

Compte-rendu – 14^e Colloque Données de Santé en Vie Réelle



L'AFCROs a organisé le 21 juin, son 14^e colloque consacré aux Données de santé en vie réelle, coordonné par son groupe de travail Real World Data (RWD). Une thématique abordée sous deux angles : dans le cadre des études de comparaison externe et du dispositif de l'accès précoce aux médicaments. Industriels, représentants de la HAS, de la DGOS, de l'ANSM, de la CNIL, association de patients et bureaux d'étude / CROs : tous ont partagé leurs expertises et leurs expériences sur la collecte et l'utilisation des données de santé en vie réelle.

Parfois mises en place lorsque la constitution d'un bras témoin s'avère trop compliquée, les études mono-bras présentent des limites méthodologiques. Il est alors difficile d'en déduire le bénéfice d'un nouveau traitement. La solution ? L'organisation d'une étude à contrôle externe. Cependant, la méthode et les données externes utilisées doivent garantir la pertinence de la comparaison à effectuer.

La méthodologie à déployer

Les industriels ont généralement recours aux études mono-bras dans le cadre d'un essai clinique pour lequel il n'est pas possible de randomiser des patients dans un autre bras. C'est le cas par exemple s'il y a trop peu de patients comme avec les maladies rares ou les thérapies ciblées, ou pour des considérations éthiques, le produit à évaluer étant la première option thérapeutique. La limite de ces études est l'absence de données comparatives. « Nous ne disposons que de valeurs absolues sur l'efficacité du traitement, ce qui pose problème pour les décideurs en santé notamment pour l'attribution de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ou la demande de remboursement », a rappelé Audrey Lajoinie, membre du groupe de travail RWD de l'AFCROs, lors du colloque.

Comment pallier ce défaut de contrôle interne ? En ayant recours à un comparateur externe, par exemple des données agrégées provenant d'autres essais cliniques ou des données de la littérature. Cependant, dans ces deux cas, le contrôle des biais est rendu difficile. « Le comparateur qui nous intéresse principalement est la donnée individuelle d'un autre essai clinique ou les données en vie réelle », a fait savoir Audrey Lajoinie. Pour s'assurer de leur valeur, il est nécessaire de collecter des résultats et des facteurs de confusion, ce qui implique un travail d'anticipation. « Pour optimiser le niveau de preuves et mieux contrôler les biais, il est nécessaire de concevoir une étude mono-bras, comme une étude comparative avec un contrôle externe d'emblée, dès la conception de l'étude », a-t-elle conseillé. Et Michel Cucherat, Professeur de pharmacologie clinique à l'université Claude Bernard Lyon 1, de poursuivre : « Il faut avoir conscience que dans le cadre d'une étude mono-bras, il faut produire des résultats tout aussi solides qu'un essai randomisé, donc des preuves formelles sur l'efficacité et la sécurité des médicaments. » L'industriel doit alors s'assurer que l'ensemble des facteurs de confusion vont être pris en compte, ce qui implique d'identifier les facteurs de pronostics des critères de jugement, donc une revue systématique et l'identification des modificateurs d'effet.

« Anticiper cette organisation permet d'identifier au mieux le groupe contrôle », a rappelé le Pr Cucherat.

Partager des données comparatives

« La Haute Autorité de santé (HAS) et plus particulièrement sa Commission de la transparence, a toujours encouragé les industriels à présenter des données comparatives, non pas pour les "ennuyer", mais pour pouvoir hiérarchiser les produits et leur place dans la stratégie thérapeutique, a souligné Sophie Kelley, cheffe du service Evaluation des médicaments à la HAS, lors du colloque de l'AFCROs. L'objectif est de disposer de toutes les données afin de proposer les meilleurs traitements aux patients, ce qui implique de pouvoir les comparer. » Si dans les essais « basket », le *gold standard* reste l'essai de phase 3 randomisé, les industriels peuvent également recourir à des études mono-bras, avec des comparaisons externes ou indirectes, permettant de comparer les produits et de les positionner par rapport à la stratégie thérapeutique existante. « La HAS souhaite rappeler aux industriels l'importance de partager des données comparatives », a indiqué Sophie Kelley. D'ailleurs, récemment, de nombreux produits ont été présentés à la HAS dans le cadre de l'accès précoce, en phase I et II, sans ces données comparatives. « Cette situation contrarie la Commission de la transparence, car elle ne dispose alors d'aucune comparaison externe ou indirecte, a pointé du doigt la cheffe du service. En revanche, si elles sont présentes, elles vont être analysées avec intérêt par la Commission de la transparence, qui va apprécier l'effort fourni par l'industriel », poursuit Sophie Kelley.

Le point de vue des industriels de santé

La mise en œuvre de ce type d'étude est loin d'être simple pour les industriels, comme l'a expliqué Mickael Guedj, Head of Biometrics, Data & Decision Sciences chez Nanobiotix, entreprise de nanotechnologies, qui développe des nanoparticules en oncologie. « Nous menons des essais en phase I et II en mono-bras, à visée de décision interne, afin de mesurer l'intérêt de notre produit », a-t-il fait savoir. Néanmoins, difficile pour l'entreprise de présenter des données comparatives. « Nous sommes confrontés à des *challenges* car nous ne détenons pas d'expertise interne sur ce type de données, nous devons donc de trouver les bons experts et les bons partenaires », a confié Mickael Guedj, rappelant que les populations rares sont compliquées à trouver dans les bases de données externes. Autres problématiques, d'ordre financière cette fois-ci, car il est « difficile de se lancer dans des études qui requièrent des investissements sans être certains de la valeur ajoutée à tirer à l'issue des études », a-t-il soutenu.

Amgen France a, de son côté, dans le cadre d'une étude comparative sur le Sotorasib, présenté une évaluation à la Commission de la transparence de la HAS. Ce médicament a préalablement reçu une AMM conditionnelle reposant sur une étude de phase II non comparative ; une demande de remboursement a ensuite été demandée le mois suivant. Quant à l'étude de phase III, elle est en cours. « Dans cet espace-temps, nous avons souhaité renseigner une comparaison externe avec la cohorte ESME d'Unicancer, afin de produire des premiers résultats comparatifs et combler les manques dans l'attente des données produites par l'essai de phase III », a expliqué Jean-Vannak Chauny, Director value & access chez Amgen France. Néanmoins, la Commission de la transparence a conclu que les résultats des études de comparaisons indirectes ne pouvaient pas être présentés dès lors que les limites méthodologiques rendent leurs résultats non interprétables. « Nous reconnaissons l'existence de limites aux méthodes employées notamment l'absence de prise en compte de tous les facteurs de confusion potentiels, mais nous maintenons qu'il vaut mieux avoir ces données qu'aucune, a-t-il défendu. Nous regrettons que les résultats ne soient pas présentés dans les avis de la Commission de la transparence. » Et d'ajouter : « En termes d'attente, les industriels espèrent que les données externes pourront être davantage utiles et prises en compte. »

Les évolutions liées à la réforme de l'accès précoce

Autre domaine dans lequel les données en vie réelle peuvent être collectées et analysées : dans le cadre du dispositif de l'accès précoce à un médicament. Les Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) ont été réformées en juillet 2021, faisant évoluer les programmes d'accès aux innovations thérapeutiques. Pour rappel, l'accès précoce est réservé à certaines spécialités dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées dans une indication thérapeutique précise visant une maladie grave, rare ou invalidante, sans traitement approprié et pour laquelle elles sont présumées innovantes. Le laboratoire doit aussi s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé de deux ans. Au-delà de l'apport de cette réforme sur la prise en charge précoce des patients en impasse thérapeutique, ces programmes sont aussi l'occasion de recueillir les premières données en vie réelle et d'éclairer les décideurs sur le bénéfice des thérapies innovantes. Comme l'a rappelé Kévin Fournier, PhD, Chef du pôle accès précoces et compassionnels à l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM), pour les accès précoces en pré-AMM, la décision est rendue par la HAS après avis conforme de l'ANSM sur la présomption forte d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée, au vu des résultats d'essais thérapeutiques. La réforme entrée en vigueur au 1^{er} juillet 2021 a, en effet, fait entrer l'HAS dans le circuit de l'accès précoce en collaboration avec l'ANSM. « Nous avons souhaité véhiculer des messages de simplification à l'égard des industriels », a assuré Judith Fernandez, coordinatrice unité RWE (Real World Evidence) à la HAS.

Dix mois après l'entrée en vigueur de la réforme, les chiffres font état de 50 décisions rendues dont 40 positives. Parmi elles : 23 protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD), dont 10 avec des données *Patient-reported outcomes measures* (PROMS). « Ce type de données n'est pas nouveau, mais nous avons souhaité les mettre en lumière, a rapporté Judith Fernandez. En 2022, il n'est plus possible de ne pas demander l'avis du patient sur les effets de son traitement et de connaître sa satisfaction. »

Respect des process et dédommagement

La collecte de données de santé requiert normalement une autorisation de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil). Cependant, dans un but de simplification des démarches, la Cnil est en train d'élaborer un référentiel visant à couvrir les cas les plus généraux et classiques, afin d'éviter aux responsables de traitements la multiplication des démarches. « Dès lors que la collecte des données envisagée sera conforme au référentiel, et que le responsable de traitement pourra le justifier, il n'aura pas d'autres démarches à effectuer », a indiqué Hélène Guimiot-Bréaud, cheffe du service de la santé de la Cnil. Le référentiel devrait être publié d'ici septembre. En attendant, si le Règlement général sur la protection des données (RGPD) et les dispositions de l'autorisation unique 041 de la Cnil – aujourd'hui abrogée – sont respectés, aucune demande n'est à adresser à la Cnil. Pour les exceptions, la demande reste nécessaire. « Nous sommes dans le cadre de l'accès aux soins et de l'accès des patients à un médicament, l'objectif de la Cnil est donc de mettre en place un cadre permettant à tous de travailler vite et bien », a affirmé Hélène Guimiot-Bréaud.

Pour encourager les industriels dans cette voie, un arrêté du 15 avril 2022 prévoit un dédommagement prévu au titre du recueil de données sur l'utilisation des médicaments en accès précoce, en accès compassionnel très précoce ou dans un cadre de prescription compassionnelle. « L'arrêté permet de disposer d'une convention-type, d'un cadre unique afin d'éviter les écarts de situation entre établissements et de faciliter les démarches », a fait savoir Damien Brunel, chargé de mission à la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Le financement repose sur un forfait patient avec deux montants fixés en fonction de l'ampleur du suivi demandé. Un barème de modulation de dédommagement est prévu selon l'exhaustivité des données saisies. « Une grille de surcote ou de décote pourra ainsi être appliquée en fonction du pourcentage de données manquantes », a-t-il précisé. La convention ne concerne que les d'établissement et non les cas d'accès précoce prescrits en libéral.

Les CRO sont des acteurs importants pour les demandes d'accès précoce et la collecte des données, a rappelé Denis Comet, membre du groupe RWD de l'AFCROs. Nous avons besoin de données de qualité, et ce d'autant plus que leur usage aura un impact important pour les patients, les décideurs politiques et les industriels. C'est d'ailleurs un point d'attention que nous portons au nom des CRO : des ajustements sont encore nécessaires pour établir un processus efficient et porteur de promesses en termes de qualité des données.

Les limites de la réforme

Les industriels se disent satisfaits de cette réforme sur l'accès précoce. « Ce qui nous anime, c'est le patient, a rappelé Anne-Céline Richard, directrice du pôle pharmaceutique chez AstraZeneca. Nous souhaitons une accélération de l'accès à l'innovation pour le patient et cette réforme le permet en simplifiant les demandes d'autorisation et en élargissant les données pouvant être collectées. »

Les associations de patients s'en félicitent également mais émettent un bémol. « Un point nous déçoit, a fait savoir Magali Léo, responsable du plaidoyer chez Renaloo, association de patients atteints de maladies rénales. Lorsqu'une autorisation d'accès précoce a été rendue, nous observons ensuite une sous-utilisation majeure des traitements concernés. C'est le cas actuellement pour l'autorisation d'accès précoce accordée à un traitement prophylactique pour certains patients immunodéprimés à très haut risque de faire une forme sévère de la Covid-19. On se demande alors ce que font les prescripteurs de ces autorisations ? » Parmi les interrogations de l'association : quelles mesures sont mises en place, en pratique, pour s'assurer que les patients aient bien accès à l'innovation ? Pourquoi le prescripteur refuse-t-il la prescription ? À ce jour, aucun encadrement n'est prévu dans ce domaine.



Lien vers la page de l'évènement : <https://www.afcros.com/evenements/colloque-donnees-de-sante-en-vie-reelle-2022/>

Lien vers les posters numérisés : <https://fr.calameo.com/read/0067593919a3a22a3f318>