

XXVIIèmes Ateliers de Giens – Table Ronde N° 6

Apport de la modélisation et des populations virtuelles pour transposer les résultats des essais cliniques à la vie réelle et éclairer la décision publique

Modérateur « Académique » : François GUEYFFIER

Modérateur « Industriel » : Catherine BRUN STRANG

Coordinateur : Jacques MASSOL

Introduction

Sur la base du constat que nous modélisons tous et depuis longtemps (une des premières modélisations en santé a été formalisée dès 1760 par Bernoulli dans un mémoire de l'Académie des Sciences de Paris, où il propose une modélisation d'une épidémie de variole) et que la modélisation formelle est largement utilisée dans d'autres domaines que la santé, comme l'environnement avec la météorologie, ou l'aéronautique pour la construction de prototypes, la Table Ronde N°6 s'est fixée pour objectif d'évaluer le rôle de la modélisation en santé et ses conditions d'acceptabilité pour transposer les résultats des essais cliniques et éclairer la décision publique.

Après avoir défini ensemble quelques mots clé du sujet tels que ...

- Transposition : application des données (résultats de RCT et méta-analyses par exemple) à des populations et à des conditions différentes de celle(s) sur laquelle elles ont été recueillies
- Population virtuelle : population construite sur la base de données existantes (épidémiologiques et environnementales) pour reconstituer in silico une population réelle et simuler son évolution.

Les populations virtuelles sont des outils intéressants lorsque le rapport bénéfice risque populationnel, qui est la somme des rapports bénéfice risque individuels, n'est pas directement calculable sur un profil individuel représentatif en raison de la non-

linéarité et du caractère multidimensionnel des fonctions en jeu. La population virtuelle peut naturellement devenir le support d'exploration de différents scénarios d'utilisation d'un médicament ou d'une stratégie thérapeutique plus ou moins complexe. En fonction de contraintes extérieures, ces analyses stratégiques peuvent conduire à l'identification de seuils de bénéfice, référentiel d'indication thérapeutique rationnelle. La genèse d'une population virtuelle doit viser au plus grand réalisme possible, par sa représentativité et la capture des traits les plus essentiels de la population réelle : c'est le concept de population virtuelle réaliste (PVR).

- **Modèle** : représentation simplifiée d'un processus complexe de la réalité. L'élaboration de modèles mathématiques est une démarche de nature scientifique, donc reproductible, et actualisable. Elle permet de quantifier les effets attendus, bénéfiques ou indésirables, mais aussi l'incertitude associée aux résultats qu'elle fournit en estimant les risques d'erreur aux différentes étapes. Elle présente tout son intérêt dans des situations complexes.

En pratique, l'approche modélisation et son plein développement par le couplage à une approche populationnelle grâce aux PVR présente des atouts à tous les étages de développement, en amont et au-delà de la phase administrative. La modélisation est la meilleure façon de prédire, en général, par la synthèse formalisée et opératoire des informations disponibles à un moment donné, qu'il s'agisse des résultats d'une étude de phase I, II ou III, comme l'accès au marché. Remarquons simplement que l'étude de phase III recourt toujours à une modélisation minimaliste lors du calcul des effectifs à inclure.

... et après avoir repris l'exemple des vaccins pour lequel la modélisation est bien ancrée dans les pratiques...

Dans la procédure de traitement des dossiers vaccins par le Comité Technique des Vaccinations, il est fait mention explicite de données de modélisation pour l'impact des vaccins en France, et si le dossier est complexe, recommandant spécifiquement un partenariat avec l'InVS s'il comporte une modélisation de l'impact du vaccin en termes de morbi-mortalité ou en termes médico-économiques.

... les participants de la Table Ronde se sont posés la question de la transposition des résultats et comment y répondre

Cette transposition des résultats des essais cliniques se pose à toutes les étapes de la vie administrative du médicament : lors de l'estimation de la balance bénéfice-risque pour l'enregistrement, lors de la quantification de l'intérêt thérapeutique pour l'admission au remboursement, lors de la négociation des prix et des volumes pour le contrat avec le Comité Economique des Produits de Santé, lors de la réinscription. Les réponses à ces diverses questions peuvent reposer sur des avis d'experts, une règle de proportionnalité reposant sur des hypothèses simplissimes, ou *via* l'élaboration d'un modèle reprenant des hypothèses plus complexes.

La Table Ronde s'est organisée autour d'exposés ou de partage d'expérience de la part des participants qui ont donné lieu à discussions et débats

Exemple de modélisation standard pour l'impact de santé publique.

Dans le contexte d'une situation de prévention (mortalité par des médicaments hypocholestérolémiant, cécité par les anti-glaucomeux, etc.), les essais cliniques randomisés fournissent une estimation significative du bénéfice relatif en moyenne, directement sur le critère clinique d'intérêt, ou sur un critère intermédiaire comme la cholestérolémie ou la pression intraoculaire. La population étudiée dans les essais cliniques randomisés est facilement identifiable grâce aux critères d'éligibilité. Lorsque aucun modificateur du bénéfice relatif n'a été mis en évidence, cet estimation est donc jusqu'à preuve du contraire extrapolable à tout patient traité : le niveau de bénéfice est calculable pour tous les individus de la population traitée. Dans ces conditions, la modélisation est simple, pourvu i) qu'un score de risque soit disponible ; ii) que la relation entre critère intermédiaire et critère clinique soit univoque et claire, comme par exemple en méta-régression ; enfin iii) que la distribution des facteurs de risque dans la population permette de définir la structure et la taille de la population cible. L'application du score de risque et du bénéfice relatif permet de calculer le nombre d'accidents prévenus. La même procédure s'applique pour les effets indésirables.

Conclusion & Recommandations des membres de la Table Ronde

La modélisation répond au cahier des charges complet de toute démarche scientifique : définition préalable des objectifs du travail, exploration de la validité interne du modèle par la

définition précise des hypothèses sous-jacentes, l'exploration de leur niveau de fiabilité (cf. l'analyse du niveau de preuve des essais pris en compte), l'exposition transparente des méthodes employées. Les paramètres des équations du modèle peuvent être issus de la littérature, ou déterminés pour rapprocher les résultats prédits par le modèle à des données externes au cours d'une démarche d'optimisation.

La validité externe du modèle nécessite la confrontation des prédictions à des observations différentes de celles ayant servi à la valorisation des paramètres. L'élaboration de modèles médico-économiques a fait l'objet de recommandations par l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR)ⁱ.

Limites de la modélisation et des populations virtuelles

Les limites de cette technologie doivent être bien comprises et analysées afin de donner à la démarche toute sa place. Les limites techniques concernent notamment la disponibilité des données source et leur fiabilité, en parallèle au niveau de preuve des hypothèses sous-jacentes. Ces limites pourront être reculées notamment lorsque les études épidémiologiques et les essais cliniques seront conduits en suivant une logique d'intégration dans les modèles, tenant compte de l'existant et des questions essentielles pour l'amélioration de leurs performances. Il faut souligner aussi que les modèles actuels sont essentiellement des modèles phénoménologiques, qui décrivent par des fonctions mathématiques la surface des phénomènes observés et non leurs mécanismes intimes. La prise en compte de ce niveau de complexité doit faire intégrer la modélisation en pharmacologie classique (PK PD) avec les approches de biologie et de physiopathologie systémique : PBPK et PBPD.

Au-delà des limites purement techniques, la démarche est confrontée à des obstacles psychologiques : la carence culturelle des différents acteurs dans le développement et la régulation du médicament explique l'impression de manque de transparence qu'ils ressentent devant un résultat de modélisation, comme s'ils étaient confrontés à une boîte noire, rendant difficile le partage réel des résultats. S'y ajoutent les problèmes de conflit d'intérêt, incluant la compétition entre modélisateurs et experts – KOL non modélisateurs, ou l'orientation non scientifique du travail de modélisation guidée par des intérêts financiers ou promotionnels. Dans ce domaine aussi, il est important que les acteurs gardent une réelle indépendance vis-à-vis des intérêts divers en jeu, ne gardant comme finalité réelle que l'intérêt de santé publique.

Recommandation pour les acteurs

La réussite d'une démarche de transposition par modélisation sur population virtuelle nécessite un interfaçage efficace de tous les acteurs clés, qui doivent être associés notamment dans l'encadrement de la démarche à travers des interactions bien formalisées. Les différentes entités concernées doivent être représentées dans cet encadrement : AMM, CT, HAS, CEPS, INVS, industriels, académiques ...

Cet effort d'encadrement doit être réalisé en lien avec les groupes de travail déjà existants tant nationaux qu'internationaux : experts de l'International Society of Pharmacoeconomics & Outcome Research (ISPOR), groupe d'harmonisation des méthodes d'estimation des RBR dans les dossiers soumis à l'EMA, le groupe Eunet HTA qui vise à harmoniser les méthodes d'évaluation en vue du remboursement...

Les attendus d'un tel encadrement sont d'aboutir à des conseils précis aux industriels lorsqu'ils sollicitent la HAS, la Commission de la Transparence ou le CEPS sur l'utilisation d'un modèle dans leurs dossiers.

Les différents acteurs, qu'ils soient régulateurs, industriels ou experts académiques, utilisateurs ou décideurs, doivent être sensibilisés, et mieux formés aux concepts sous-jacents à la démarche et à ses limites. La prégnance attendue de la démarche, de ces concepts, rend nécessaire la formation des médecins utilisateurs finaux, que ce soit en formation médicale initiale ou continue. Dans le même esprit, le grand public doit être familiarisé avec ces nouveaux outils et ce qu'ils peuvent apporter.

Recommandations pour la recherche

L'ampleur des développements nécessaires en modélisation autour du développement du médicament et de la construction des populations virtuelles justifie le fléchage de financements comme l'inscription d'une ligne spécifique au PHRC, aux programmes de l'ANR, ou dans le cadre du PCRD. Il paraît nécessaire d'encourager le montage de structures de modélisation, comme l'EISBM.

La prise en compte de l'importance de l'approche et du développement des outils nécessaires devrait orienter une part des recherches épidémiologiques vers le recueil d'informations indispensables à la construction de populations virtuelles Françaises, et favoriser la mise en commun des informations essentielles au sein de bases de données individuelles des essais cliniques et des études épidémiologiques.

Groupe de travail pour le suivi de la TR6

Enfin, les participants réunis au sein de la Table Ronde suggèrent la mise en place d'un groupe de travail qui décline en action ces recommandations. Le cahier des charges de ce groupe de travail comporte i) la création d'un lexique ou glossaire, permettant aux différents acteurs venus de différentes disciplines de s'accorder sur un langage et des concepts au contenu commun ; ii) l'élaboration de recommandations techniques pour la mise en œuvre des travaux de modélisation, l'évaluation de leur qualité et de leur validité, leur intégration dans le processus de développement et d'accès au marché ; iii) le suivi des recommandations de la TR6 Giens XXVII

ⁱ (http://www.ispor.org/workpaper/research_practices/PrinciplesofGoodPracticeforDecisionAnalyticModeling-ModelingStudies.pdf)