

ESSAIS CLINIQUES COMPARAISON VIRTUELLE

Faute de pouvoir constituer un bras témoin dans certains essais cliniques, chercheurs publics et industriels recourent de plus en plus à des bras contrôles virtuels créés à partir de données préexistantes. Une stratégie complexe et pas toujours bien valorisée.

Par Julie Wierzbicki

CENTRE HOSPITALIER

ESSAIS CLINIQUES

→ **D**ifficultés à recruter un groupe témoin d'un effectif suffisant dans des maladies très rares, enjeux éthiques de la constitution d'un bras contrôle avec un traitement standard reconnu comme peu efficace, développements chez l'enfant... autant de situations où le modèle idéal de l'essai clinique comparatif randomisé relève de la mission presque impossible. « En tant que méthodologistes, nous prôtons toujours l'essai randomisé, mais nous sommes confrontés depuis des années à la difficulté de construire de tels essais dans les cancers rares, tels que les cancers pédiatriques », témoigne ainsi Stefan Michiels, directeur du bureau statistiques et technologies de la direction recherche clinique de Gustave Roussy. Pour combler cette carence, la construction de bras contrôle « virtuels » ou « synthétiques » à partir d'essais cliniques antérieurs ou, de plus en plus, de données de vie réelle (RWD) issues de registres ou de dossiers médicaux, est en plein développement, particulièrement sur des sujets « de niche ». « Nous montons avec Unicancer¹ un essai non randomisé de désescalade thérapeutique dans un sous-groupe de cancer du sein, indique par exemple Stefan Michiels. Nous allons construire un bras contrôle synthétique en nous appuyant sur les données de la cohorte CANTO, constituée pour le suivi à long terme de la toxicité des traitements. » Du côté du développement industriel, de plus en plus de médicaments parviennent à l'AMM après des essais de phase I/II ou II, souvent monobras à ce stade. Au-delà de la surveillance de la sécurité des produits après leur autorisation, les RWD sont désormais utilisées pour générer des preuves d'efficacité, y compris pour des dossiers d'enregistrement. Les anticancéreux Blincyto[®] (Amgen) et Bavencio[®] (Merck KGaA et Pfizer) font partie des premiers médicaments à avoir obtenu respectivement une AMM accélérée (FDA) et conditionnelle (EMA), entre 2014 et 2017, à partir d'études de phase II monobras complétées par des contrôles externes.

DE GRANDES BASES DE DONNÉES

Si des études non randomisées peuvent parfois suffire à obtenir un enregistrement accéléré, c'est surtout au stade de l'évaluation des technologies de santé (HTA) post-AMM, par nature comparative, que le recours aux contrôles externes tend à se développer. Sur 433 dossiers reposant sur un essai monobras (dont près des deux tiers en onco-hématologie) soumis pour évaluation HTA dans 21 pays différents entre 2011 et 2019, un peu plus de la moitié d'entre eux ont inclus des comparateurs externes (essais



JULIEN THEVENON, responsable de la génération de données à la direction des affaires médicales, et RAPHAËL TOUEG, responsable accès au marché et médecine de précision de Janssen France.

« Les approches de bras contrôles virtuels, très innovantes, exigent une réelle anticipation »

cliniques antérieurs ou RWD), selon une étude conduite par Dony Patel, directeur des Global Sales Studies chez IQVIA (publiée dans *Value Health*, 2021). La constitution de bras synthétiques requiert de pouvoir s'appuyer sur de grandes bases de données, dont il est possible d'extraire des jeux de données représentatifs des patients de l'étude.

Aux Etats-Unis, celles de Flatiron (plateforme de données patients reposant sur un vaste réseau de centres de soins ou de recherche en cancérologie, rachetée par Roche en 2018) ont plusieurs fois été utilisées à cette fin. En France, les industriels peuvent notamment s'appuyer sur les plateformes de RWD d'Unicancer telles que le programme ESME (Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique), lancé en 2014. L'organisation recense une dizaine de cas d'utilisation de ces données rétrospectives comme comparateur indirect dans des dossiers déposés à la Commission de la transparence (CT) de la HAS. A l'international, « deux partenariats ont été noués et ont permis la constitution de véritables bras contrôles externes pour des études cliniques à partir des bases ESME, avec une très grande sélectivité des jeux de données patients sur des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts », détaille Coralie Courtinard, chargée de mission à la direction des données d'Unicancer. Ces bras ont été construits dans le cadre de dossiers soumis aux autorités pour les anticancéreux Enhertu[®] (Daiichi Sankyo) et Rybrevant[®] (Janssen). Ce dernier a obtenu une AMM conditionnelle européenne sur le fondement de données préliminaires de phase I, dans une indication de niche concernant moins

de 200 patients en France et pour laquelle il n'existe pas de « traitement de référence » en deuxième ligne, selon Raphaël Toueg, responsable accès au marché et médecine de précision de Janssen France : « Dans ce cas de figure, conduire un essai avec un bras contrôle est impossible. » C'est pour anticiper les exigences de l'évaluation HTA et constituer un bras externe que Janssen France a initié en juin 2020 un partenariat de trois ans avec Unicancer : le dossier de remboursement de Rybrevant[®] a été déposé à la CT le 9 janvier 2022. Parallèlement, la société a aussi choisi d'explorer une approche in silico en partenariat avec Novartis (voir infographie). « Ces deux approches, très innovantes, exigent une réelle anticipation : les partenariats doivent être noués bien en amont des dépôts de dossier et s'appuyer sur des bases ou des cohortes déjà constituées », insiste Julien Thevenon, responsable de la génération de données à la direction des affaires médicales de Janssen France.

CONSOLIDER LA MÉTHODOLOGIE

Jusqu'à présent, l'apport de RWD en guise de contrôle n'a que rarement influencé positivement leur évaluation par la CT. « Le gold standard demeure l'essai clinique comparatif, contrôlé et randomisé, rappelle Lise Alter, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique à la HAS. Même si un essai comparatif de phase III n'est pas possible, une étude avec un bras contrôle externe est préférable à une étude monobras. Or trop peu d'entre elles s'accompagnent effectivement d'un tel comparateur et quand c'est le cas, les limites méthodologiques ne permettent pas à la CT de les valoriser », déplore-t-elle. Ces limites ne concernent pas que la France. Au niveau mondial, la part de dossiers s'appuyant sur une méthode de comparaison indirecte avec ajustements statistiques ne représentait encore en 2019 que 29 % des demandes d'évaluation HTA fondées sur des essais monobras – une proportion en forte augmentation ces dernières années selon l'analyse d'IQVIA. « Il est normal que la HAS se montre prudente sur ces approches, et c'est à nous, promoteurs, d'en démontrer la pertinence, reconnaît Nathalie Varoqueaux, directrice médicale d'Amgen France. Mais nous avons besoin de connaître son cahier des charges pour pouvoir avancer. »

Le recours aux bras contrôles externes est mentionné dans le chapitre de la doctrine de la CT (décembre 2020) consacré aux essais « basket » (incluant des patients atteints de différents cancers avec la même altération moléculaire). A la suite de la lettre de saisine du ministre de la Santé du 4 octobre 2021, l'enjoignant à « initier un travail ap-

profondi sur les nouvelles méthodologies de recherche clinique », la HAS a accéléré sa réflexion. « La phase de contributions et d'auditions est désormais achevée, nous démarrons la phase de formalisation. Nous devrions présenter un premier cadre d'ici la fin du premier semestre », précise Lise Alter.

UN NOUVEAU DESIGN D'ESSAI

Nombreux sont encore les défis à relever pour que ces approches soient plus faciles à mettre en œuvre par les promoteurs et mieux acceptées par les régulateurs. Le premier défi est l'anticipation : beaucoup de contrôles externes sont construits a posteriori, ce qui peut générer un certain nombre de biais. Lors d'une table ronde consacrée aux études cliniques monobras, les participants aux Ateliers de Giens d'octobre 2019 ont insisté sur la nécessité d'éviter toute comparaison post-hoc, et de concevoir au contraire ces essais comme de réelles études comparatives prévoyant d'emblée un groupe contrôle externe prédéfini. « Cette façon de procéder, dès les essais de phase II, implique un vrai changement de paradigme pour l'industrie, et c'est ce vers quoi nous devons tendre », déclare Nathalie Varoqueaux. Pour autant, cette anticipation ne semble pas toujours possible : « Le standard de soin, utilisé



LISE ALTER, directrice de l'évaluation médicale, économique et de santé publique de la HAS.

« Une étude avec un bras contrôle externe est préférable à une étude monobras »

comme contrôle au moment de la conception d'une étude randomisée, peut avoir changé au moment où le nouveau médicament arrive sur le marché. La construction d'un nouveau bras contrôle externe – forcément a posteriori – peut alors s'avérer nécessaire. Et ces cas sont de plus en plus fréquents en oncologie. » L'hétérogénéité des données, dont les caractéristiques peuvent différer selon qu'elles sont recueillies dans le cadre d'un essai clinique ou en vie réelle, est également à prendre en

compte. « La qualité des données cliniques et leur recueil restent un défi majeur pour leur réutilisation, en particulier dans un bras contrôle, d'autant que chaque essai clinique a ses propres spécificités et requis », soulève Cécile Rousseau, directrice senior chez Voisin Consulting Life Sciences. La constitution d'un bras comparateur doit en outre parfois être dupliquée dans les différents pays où un dossier est déposé. Ainsi pour l'AMM américaine de Rybrevant®, le contrôle externe s'est appuyé sur les données de Flatiron, tandis qu'en Allemagne, au Royaume-Uni et au Japon, ce sont des cohortes locales qui sont utilisées. « Collecter les données et les intégrer à des bases demande du temps et des ressources », pointe Virginie Hivert, directrice du développement thérapeutique chez Eurordis². Qui souligne l'apport capital des registres hospitaliers et des bases constituées par les associations de patients elles-mêmes. « Pour que les données de vie réelle puissent être utilisées pour constituer des bras contrôles externes, cette visée réglementaire doit être anticipée dès la collecte. » L'ensemble des parties prenantes doit être sensibilisé à ces différents enjeux. ●

(1) Fédération des centres de lutte contre le cancer – Unicancer.

(2) Fédération européenne des associations de patients dans les maladies rares – Eurordis.

DEUX FAÇONS DE CONCEVOIR UN BRAS CONTRÔLE VIRTUEL

Rybrevant® (amivantamab) a obtenu le 9 décembre 2021 une AMM conditionnelle européenne, à partir d'une étude non randomisée dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules avancé, présentant des mutations de l'exon 20 de l'EGFR, après échec d'un traitement à base de sels de platine.

L'EXEMPLE DE RYBREVANT® (Janssen)

1 BRAS CONTRÔLE EXTERNE (en partenariat avec Unicancer)

- Janssen communique le **protocole** et les **données** issues de l'essai Chrysalis (phase I) aux équipes d'Unicancer
- Les **critères de recrutement** de l'essai sont appliqués à la base de données de la **plateforme ESME Cancer broncho-pulmonaire** (cancer avancé ou métastatique) d'Unicancer
- Données de prise en charge d'environ **35 000 patients en France**
- Constitution d'un bras contrôle externe à partir d'une cinquantaine de **jeux de données** de patients ayant reçu des soins standards

2 BRAS CONTRÔLE IN SILICO approche mécanistique (en partenariat avec Novartis)

- Recensement de toutes les données publiques** disponibles sur les mécanismes d'action de la pathologie visée et des médicaments utilisés pour la traiter ou agissant sur la même cible
- Combinaison de toutes ces données pour créer un **modèle complexe** avec ses **paramètres ajustables** à un patient virtuel
- Calibrage et validation** du modèle de cancer du poumon avec mutations de l'EGFR à partir des données fournies par Janssen en fonction des questions à adresser
- Affinage du modèle au fur et à mesure de l'émergence de **nouvelles données**

IN SILICO

DE PLUS EN PLUS D'ADEPTES

Encore loin des applications réglementaires, les bras virtuels fondés sur la modélisation in silico attendent un cadre clair de validation. Ils pourraient résoudre plusieurs défis qui se posent aux bras contrôles externes.

Par Julie Wierzbicki

Jusqu'à récemment cantonnées aux études non cliniques, les approches de modélisation et simulation in silico sont désormais envisagées pour la constitution de bras contrôles virtuels qui complèteront les cohortes de patients réels dans les essais cliniques. Toutefois, aucun dossier d'enregistrement de médicament ainsi conçu n'a encore été évalué ni aux Etats-Unis ni en Europe. « Nous n'en sommes qu'au début, le cadre réglementaire est en pleine construction », indique Emmanuelle Voisin, présidente-fondatrice de Voisin Consulting Life Sciences. La FDA s'est très tôt emparée du sujet, identifiant dès 2011 « un rôle important pour la modélisation informatique dans ses priorités stratégiques ». Son programme pilote Model-Informed Drug Development (MIDD), initié en 2018, suscite d'ailleurs un fort engouement de la part de l'industrie.

L'EMA a aussi constitué des groupes de travail et publié de premières lignes directrices. Des représentants de diverses organisations publiques ou privées – dont l'EMA, Novartis, Novartis et Voisin Consulting Life Sciences – ont cosigné en mai 2021 un «white paper» proposant un cadre guidant l'évaluation des

« Une collaboration est nécessaire entre les développeurs, les utilisateurs de ces modèles et les autorités compétentes »



EMMANUEL PHAM,
vice-président science
et expérience client
chez Novartis.



CÉCILE ROUSSEAU,
directrice senior chez
Voisin Consulting Life
Sciences.

modèles in silico, et appelant à l'établissement de standards internationaux acceptés par toutes les parties prenantes. « Bien peu sont convaincus du potentiel de ces approches, une collaboration est donc nécessaire entre les développeurs, les utilisateurs de ces modèles et les autorités compétentes », ajoute Cécile Rousseau, directrice senior chez Voisin Consulting Life Sciences.

UN POTENTIEL TRÈS LARGE

« L'approche in silico est en quelque sorte un prolongement des bras contrôles externes et permet d'en surmonter certains obstacles. Même si on est encore loin du parfait jumeau digital, on arrive tout de même à constituer des modèles suffisamment fiables pour être utilisés en pratique », explique Emmanuel Pham, vice-président science et expérience client chez Novartis. Avec à la clé l'identification d'emblée des patients répondeurs au lieu de procéder à des analyses en sous-groupes a posteriori, ou encore la quantification du bénéfice individuel (au niveau d'un patient) d'un traitement sur du long terme. « Un modèle in silico d'un groupe de patients atteint d'une pathologie pourra être réutilisé pour d'autres développements », espère Raphaël Toueg (Janssen France), qui a collaboré avec Novartis à l'élaboration d'un tel modèle pour accompagner le développement de son anticancéreux Rybrevant®. « L'adéquation, la qualité et la quantité de données disponibles peuvent être un facteur limitant pour la robustesse de la validation du modèle », tempère Eulalie Courcelles, responsable sciences de la réglementation chez Novartis. Et les approches exclusivement in silico ne pourront pas répondre, seules, à toutes les questions. ●

LE PARI DE LA FIAC



MARCO FIORINI,
cofondateur du
projet de Filière
intelligence
artificielle
et cancer.

Officiellement lancé en septembre 2021, le projet de Filière intelligence artificielle et cancer (FIAC) doit permettre « la construction de toute l'infrastructure qui, à terme, facilitera la constitution de bras contrôles externes en oncologie, se félicite Nathalie Varoqueaux, vice-présidente de l'Ariis. Cette infrastructure pourrait même servir de référence à des laboratoires internationaux et être utilisée systématiquement dans la conception de leurs essais cliniques au niveau global. » Selon Marco Fiorini, cofondateur du projet de filière, les données médico-administratives du SNDS (Système national des données de santé) représentent un trésor encore sous-exploité dans cette approche. « L'un de nos objectifs est de démontrer que ces données publiques sont un reflet fiable de l'état de santé des personnes composant le bras contrôle, explique-t-il. On pourrait alors créer des contrôles externes à partir des données du SNDS plutôt qu'en recourant à des bases privées dont l'accès est coûteux. » L'initiative est considérée avec intérêt par la HAS, jugeant qu'elle va « dans le bon sens ». Pour autant, une base uniquement française pourrait vite se révéler insuffisante. « Nous devons nous organiser avec des initiatives partenaires pour aller vers une échelle et une doctrine européennes », estime Marco Fiorini.