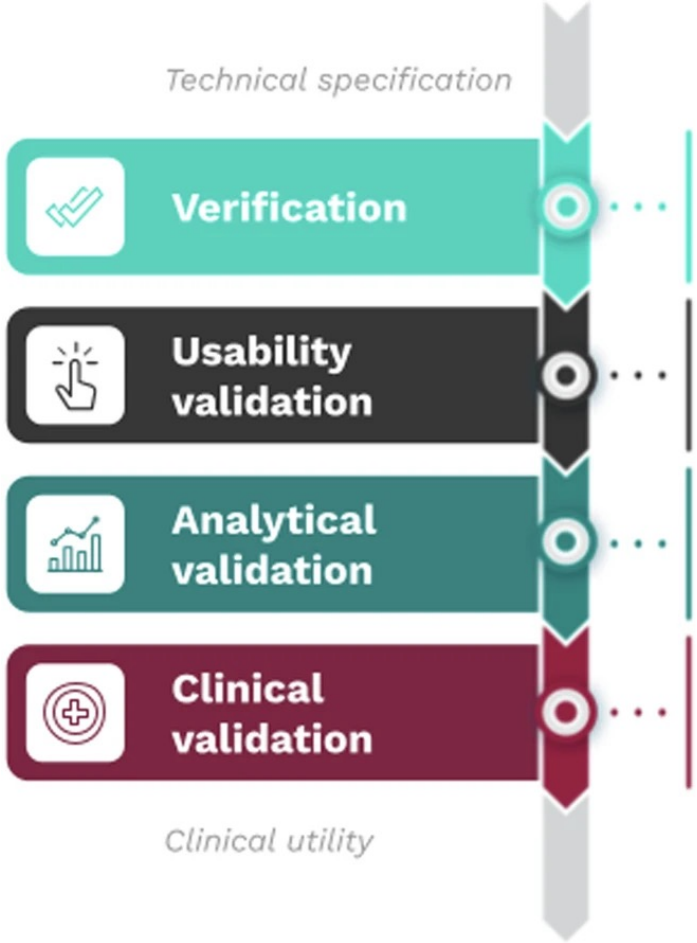
stated context of use (which includes a specified population)

Bakker et al., NJP Digital Medicine, 2025

sDHT: Sensor-based digital health technologies

La validation V3+ des biomarqueurs digitaux
(et certains dispositifs médicaux)

to know more: **Digital Medicine Society (DiMe) Library of Digital Endpoints**



Evaluates and demonstrates the performance of a sensor technology within an **sDHT**, and the sample-level data it generates, against a pre-specified set of criteria

Mobilise-D consortium (2024) :

- ❑ Indications multiples : valider le BM digital dans chaque indication
- ❑ Biomarqueur digital composite : valider chaque BM digital et la combinaison dans chaque indication
- ❑ Device agnostic : robustesse du BM digital à valider

stated context of use (which includes a specified population)

Bakker et al., NJP Digital Medicine, 2025

Le cas particulier des dispositifs médicaux

Les dispositifs médicaux

Différentes vocations (avec/sans IA):

- Atténuation d'un traitement ou d'une maladie
- Atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap
- En support de la pratique médicale (par ex.: téléprescription, monitoring, contrôle, prévention)
- Digital Therapeutics (DTx)
- Remplacement ou compensation d'une structure ou fonction anatomique (par ex.: implants)
- Diagnostics (par ex.: CDx)

…

Marquage CE et évaluation médico-économique nécessaires pour une mise sur le marché remboursée

Les dispositifs médicaux

Différentes vocations (avec/sans IA):

- Atténuation d'un traitement ou d'une maladie
- Atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap
- En support de la pratique médicale (par ex.: téléprescription, monitoring, contrôle, prévention)
- Digital Therapeutics (DTx)
- Remplacement ou compensation d'une structure ou fonction anatomique (par ex.: implants)
- Diagnostics (par ex.: CDx)

…

Marquage CE et évaluation médico-économique nécessaires pour une mise sur le marché remboursée

To know more: discussion about digital tools such as Mental Health apps by **EU-PEARL consortium in Major Depressive Disorder (2022)**

Les dispositifs médicaux

Différentes vocations (avec/sans IA):

- Atténuation d'un traitement ou d'une maladie
- Atténuation ou compensation d'une blessure ou d'un handicap
- En support de la pratique médicale (par ex.: téléprescription, monitoring, contrôle, prévention)
- Digital Therapeutics (DTx)
- Remplacement ou compensation d'une structure ou fonction anatomique (par ex.: implants)
- Diagnostics (par ex.: CDx)

…

Marquage CE et évaluation médico-économique nécessaires pour une mise sur le marché remboursée

State of Healthcare situation or patient condition	Significance of Information provided by the MDSW to a healthcare situation related to diagnosis/therapy		
	High Treat or diagnose *~ IMDRF 5.1.1*	**Medium** Drives clinical management *~ IMDRF 5.1.2*	**Low** Informs clinical management *(everything else)*
Critical situation or patient condition *~ IMDRF 5.2.1*	**Class III** *Category IV.i*	**Class IIb** *Category III.i*	**Class IIa** *Category II.i*
Serious situation or patient condition *~ IMDRF 5.2.2*	**Class IIb** *Category III.ii*	**Class IIa** *Category II.ii*	**Class IIa** *Category I.ii*
Non-serious situation or patient condition *(everything else)*	**Class IIa** *Category II.iii*	**Class IIa** *Category I.iii*	**Class IIa** *Category I.i*

MDCG 2019-11 Rev.1
Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR (R1 June 2025)

C’est pour cela qu’à Brain&Mind nous travaillons sur

Plateforme de prévention
(par ex.: phénotypage en santé mentale)

Plateforme de développement et validation de biomarqueurs digitaux (collecte, analyse, outcome)

Accompagnement et dé-risquage des start-ups

Plateforme de biomarqueurs wet – pipeline Data Science pour découvrir des signatures

Plateforme de suivi d'essais cliniques décentralisés
(biomarqueurs digitaux, COAs)

Soutien clinique et réglementaire pour les dispositifs médicaux et médicaments

Références

- Exemples dans les Neurosciences:
  - Domingo et al., Europ. Neuropsychopharm. , 2024 (développement clinique) : https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.02.009
  - Mirelman et al., Movement Disorders, 2024 (biomarqueurs digitaux dans Parkinson) : https://doi.org/10.1002/mds.29689
  - https://xtalks.com/webinars/innovations-in-alzheimers-disease-clinical-trials-digital-endpoints/
  - Pammi et al., The Lancet Digital Health, 2025 (patients virtuels) : https://doi.org/10.1016/j.landig.2025.01.007
  - Bertolini et al., Alzheimer Dementia, 2021 (digital twins) : https://doi.org/10.1002/alz.054414

- Validation de biomarqueurs (digitaux ou non):
  - Bakker et al., Clin Pharmacol Ther, 2022 : https://doi.org/10.1002/cpt.2554
  - Bakker et al., NJP Digital Medicine, 2025 : https://doi.org/10.1038/s41746-024-01322-2
  - Tackney at al., BMC Med, 2024 : https://doi.org/10.1186/s12916-024-03590-x
  - Exemple d'EMA Qualification Opinion : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/qualification-opinion-stride-velocity-95th-centile-primary-endpoint-studies-ambulatory-duchenne-muscular-dystrophy-studies_en.pdf

- Quelques initiatives :
  - BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource (last update 2025) : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/
  - Digital Medicine Society (DiMe) (endpoints digitaux, last update 2024) : https://dimesociety.org/library-of-digital-endpoints/
  - Mobilise-D consortium (EU, 2024) : https://mobilise-d.eu
  - EU-PEARL consortium (last update 2025) – par ex. Major Depressive Disorder (MDD) : https://eu-pearl.eu/case-studies/mdd/
  - NIH BRAIN Initiative (US, last update 2025) : https://braininitiative.nih.gov/vision/nih-brain-initiative-reports/brain-2025-scientific-vision

Quelques références réglementaires

- IA en général :
  - EU AI Act : https://artificialintelligenceact.eu

- Dispositifs médicaux :
  - MDCG 2019-11 Rev.1 Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR (R1 June 2025) : https://health.ec.europa.eu/document/download/b45335c5-1679-4c71-a91c-fc7a4d37f12b_en
  - MDR 2017/745: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj?locale=fr
  - MDR 2017/746: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746
  - ISO13485:2016 https://www.iso.org/fr/standard/59752.html

- Patient-Focused Drug Development (COAs) :
  - FDA guidances (2023-2025) : https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/fda-patient-focused-drug-development-guidance-series-enhancing-incorporation-patients-voice-medical
  - EMA ICH PFDD reflection paper (June 2021) : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-reflection-paper-proposed-ich-guideline-work-advance-patient-focused-drug-development-pfdd_en.pdf
  - EMA draft PED reflection paper (2025) : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-patient-experience-data_en.pdf

Brain & Mind



Brain & Mind

Merci
pour votre attention