



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 Péro
UNICANCER

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 :

- Leur acceptabilité pour les patients, les promoteurs, les investigateurs, les médecins, les chercheurs et les régulateurs.

Intervenants

Remy Choquet
Roche

Louise Baschet
Horiana

Jean Louis Fraysse

BOTDesign

Thomas Filleron
Oncopole

Toulouse

Valérie Denux
ANSM

- 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,

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.

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.