



LES ENTREPRISES DE LA
RECHERCHE CLINIQUE

Utiliser les données de vie réelle pour améliorer la pertinence de l'évaluation des produits de santé : les messages clés du guide HAS 2021

1. Evaluer la transposabilité des résultats des essais cliniques à la vie réelle

Audrey Lajoinie
et Bertrand de
Neuille du
groupe
AFCROs-RWD



En juin 2021, la HAS a publié la mise à jour de son guide méthodologique pour l'évaluation des produits de santé en vie réelle. Elle y explique l'importance des données de vie réelle pour une évaluation plus pertinente des médicaments et des dispositifs médicaux au service du patient. Le groupe des Données de Santé en Vie Réelle (RWD) de l'AFCROs nous propose un focus sur les utilisations des données de santé vie réelle proposées par la HAS.

Les évaluations des produits de santé par la HAS sont destinées à la prise de décision pour le remboursement initial par l'Assurance Maladie ou son maintien, ainsi qu'à déterminer les conditions de bon usage, la place dans la stratégie thérapeutique, et l'efficacité de ces produits. Si le précédent guide proposé par la HAS en 2011 était structuré autour des requis méthodologiques pour répondre à ces besoins, la version 2021 est davantage orientée vers les nouveaux enjeux de l'évaluation des produits de santé, et notamment l'intégration de la perspective des patients. Les moyens de répondre à ces enjeux sont discutés dans le contexte actuel de l'accroissement de l'accessibilité aux données de santé, en particulier via le Health Data Hub (HDH ; e.g. registres, SNDS, entrepôts de données hospitaliers), en considérant les atouts des données enrichies¹ et les avancées réalisées dans les méthodes d'analyses des bases de données.

Les spécialistes des données de santé en vie réelle du groupe de travail RWD de l'AFCROs nous proposent une synthèse, au travers de quatre communications, des principaux intérêts des données de santé en vie réelle pour l'évaluation des produits de santé, exposés dans ce guide 2021 de la HAS :

- **1. Evaluer la transposabilité des résultats des essais cliniques à la vie réelle**
- 2. Analyser les consommations de soins et les coûts associés en vie réelle
- 3. Mesurer les critères d'intérêt pour les patients
- 4. Evaluer l'impact organisationnel

¹ Enrichies par le couplage de bases au niveau individuel, chacune des bases apportant des informations différentes et complémentaires

La problématique de la transposabilité des résultats des essais cliniques à la vie réelle

L'essai clinique reste l'outil fondamental pour démontrer l'efficacité d'un produit de santé, grâce à des concepts méthodologiques permettant d'assurer une maîtrise optimale des biais et de produire le meilleur niveau de preuve dans le cadre d'une évaluation comparative. La contrepartie de la rigueur de ce schéma expérimental est la réalisation d'une évaluation dans des conditions éloignées de la pratique courante et des modalités d'utilisation en vie réelle. Se pose alors la question cruciale de la validité externe de l'essai clinique, c'est à dire de la transposabilité des résultats lorsque le produit sera utilisé en vie réelle.

Quels sont les éléments qui peuvent conduire à une incertitude quant à la validité externe d'un essai clinique ?

La question de la transposabilité à la vie réelle des résultats expérimentaux se pose notamment lorsqu'il est attendu que le contexte de prise en charge influence l'effet du produit de santé. Ces éléments de prise en charge peuvent être liés aux modalités d'utilisation du produit (e.g. posologies, interactions médicamenteuses, opérateur pour le dispositif médical), qui dépendent du praticien, ou au contexte de soins dans lequel s'inscrit la prise en charge (e.g. accessibilité, organisation du parcours de soins). Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions optimales d'utilisation du produit, cette influence ne pourra pas être prise en compte dans l'évaluation.

Une seconde source d'incertitude quant à la validité externe d'un essai clinique est le profil des patients traités, et leur représentativité comparativement aux patients qui seront traités en vie réelle. En général, plus les critères de sélection d'un essai clinique sont stricts – plus la population est éloignée de celle qui sera traitée en vie réelle en termes d'âge, de comorbidité, d'observance thérapeutique, etc. –, plus l'incertitude sur la validité externe des résultats sera importante. Cette incertitude sera d'autant plus importante si la population de l'autorisation de mise sur le marché est différente de la population du remboursement.

Enfin, la question de la transposabilité se pose également lorsque l'essai clinique est international, auquel cas il existe un risque que les modalités d'utilisation, le contexte de soins, ou encore la consommation de ressources – dont l'évaluation fera l'objet de notre 2^{ème} communication – ne soient pas représentatives des pratiques françaises.

Comment utiliser les données de vie réelle pour répondre à la question de la transposabilité des résultats d'un essai clinique ?

Lorsqu'une incertitude existe quant à la validité externe d'un essai clinique, une étude sur données de vie réelle permettra d'évaluer la transposabilité en vie réelle des résultats obtenus dans un contexte expérimental. Celle-ci sera alors évaluée en termes (i) de qualité d'effet - *quels critères restent améliorés en vie réelle ? en particulier, les mesures pertinentes pour les patients sont-elles toujours améliorées ?* – et (ii) de quantité d'effet - *est-elle toujours pertinente cliniquement par rapport à celle qui a été observée dans les essais cliniques ?*

Face à l'hétérogénéité des patients traités et des pratiques de soins en vie réelle, ces questions doivent être étudiées en fonction des caractéristiques intrinsèques des patients (e.g. âge, sexe, comorbidités) et des conditions de prise en charge (e.g. taille du centre, centre de référence). Des groupes de patients d'intérêt pourront être définis *a priori*, lorsque les critères de sélections de l'essai clinique sont d'emblée trop restrictifs par rapport à la population du produit. Les patients les plus susceptibles de bénéficier de l'effet du produit, ou présentant la meilleure réponse, pourront également être identifiés *a posteriori*, grâce à des outils statistiques permettant de trouver des clusters de patients similaires pour lesquels l'effet a été optimal (e.g. Machine Learning ML, régressions).

Quelles sources de données de vie réelle pour évaluer la transposabilité des résultats d'un essai clinique ?

Les données de santé utilisées pour évaluer la transposabilité des résultats d'un essai clinique à la pratique courante sont nécessairement des données de vie réelle ; elles peuvent être primaires, i.e., collectées *ad hoc* spécifiquement pour évaluer la transposabilité, ou secondaires, i.e., déjà collectées et ré-utilisées pour évaluer la transposabilité. Le choix de la source de données se fera en fonction de la disponibilité de données permettant de mesurer les critères d'évaluation d'intérêt pour le produit de santé, et des caractéristiques des patients – avec un niveau de détail suffisant (e.g. stade de la maladie) – et du contexte de soins permettant de juger de la validité externe de l'essai clinique. Si des données secondaires sont disponibles et permettent de répondre aux besoins, leur réutilisation est préconisée ; un enrichissement de bases de données au moyen d'un couplage pourra éventuellement permettre de disposer de l'ensemble des données nécessaires (e.g. couplage SNDS et registre clinique).

Dans le cadre de la transposabilité des résultats d'un essai clinique, outre la qualité des données utilisées, la représentativité de la base de données utilisée pour la population traitée en vie réelle est un critère majeur pour le choix de la source de données. Cette représentativité devra être étudiée et discutée à la lumière de données externes.

Quelles perspectives pour optimiser la transposabilité des résultats d'un essai clinique ?

Si les évaluations en vie réelle restent indispensables pour étudier la validité externe d'un essai clinique lorsqu'il existe un doute quant à la transposabilité des résultats, des méthodes complémentaires pourraient permettre d'anticiper ou de faire des hypothèses par rapport à cette transposabilité, en amont ou en parallèle de l'essai clinique. En particulier, la modélisation prédictive permet d'extrapoler des résultats observés dans l'essai clinique à des conditions plus proches de celles attendues en vie réelle (caractéristiques de la population cible, contexte de soins). Ainsi, des modèles statistiques et des techniques d'intelligence artificielle (ML) permettent de prédire l'effet du produit de santé, qualitativement et quantitativement, en vie réelle, et à long terme.