

Practical session: emulated or simulated?

Session pratique : Emulation ou simulation ?

Les participants de cette table-ronde 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.

Modérateur :

David Perol
UNICANCER

Intervenants :

Alison Antoine
*Centre Léon
Bérard*

Suzette Delalogue
Gustave Roussy

**Alexandre
Templier**
Quinten Health

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 de répondre aux questions du CHMP de l'EMA relatives au rapport bénéfice/risque versus le standard of care pour un traitement innovant en extrapolant les résultats de l'essai clinique de phase 3 qui était positif mais ne permettait pas à lui seul d'apporter de réponse à cette question bloquante pour 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'*outcomes* 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.