

INTRODUCTION

- Les essais cliniques randomisés (RCT) génèrent des données limitées pour le payeur : ils sont peu généralisables dans la vie réelle (RW) et limités à des horizons à court terme.
- Pourtant, l'utilisation des données de vie réelle (RWD) est devenue essentielle dans les processus de développement et d'évaluation des médicaments, notamment grâce à l'accessibilité et à l'interopérabilité des sources de RWD.
- Des méthodes d'intégration appropriées pour combiner les données des RCT et de RW existent et sont de plus en plus acceptées par les agences de santé.
- Des modèles de maladies et de prise en charge ont été créés dans le cadre de projets pilotes ou de recherche ad hoc. Pour les rendre plus systématiques et les intégrer dans une plateforme spécifique à chaque maladie, un modèle de maladie de référence doit être développé.

OBJECTIFS

L'objectif est de développer des modèles de référence de maladie et de prise en charge, basés sur les données de RCT et RW, pour accélérer et dé-risquer le développement des médicaments.

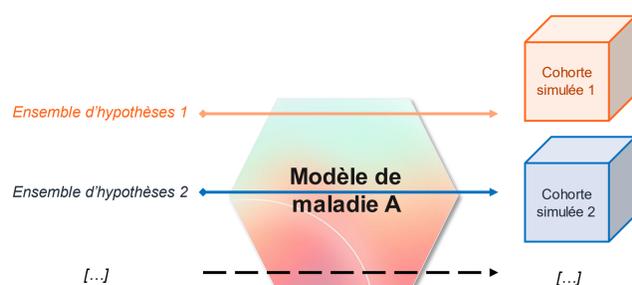
Un cadre opérationnel et un outil de simulation seront créés pour faciliter l'accès des patients à des traitements personnalisés.

MÉTHODE

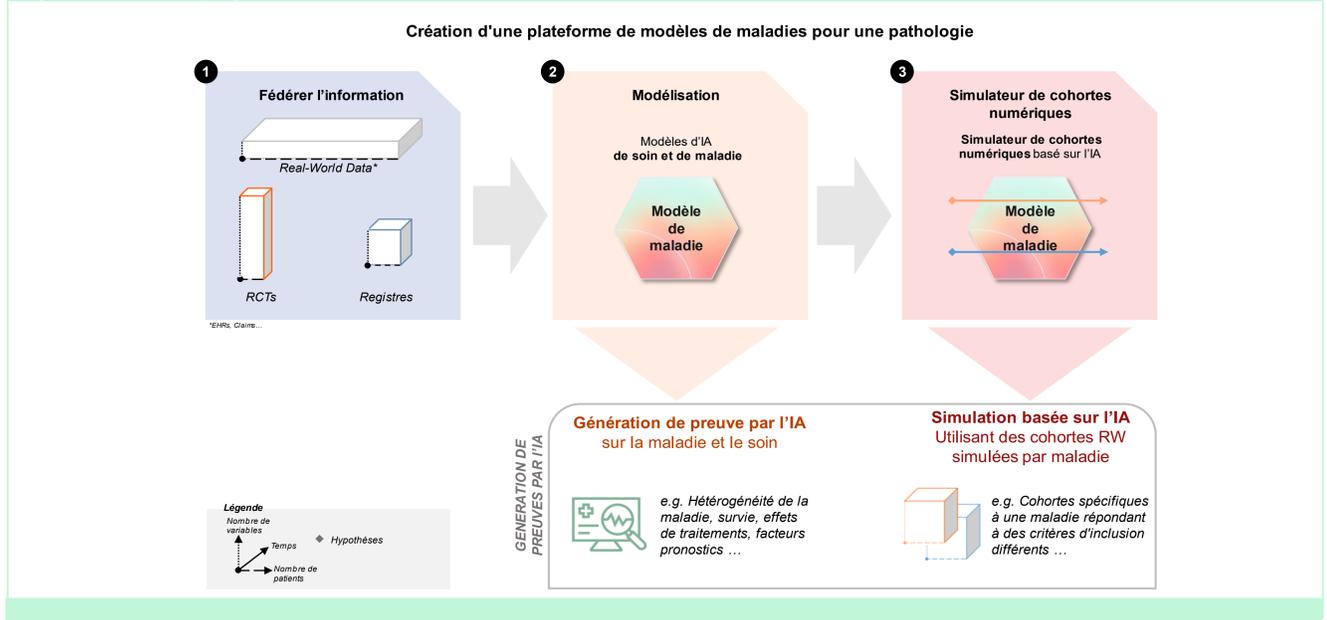
- S'appuyant à la fois sur des décennies d'expérience de modélisation de maladies et de prise en charge en RW ainsi que sur des plateformes de RWD de plus en plus accessibles, nous proposons un cadre breveté, une méthodologie et une série d'algorithmes publiés afin d'accélérer considérablement la génération de preuves.
- Nous proposons une approche méthodologique générique de modélisation et simulation de la progression de la maladie et du parcours de soins des patients en vie réelle:

- Fédérer l'information** : combiner plusieurs sources de données en utilisant, par exemple, des algorithmes d'apprentissage fédéré ou une modélisation intégrative bayésienne.
- Utiliser l'intelligence artificielle (IA) sur des informations fédérées pour créer un modèle spécifique par maladie.**
Utiliser un mélange d'algorithmes d'apprentissage automatique (ML) interprétables et de modèles statistiques avancés pour inférer sur :
 - La progression de la maladie
 - Les séquences de traitement/parcours de soins
 - Le phénotype des patients et profilage des répondeurs
- Sur la base de la modélisation de la maladie et à l'aide d'ensembles d'hypothèses, un outil numérique de simulation de cohortes permettra de créer un environnement capable de générer des cohortes simulées (Fig. 2).**

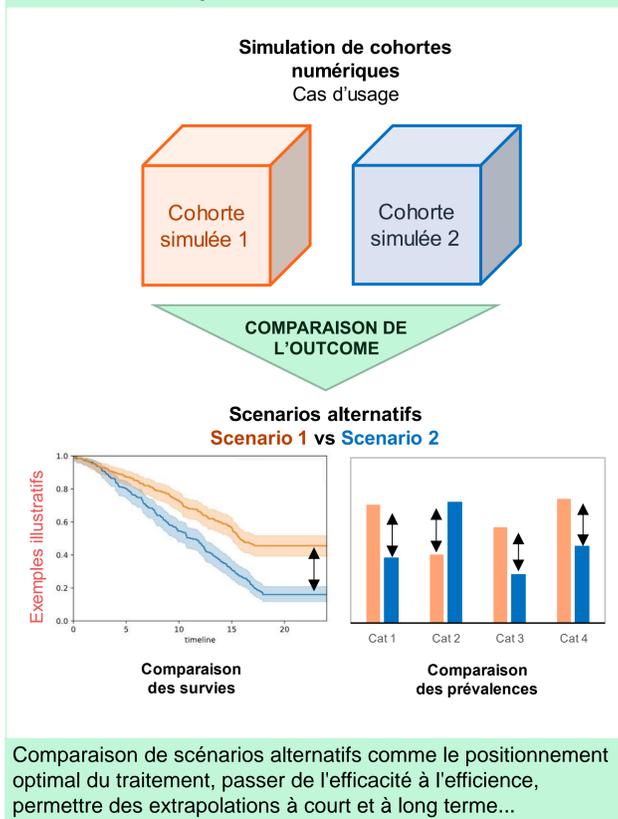
Les cohortes simulées serviront à plusieurs cas d'utilisation (Fig. 3), y compris l'utilisation de modèles statistiques intégratifs pour propager l'incertitude, relier l'efficacité à l'efficacité en vie réelle et permettre des extrapolations à court, moyen et long terme.

Figure 2: Exemple d'utilisation du simulateur de cohorte numérique

Le modèle de maladie est utilisé en fonction de différents ensembles d'hypothèses pour générer plusieurs cohortes simulées en tenant compte de ces variables d'entrée.

Figure 1: Concept général de création d'une plateforme de modèle de maladie

Le cadre proposé (Fig. 1) permet donc de développer des modules capables d'accélérer considérablement la génération d'hypothèses sur une maladie donnée à l'aide de méthodes d'IA.

Figure 3: Résultats illustratifs du simulateur de cohorte numérique

Comparaison de scénarios alternatifs comme le positionnement optimal du traitement, passer de l'efficacité à l'efficacité, permettre des extrapolations à court et à long terme...

Une approche fondée sur un consortium

- Un consortium international public-privé est créé pour chaque maladie afin de définir les priorités en matière de développement de modèles et d'approuver l'acceptabilité et la portée de la validité.
- Les premiers consortia sont en cours de constitution pour le cancer du poumon, l'asthme, la sclérose en plaques et les maladies rares.
- La propriété intellectuelle est gérée différemment selon qu'il s'agit de versions pré-concurrentielles ou de versions exclusives impliquant des données récentes issues de RCTs.

RÉSULTATS

- À ce stade, le projet pilote a franchi avec succès les obstacles techniques, réglementaires, juridiques, logistiques et culturels. Les méthodes de ML combinées à des approches bayésiennes peuvent augmenter drastiquement la probabilité de succès des essais, par exemple pour les troubles neurodégénératifs rares.
- Les évaluations préliminaires conduisent à une accélération de 5 à 10 fois du temps nécessaire à l'obtention de preuves par rapport à l'approche séquentielle traditionnelle.

DISCUSSION

- L'approche proposée s'inscrit dans la lignée et les synergies de multiples initiatives convergentes, telles que le Critical Path Institute¹ et le projet MORE-Europa² avec les HTAs et les organismes réglementaires.
- Le succès de l'approche dépend de :
 - ✓ L'accès à des RWD robustes, au niveau du patient, qui peuvent être maintenues dans le temps
 - ✓ Des processus de validation présentés de manière transparente
 - ✓ Un modèle économique durable, différenciant les versions pré-concurrentielles des versions propriétaires
 - ✓ Un niveau significatif d'approbation par les autorités de santé

L'adaptabilité à de nouvelles zones géographiques, compte tenu des données du « Standard of Care » (SoC) et des caractéristiques de la population locale de RW, devrait permettre l'élaboration de modèles de référence à utiliser, par exemple, dans les soumissions locales.

Ces outils permettront de mettre en place des soins de précision dès lors qu'ils seront utilisés par les médecins sur le lieu de soins.

CONCLUSIONS

- La création de simulateurs de patients de référence dans le domaine de la recherche médicale transformera la génération de preuves.
- Ceci est possible en fédérant de multiples sources de données RCT et RW via un mélange de ML avancé et de modélisation bayésienne.
- La gouvernance (y compris avec les propriétaires des données), la validation et la maintenance seront essentielles à son succès.

REFERENCES

- Critical path institute ; <https://c-path.org/>
- MORE Europa: More Effectively Using Registries to support Patient-centered Regulatory and HTA decision-making; <https://cordis.europa.eu/project/id/101095479/fr>

DECLARATION DE CONFLIT D'INTERET

Les auteurs de ce poster sont consultants chez Quinten Health, situé à Paris, France, une société pionnière dans la modélisation des maladies et des soins.