

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 septembre 2025
Par M. AWAD Rémi**

À quand l'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation de l'efficacité et l'efficacité des médicaments ?

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur LEMDANI Mohamed, Professeur de Biomathématiques à l'Université de Lille

Assesseur(s) :

Directeur de Thèse : Monsieur Pascal Dao Phan, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals France à Lille

Docteur DHIFLI Wajdi, Maître de conférences en Informatiques à l'Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur PAWLAK Geoffrey, Pharmacien Data Scientist

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-
FABRE	

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA

Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85

Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

Civ	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	

M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sommaire

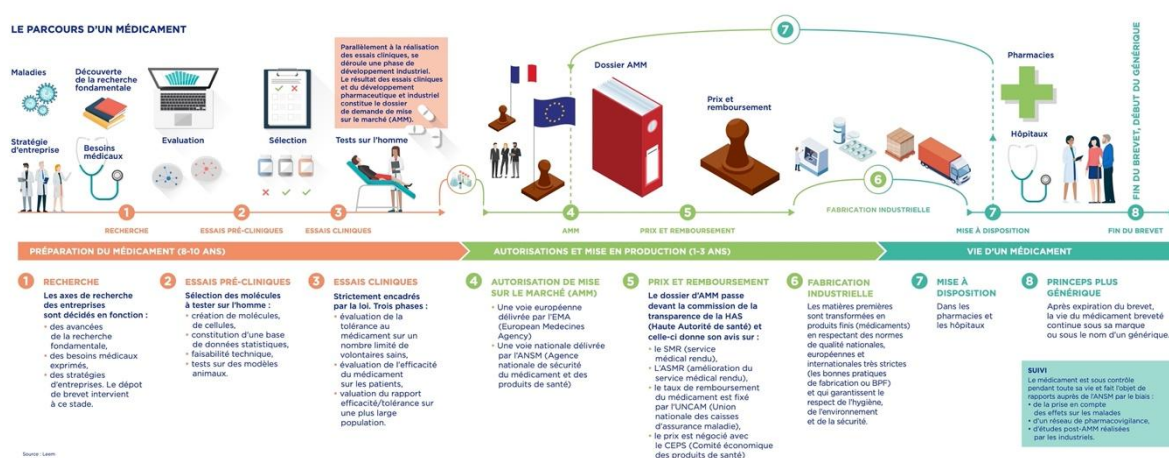
I.	<u>Introduction</u>	15
1)	<u>Contexte et problématique</u>	15
2)	<u>Objectifs de la thèse</u>	19
II.	<u>Matériel et méthode</u>	20
1)	<u>Revue de la littérature</u>	21
III.	<u>Concepts et technologies des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques</u>	22
1)	<u>Définition et historique</u>	22
2)	<u>Technologies sous-jacentes</u>	23
3)	<u>Applications et perspectives</u>	24
4)	<u>Défis et considérations éthiques</u>	25
5)	<u>Conclusion</u>	25
IV.	<u>Point de vue d'une responsable médicale dans l'industrie pharmaceutique</u>	26
1)	<u>Les défis actuels liés à l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques</u>	26
2)	<u>Limitations des approches actuelles et le cas du LEQVIO</u>	28
3)	<u>Stratégies pour favoriser l'acceptation future</u>	28
4)	<u>Avantages potentiels des cohortes synthétiques pour l'industrie pharmaceutique</u>	29
5)	<u>Perspectives et évolution des compétences</u>	30
6)	<u>Conclusion</u>	30
V.	<u>Point de vue d'un chef de projet au sein des autorités de santé</u>	31
1)	<u>Les défis liés à l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques</u>	31
2)	<u>Exigences pour l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques</u>	33
3)	<u>Les avantages potentiels, mais sous conditions</u>	34
4)	<u>Stratégies pour une intégration future réussie</u>	35

5)	<u>Conclusion</u>	36
VI.	<u>Point de vue d'un expert de l'OCDE</u>	37
1)	<u>Les défis actuels liés à l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques</u>	37
2)	<u>Les avantages potentiels des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques</u> 39	
3)	<u>Les limitations actuelles des autorités de santé dans l'évaluation de ces nouvelles méthodologies</u>	40
4)	<u>Les étapes nécessaires pour favoriser l'acceptation future de ces méthodologies</u>	41
5)	<u>Conclusion</u>	42
VII.	<u>Analyse comparative et synthèse des points de vue</u>	43
1)	<u>Convergences entre les parties prenantes</u>	43
2)	<u>Divergences de points de vue</u>	43
3)	<u>Facteurs clés d'acceptabilité</u>	44
4)	<u>Opportunités globales</u>	44
5)	<u>Défis globaux</u>	45
6)	<u>Implications pour l'avenir</u>	45
VIII.	<u>Cas de Leqvio de Novartis</u>	48
1)	<u>Étude Leqvio et Problématiques</u>	48
2)	<u>La Stratégie <i>In Silico</i> et l'Étude SIRIUS</u>	48
3)	<u>Résultats et recevabilité par les autorités de santé</u>	50
IX.	<u>Conclusion</u>	52

I. Introduction

1) Contexte et problématique

L'évaluation de l'efficacité et de l'efficience des médicaments est un processus crucial dans l'industrie pharmaceutique, permettant de garantir que les nouveaux traitements sont sûrs, efficaces et rentables avant leur mise sur le marché (1). Ce processus est long, coûteux et complexe, comportant plusieurs étapes de tests rigoureux sur des modèles animaux et humains (2,3). Le cadre réglementaire en France, dirigé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et la Haute Autorité de Santé (HAS), impose des standards stricts pour l'approbation, la tarification et le remboursement des médicaments. À la lumière des avancées technologiques, les concepts de **cohortes synthétiques** et de **jumeaux numériques** émergent comme des alternatives innovantes qui pourraient améliorer l'efficience du processus d'évaluation des médicaments. Pour comprendre ces nouvelles approches, il est essentiel de passer en revue les phases traditionnelles des essais cliniques et les procédures d'évaluation réglementaires actuelles en France (4–7).



a) Phases de Recherche Pré-Clinique

Le développement d'un médicament se déroule en plusieurs étapes, chacune visant à répondre à des questions spécifiques sur la sécurité et l'efficacité du produit.

1. Phase Préclinique

- **Objectif** : Cette phase, réalisée sur des modèles animaux, permet d'évaluer la **toxicité** et les **effets pharmacologiques** du médicament. Elle est essentielle pour déterminer si le produit est suffisamment sûr pour être testé chez l'homme (3).
- **Durée** : 3 à 6 ans (8).
- **Coût** : Environ **500 millions à 1 milliard d'euros**. Seule une petite fraction des composés testés pendant cette phase progresse vers les essais cliniques humains (2).

b) Phases de Recherche Clinique

2. Phase I : Étude de Sécurité

- **Objectif** : Évaluer la **tolérance** et la **sécurité** du médicament chez un petit groupe de volontaires sains ou légèrement malades (20 à 100 personnes). Cette phase vise à déterminer la dose maximale tolérée et les effets secondaires possibles .
- **Durée** : 1 à 2 ans.
- **Coût** : Environ **1 à 10 millions d'euros**. Elle est relativement peu coûteuse comparée aux phases suivantes, mais cruciale pour évaluer la faisabilité du produit chez l'humain.

3. Phase II : Étude d'Efficacité

- **Objectif** : Première étude d'efficacité sur un groupe plus large (100 à 300 patients). Cette phase permet également de **déterminer la posologie optimale**. Les essais en phase II incluent souvent des groupes comparatifs et des essais randomisés
- **Durée** : 2 à 3 ans.
- **Coût** : Environ **10 à 50 millions d'euros**. À cette étape, des études non comparatives ou sur plusieurs bras sont souvent réalisées pour identifier la dose la plus efficace tout en minimisant les effets indésirables.

4. Phase III : Essais Comparatifs à Grande Échelle

- **Objectif** : Confirmer **l'efficacité et la sécurité** du médicament sur un large échantillon (1 000 à 5 000 patients) avant la soumission de l'AMM. Cette phase utilise des essais contrôlés randomisés, où les patients sont assignés au hasard pour recevoir soit le médicament à l'étude, soit un placebo ou un traitement de référence.
- **Durée** : 3 à 5 ans.

- **Coût : Entre 100 millions et 500 millions d'euros.** Ces essais sont coûteux en raison du nombre élevé de participants et de la rigueur scientifique requise pour obtenir des données robustes.

5. Phase IV : Suivi Post-commercialisation

- **Objectif :** Assurer un suivi à long terme après la commercialisation **pour identifier les effets secondaires rares ou inattendus**, et **évaluer l'efficacité du médicament en conditions réelles** (9).
- **Durée :** Cette phase est continue tout au long de la durée de vie du médicament sur le marché.
- **Coût :** Variable, mais souvent de plusieurs millions d'euros par an, en fonction de la nécessité d'études supplémentaires.

c) Évaluation des Médicaments en France : Processus Réglementaire

Une fois les essais cliniques terminés, le processus d'évaluation des médicaments en France passe par plusieurs étapes réglementaires avant que le produit ne puisse être commercialisé et remboursé.

1. Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

L'**EMA** (Agence Européenne des Médicaments) joue un rôle primordial dans l'évaluation et l'autorisation des médicaments destinés au marché européen. Aujourd'hui, la majorité des demandes d'AMM passent par une **procédure centralisée** (10,11).

L'EMA, via son comité scientifique principal, le **CHMP** (Committee for Medicinal Products for Human Use), évalue les données cliniques et précliniques soumises par le laboratoire pour garantir que le médicament est sûr, efficace et de qualité. Une fois un avis favorable émis par le CHMP, la **Commission européenne** accorde l'AMM, valable dans l'ensemble des pays membres de l'Union européenne.

- **Durée :** 6 mois à 2 ans, selon la complexité du dossier et le type de procédure (standard ou accélérée pour les besoins urgents de santé publique, comme en cas de pandémie) (12).
- **Coût :** Le processus est coûteux, en raison des frais réglementaires, des études supplémentaires exigées, et des interactions avec les autorités de santé européennes.

2. Évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS)

Après l'obtention de l'AMM, le médicament doit être évalué par la **Commission de la Transparence** de la HAS pour juger de son utilité et de son impact médico-économique. Deux critères sont évalués (13,14):

- Service Médical Rendu (SMR) : L'évaluation du SMR mesure l'utilité du médicament dans la pratique médicale. Les niveaux de SMR (majeur, important, modéré, faible) déterminent le taux de remboursement par l'Assurance Maladie.
- Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) : Cette évaluation classe l'innovation apportée par le médicament par rapport aux traitements existants. Un ASMR de I indique un progrès thérapeutique majeur, tandis qu'un ASMR de V montre une absence d'amélioration.

3. Fixation du Prix et Remboursement

Une fois le SMR et l'ASMR déterminés, le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé) négocie le prix du médicament avec le laboratoire pharmaceutique. Le prix est fixé en fonction du niveau d'ASMR, du coût des alternatives et des prix pratiqués dans d'autres pays européens (15).

- Durée : La négociation prend entre 6 et 18 mois, et le médicament est ensuite inscrit sur la liste des médicaments remboursables.

4. Inscription sur la Liste des Médicaments Remboursables

Après la négociation des prix, le médicament est inscrit sur la liste des produits remboursables par l'Assurance Maladie. Le taux de remboursement varie selon le SMR et peut aller de 0 % à 100 %, selon l'importance du médicament pour la santé publique (14,15).

d) Introduction des concepts de cohortes synthétiques et de jumeaux numériques.

Définition des termes :

1. Cohortes Synthétiques

Les cohortes synthétiques se réfèrent à des ensembles de données artificielles générées par ordinateur qui imitent les caractéristiques de vraies populations ou groupes d'individus. Ces ensembles de données sont créés à partir de modèles statistiques ou d'apprentissage automatique

pour refléter les distributions, les tendances et les corrélations observées dans les données réelles. L'objectif est de produire des données qui peuvent être utilisées pour la recherche ou l'analyse sans compromettre la confidentialité ou la sécurité des données personnelles. Les cohortes synthétiques sont particulièrement utiles dans les domaines où l'accès aux données réelles est limité ou restreint, comme dans le secteur de la santé, pour la recherche clinique, ou pour tester des algorithmes dans des environnements simulés (16–18).

2. Jumeaux Numériques

Les jumeaux numériques désignent des répliques virtuelles de processus, de produits ou de services qui peuvent être utilisées pour la simulation, le suivi et l'optimisation. Ces modèles numériques sont alimentés par des données réelles et continuellement mis à jour pour refléter l'état actuel de leur homologue physique. En ingénierie et dans l'industrie manufacturière, les jumeaux numériques permettent de simuler le comportement de produits dans diverses conditions, d'identifier les problèmes potentiels avant qu'ils ne surviennent, et d'améliorer la conception et la performance. Ils facilitent également la maintenance prédictive et l'optimisation des opérations (19,20).

3. Jumeaux Numériques en Santé

Les jumeaux numériques en santé sont une application spécifique des jumeaux numériques dans le domaine de la santé et de la médecine. Ils représentent des modèles virtuels de processus biologiques ou physiologiques, d'organes, ou même de patients entiers, permettant de simuler et d'analyser le comportement et la réaction aux traitements sans risques pour les patients réels. Ces modèles sont particulièrement utiles pour la recherche médicale, la personnalisation des traitements, la prévision de l'évolution de maladies, et l'optimisation des parcours de soins. En utilisant des données issues de sources diverses (données cliniques, biométriques, génomiques, etc.), les jumeaux numériques en santé offrent une approche innovante pour améliorer les diagnostics, les traitements et la prévention des maladies (7,21–23).

2) Objectifs de la thèse

Le système actuel d'évaluation des médicaments est confronté à plusieurs défis majeurs, tels que la durée des essais cliniques, les coûts élevés, et des inégalités dans l'accès aux traitements. Dans ce contexte, des approches novatrices comme les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques offrent de nouvelles perspectives pour réduire ces contraintes tout en maintenant

des normes élevées de sécurité et d'efficacité. Ces innovations, basées sur la modélisation de populations virtuelles et la simulation de réponses thérapeutiques, pourraient révolutionner l'évaluation des médicaments en permettant une accélération des délais et une meilleure gestion des coûts.

Cependant, cette transformation soulève trois questions fondamentales auxquelles cette thèse se propose de répondre. Premièrement, qui sont les acteurs qui doivent accepter ces nouvelles méthodes ? Ces acteurs incluent les régulateurs (ANSM, HAS), les autorités de santé, ainsi que les laboratoires pharmaceutiques eux-mêmes. Quelles sont les conditions nécessaires pour que ces acteurs acceptent ces innovations ? Il est essentiel d'explorer les preuves scientifiques, les standards réglementaires, et les protocoles technologiques nécessaires pour garantir leur acceptabilité. Enfin, ces acteurs sont-ils compétents pour intégrer ces résultats ? Cette question touche à la capacité des régulateurs et des industriels à adapter leurs cadres de décision, leurs outils d'évaluation, et leurs compétences face à des technologies émergentes.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est de :

1. Évaluer le degré d'acceptation actuel des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans le processus d'évaluation des médicaments.
2. Explorer les perspectives d'acceptation future, en identifiant les obstacles et les leviers qui pourraient favoriser leur intégration à grande échelle.
3. Analyser les impacts potentiels sur l'évaluation des médicaments, tant au niveau des délais, des coûts, que de l'accessibilité aux traitements.

Cette réflexion vise à mieux comprendre comment ces innovations pourraient transformer durablement le paysage de l'évaluation des médicaments et à anticiper les défis réglementaires et éthiques associés à leur adoption.

II. Matériel et méthode

Pour répondre aux objectifs de cette thèse, une approche méthodologique combinant plusieurs techniques de recherche a été adoptée. Cette démarche multidisciplinaire vise à obtenir une

compréhension approfondie des enjeux liés à l'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation des médicaments.

1) Revue de la littérature

Une revue systématique de la littérature (SLR) a été menée afin d'évaluer l'état des connaissances actuelles sur l'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation des médicaments. L'objectif principal était d'identifier les avancées technologiques, les cadres réglementaires existants, les défis méthodologiques et éthiques, ainsi que les perspectives futures liées à ces approches innovantes.

Méthodologie :

Les bases de données **PubMed**, **ScienceDirect**, **Google Scholar** ainsi que les publications institutionnelles de l'**OCDE** ont été explorées. Une recherche avancée a été réalisée en combinant des mots-clés tels que : "*cohortes synthétiques*", "*jumeaux numériques*", "*évaluation des médicaments*", "*essais cliniques virtuels*", "*acceptabilité*", et "*innovation en santé*".

Les critères de sélection comprenaient :

- Des articles publiés entre **2010 et 2023**,
- Rédigés en **français ou en anglais**,
- Portant sur des travaux scientifiques ou réglementaires pertinents pour la problématique étudiée.

Résultats et limitations :

L'analyse de la littérature a révélé une **pauvreté relative des publications scientifiques directement dédiées à l'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation des médicaments**.

- **Manque de données spécifiques** : Si les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques sont largement discutés dans les domaines de l'intelligence artificielle, de la modélisation numérique et de la médecine prédictive, leur application spécifique dans l'évaluation clinique et l'acceptation par les autorités de santé reste peu documentée.
- **Approches fragmentées** : Les publications identifiées traitent principalement des modèles prédictifs et de l'utilisation de données synthétiques dans la recherche biomédicale, mais peu d'études abordent leur implémentation dans des essais cliniques réels ou leur acceptabilité réglementaire.
- **Absence de consensus réglementaire** : Les travaux recensés montrent que les agences réglementaires telles que la FDA et l'EMA commencent à s'intéresser à ces méthodologies, mais les cadres normatifs restent embryonnaires, ce qui contribue au faible volume de littérature académique sur ce sujet.

2) Entretiens semi-directifs

Des entretiens semi-directifs ont été menés avec des experts clés pour recueillir des perspectives variées.

- **Participants:**

- **Mme Varoqueaux** : Directrice Exécutive des Affaires Médicales dans un laboratoire pharmaceutique.
- **M. X** : Chef de projet scientifique à la Haute Autorité de Santé (HAS).
- **M. Sutherland** : Économiste de la santé à l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE).

- **Méthodologie:**

- **Guide d'entretien** : Élaboré autour des thèmes suivants : défis actuels, obstacles réglementaires, perspectives d'acceptation, impacts sur l'évaluation des médicaments.
- **Conduite des entretiens** : Réalisés en personne ou par visioconférence, enregistrés avec le consentement des participants.

- **Analyse :**

- **Transcription**: Intégrale des entretiens.
- **Analyse thématique** : Identification des points communs et des divergences dans les discours des experts

III. Concepts et technologies des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques

1) Définition et historique

a) Cohortes synthétiques

Les **cohortes synthétiques** sont des ensembles virtuels de patients créés à partir de données réelles, grâce à des techniques avancées de modélisation et de simulation informatique. Elles visent à reproduire fidèlement les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques d'une population cible, permettant ainsi de prédire les résultats des traitements médicaux et de compléter les études cliniques traditionnelles (17,24).

L'origine des cohortes synthétiques remonte aux années 1980 et 1990, avec l'émergence de l'informatique biomédicale et les premières tentatives de modélisation épidémiologique pour

comprendre la propagation des maladies infectieuses. Au début des années 2000, l'augmentation des capacités de calcul et la disponibilité croissante des données de santé électroniques ont permis aux cohortes synthétiques de gagner en importance dans la recherche biomédicale et pharmaceutique. Le développement des algorithmes d'**intelligence artificielle** (IA) et d'**apprentissage automatique** a conduit à la création de modèles plus précis et représentatifs des populations humaines.

b) Jumeaux numériques

Les **jumeaux numériques** sont des répliques virtuelles dynamiques d'entités physiques, en l'occurrence des patients individuels, créées à partir de données réelles et mises à jour en temps réel. Ce concept est né dans les années 1960 et 1970 dans les industries aéronautique et aérospatiale, où des simulations étaient utilisées pour prédire le comportement de systèmes complexes tels que les avions et les satellites.

L'application des jumeaux numériques à la médecine a émergé au début des années 2010, stimulée par les avancées en imagerie médicale, en génomique et en technologies de l'information. Le projet européen "**Virtual Physiological Human**" (VPH) est un exemple notable, visant à créer des modèles informatiques du corps humain pour améliorer la compréhension des maladies et le développement de traitements personnalisés (22).

Le développement des jumeaux numériques en santé a été accéléré par l'essor des technologies du **big data**, de l'**Internet des objets** (IoT) et de l'IA. Ces technologies permettent de collecter et d'analyser de grandes quantités de données provenant de sources variées, telles que les dossiers médicaux électroniques et les dispositifs connectés. Les jumeaux numériques offrent ainsi une représentation dynamique et personnalisée de l'état de santé d'un patient, facilitant la personnalisation des traitements et la surveillance proactive des maladies (7).

2) Technologies sous-jacentes

La création et l'utilisation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques reposent sur une combinaison de technologies avancées, permettant de simuler avec précision des populations de patients et des individus uniques, tout en maintenant un niveau élevé de rigueur scientifique.

a) Intelligence artificielle et apprentissage automatique

L'**intelligence artificielle** (IA) et l'**apprentissage automatique** sont essentiels pour traiter et analyser de vastes ensembles de données de santé. Ces technologies permettent de modéliser des relations complexes entre différentes variables cliniques, génomiques et environnementales. En utilisant des algorithmes sophistiqués, il est possible de prédire les résultats cliniques, d'identifier des sous-groupes de patients et de générer des données synthétiques réalistes tout en préservant les caractéristiques statistiques des données originales (18,24).

b) Modélisation et simulation informatique

La **modélisation informatique** et la **simulation** jouent un rôle crucial dans la représentation des systèmes biologiques et des processus physiopathologiques. Elles permettent de créer des modèles dynamiques qui intègrent des données multi-échelles, allant du niveau moléculaire au niveau organique. Ces modèles servent à simuler les effets des interventions thérapeutiques, à comprendre les mécanismes sous-jacents des maladies et à anticiper les réponses des patients aux traitements (25).

c) Analyse statistique avancée

L'**analyse statistique** est indispensable pour assurer la validité et la fiabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques. Des méthodes statistiques robustes sont utilisées pour (18,26):

- **Valider les modèles** : en évaluant leur capacité à prédire correctement les résultats cliniques.
- **Gérer les biais et les variances** : en s'assurant que les données synthétiques sont représentatives de la population réelle.
- **Effectuer des analyses prédictives** : pour identifier les facteurs de risque et les prédicteurs de réponse au traitement.

3) Applications et perspectives

Les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques offrent de nombreuses applications potentielles dans le domaine de la santé :

- **Optimisation des essais cliniques** : en réduisant le nombre de participants nécessaires et en limitant l'exposition à des traitements placebo (27,28).

- **Médecine personnalisée** : en adaptant les traitements aux caractéristiques individuelles des patients pour améliorer l'efficacité thérapeutique (29).
- **Surveillance proactive de la santé** : en détectant précocement les signes de détérioration de l'état de santé et en intervenant rapidement (30).
- **Gestion des risques médicamenteux** : en évaluant les effets indésirables potentiels avant la mise sur le marché des médicaments (31).

4) Défis et considérations éthiques

Malgré leurs avantages, l'utilisation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques soulève des défis techniques et éthiques importants :

- **Qualité des données** : nécessité de disposer de données de haute qualité pour garantir la fiabilité des modèles.
- **Confidentialité** : respect strict des réglementations en matière de protection des données personnelles, comme le RGPD.
- **Acceptation par la communauté médicale** : besoin de validation clinique et de preuves solides pour intégrer ces technologies dans la pratique courante.

5) Conclusion

Les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques représentent une avancée significative dans la recherche biomédicale et pharmaceutique. En combinant des données réelles avec des technologies de pointe en intelligence artificielle et en modélisation, ils offrent des outils puissants pour améliorer l'évaluation de l'efficacité et de l'efficacité des médicaments.

Ces approches innovantes permettent de surmonter certaines limitations des études cliniques traditionnelles, en termes de coûts, de durée et de contraintes éthiques. Elles ouvrent la voie à une médecine plus personnalisée et à une optimisation des stratégies thérapeutiques, tout en favorisant une meilleure compréhension des maladies et de leurs traitements.

La poursuite du développement de ces technologies, associée à une réflexion éthique et réglementaire, pourrait transformer radicalement le paysage de la santé, en améliorant la qualité des soins et en contribuant à une gestion plus efficace des ressources médicales.

IV. Point de vue d'une responsable médicale dans l'industrie pharmaceutique

La question de l'acceptabilité des **cohortes synthétiques** et des **jumeaux numériques** dans l'évaluation de l'efficacité et de l'efficacité des médicaments suscite un intérêt croissant au sein de l'industrie pharmaceutique. Pour approfondir ce sujet, un entretien a été réalisé avec **Mme Varoqueaux**, Directrice Exécutive des Affaires Médicales dans un laboratoire pharmaceutique de premier plan. Son expertise offre un éclairage précieux sur les défis actuels, les opportunités potentielles et les perspectives d'intégration de ces nouvelles méthodologies dans le développement pharmaceutique.

1) Les défis actuels liés à l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques

a) Une acceptation encore limitée

Selon Mme Varoqueaux, l'acceptation généralisée des cohortes synthétiques et, a fortiori, des jumeaux numériques est encore limitée au sein de l'industrie pharmaceutique. Elle souligne que si les **bras contrôles externes** ou **bras synthétiques** commencent à être mieux compris et utilisés, les jumeaux numériques restent « peu exploré » pour lequel il existe moins d'expertise. Cette différence s'explique par le fait que les usages et les attentes concernant les bras synthétiques sont plus clairs, tandis que les jumeaux numériques représentent une approche plus novatrice et moins mature.

b) Nécessité de guidances claires des agences réglementaires

Un obstacle majeur à l'adoption des cohortes synthétiques réside dans l'absence de **guidances claires** de la part des agences d'enregistrement. Mme Varoqueaux insiste sur le fait que « **pour que ça marche, il faut des guidances claires des agences, c'est-à-dire sur la méthodologie qu'ils attendent, sur le type de bases de données qu'ils attendent. Sans ça, les industriels ne peuvent pas avancer** ». Elle souligne que ce cadre doit être **co-construit** entre les industriels et les autorités de santé.

Actuellement, des avancées sont notées avec la publication de **drafts de guidances** par la FDA et l'EMA, qui orientent déjà les pratiques. En France, la **Haute Autorité de Santé (HAS)** s'est également positionnée, fournissant un cadre précis, notamment pour le remboursement. Le prérequis pour l'acceptation par la HAS est que « **tout ce qui est bras contrôle externe doit être prédéfini au démarrage du protocole** », ce qui implique une planification rigoureuse dès le début des essais cliniques.

c) Exigences méthodologiques et planification préalable

Mme Varoqueaux souligne l'importance de définir **clairement la base de données** à utiliser et de préciser la **méthodologie** ainsi que le **plan statistique** dès le démarrage du protocole. Elle explique que ces exigences sont « **du bon sens** » pour réduire les biais associés à l'utilisation des données de vie réelle. Les autorités de santé attendent des industriels qu'ils:

- Sélectionnent des **bases de données appropriées**, en s'assurant de leur qualité, de leur exhaustivité et de leur pertinence pour la pathologie étudiée.
- Établissent un **protocole détaillé** qui décrit comment les données seront utilisées pour créer le bras contrôle externe, y compris les critères d'inclusion et d'exclusion, les variables d'ajustement et les méthodes statistiques employées.
- Précisent les **analyses statistiques** prévues, en justifiant les choix méthodologiques et en évaluant les risques de biais et de confusion.

Cependant, elle note que peu d'industriels ont encore franchi le pas de déposer un protocole utilisant un bras de contrôle externe prédéfini, en raison des défis méthodologiques et réglementaires. La crainte de voir leur dossier rejeté ou de rencontrer des obstacles lors du processus d'approbation freine l'adoption de ces approches.

d) Disponibilité et qualité des données

Un autre défi majeur est lié à la **disponibilité des bases de données** adaptées pour une pathologie donnée, avec une **temporalité nécessaire**. Mme Varoqueaux mentionne que « **il faut qu'il y ait une temporalité minimum** ». Cela signifie que les bases de données doivent être régulièrement mises à jour pour refléter les pratiques cliniques actuelles et inclure des données récentes. Les bases de données doivent également être suffisamment **granulaires** pour permettre des appariements précis entre les patients réels et les patients virtuels. Les **entrepôts de données de santé** sont identifiés comme des **facteurs clés de succès** pour disposer de bases de données certifiées et actualisées. Ces entrepôts, centralisent des données de santé provenant de sources multiples et facilitent l'accès à des données de qualité pour la recherche.

Mme Varoqueaux souligne que l'utilisation efficace des cohortes synthétiques dépend de la capacité à « **matcher chaque patient inclus dans le bras réel avec ceux du bras synthétique** ». Cela nécessite des bases de données riches en informations cliniques, démographiques et

biologiques, ainsi que des techniques statistiques avancées pour ajuster les différences entre les populations.

2) Limitations des approches actuelles et le cas du LEQVIO

Interrogée sur le cas du **LEQVIO**, un médicament évalué sur la base d'une étude *in silico*, Mme Varoqueaux note que cette situation illustre les défis actuels. Elle considère que partir « **d'emblée sur une approche *in silico* [est] quand même ambitieux** » et « **un peu risqué de la part de Novartis** ». Elle souligne que dans le domaine cardiovasculaire, « **il y a aucune raison de ne pas pouvoir mener un essai de ce nom** », suggérant que des essais cliniques traditionnels sont réalisables.

Mme Varoqueaux insiste sur l'importance d'adopter des **approches pas à pas** pour que « **tout le monde progresse ensemble** ». La première étape serait de « **faire accepter les bras synthétiques bien construits** » avant de passer à des méthodes plus modélisées comme les études *in silico*.

3) Stratégies pour favoriser l'acceptation future

a) Approches combinées et validation parallèle

Pour **rassurer les autorités de santé**, Mme Varoqueaux suggère que, pour le moment, l'utilisation de **trois bras** dans les essais cliniques pourrait être nécessaire :

- Un **bras de randomisation traditionnel**, avec des patients recevant le traitement standard.
- Un **bras expérimental**, avec des patients recevant le nouveau traitement.
- Un **bras contrôle externe**, basé sur des données de vie réelle.

Cette approche permettrait de:

- **Tester le bras contrôle externe** en le comparant au bras contrôle réel.
- **Vérifier la cohérence des données** obtenues avec celles du bras contrôle traditionnel.
- **Démontrer la validité** de l'utilisation des cohortes synthétiques dans le contexte étudié.

Elle affirme que :

« **Tant qu'on n'arrivera pas tous collectivement à démontrer ça, on ne rassurera pas nos autorités de santé.** »

Cette stratégie nécessite des investissements supplémentaires en termes de temps et de ressources, mais elle peut faciliter l'acceptation des cohortes synthétiques à long terme.

b) Essais émulsés et qualification des données

Une autre stratégie proposée est l'utilisation des **essais émulsés**. Cette approche consiste à reproduire, à partir de données de vie réelle qualifiées, les résultats d'un essai clinique déjà conduit. Mme Varoqueaux explique :

« Les essais émulsés, c'est en fait à partir d'un essai qui a déjà été conduit, on essaie, à partir de données de vie réelle qu'on a choisies et qualifiées, de reproduire les résultats de l'essai. »

Cette méthode contribue à **rassurer collectivement** sur la validité des approches utilisant des données de vie réelle. Elle permet également aux industriels de se convaincre de la robustesse méthodologique de ces approches.

c) Avancées technologiques et structuration des données

Mme Varoqueaux souligne que des **verrous technologiques** ont été levés, notamment en ce qui concerne l'utilisation de **données non structurées** comme les textes libres. Elle estime que la **structuration des données de santé** va progresser rapidement, améliorant la granularité des données disponibles et permettant le développement de nouvelles méthodologies. Elle déclare :

« Maintenant, on a levé ce verrou technologique et je pense que ça va avancer vite dans la structuration des données de santé. »

Elle mentionne également l'initiative **DARWIN** (Data Analysis and Real World Interrogation Network) de l'EMA, qui vise à créer une grande base de données de vie réelle européenne pour soutenir l'évaluation des médicaments.

4. Avantages potentiels des cohortes synthétiques pour l'industrie pharmaceutique

a) Considérations éthiques et bénéfice pour les patients

Mme Varoqueaux identifie des avantages éthiques significatifs à l'utilisation des cohortes synthétiques. Elle explique que, lorsqu'il existe de fortes probabilités que le bras expérimental soit supérieur au bras standard, il est souhaitable de **« minimiser au maximum l'exposition de patients au bras non innovant »**. Les méthodologies hybrides, combinant des patients réels

et des données de vie réelle, permettent de réduire le nombre de patients exposés à des traitements potentiellement moins efficaces.

Elle ajoute que pour les patients, c'est « **donner le plus de chances d'accéder à l'innovation plus rapidement** », ce qui est particulièrement important dans des domaines comme l'oncologie.

b) Accélération du développement et réduction des coûts

Pour les industriels, l'utilisation des cohortes synthétiques permet d'« **aller plus vite** », en incluant moins de patients réels dans les essais cliniques. Cela se traduit par une **accélération du développement des médicaments** et une réduction des coûts associés. Mme Varoqueaux souligne que cette approche « **permet une accélération et un gain de coût** », contribuant à une meilleure efficience du système de santé.

5. Perspectives et évolution des compétences

a) Optimisme pour les progrès futurs

Mme Varoqueaux exprime son optimisme quant aux progrès attendus dans les prochaines années. Elle estime que « **dans 5 ans, on aura fait des pas de géant** », notamment grâce aux investissements dans les entrepôts de données de santé et aux initiatives telles que le **plan France 2030**. Ces efforts devraient améliorer la disponibilité et la qualité des données, facilitant l'adoption des cohortes synthétiques.

b) Évolution des compétences au sein des autorités de santé

Interrogée sur la capacité des autorités de santé à évaluer ces nouvelles technologies, Mme Varoqueaux observe que la HAS « **recrute des profils data scientists et IA** », indiquant une volonté de développer des compétences internes sur ces sujets. Elle suggère que cette évolution est nécessaire pour faciliter l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques à l'avenir.

6. Conclusion

L'entretien avec Mme Varoqueaux met en évidence les **défis actuels** et les **opportunités potentielles** liées à l'utilisation des cohortes synthétiques dans l'industrie pharmaceutique. Si des obstacles méthodologiques, réglementaires et technologiques subsistent, une approche progressive et collaborative entre les industriels et les autorités de santé pourrait permettre de les surmonter.

Les avantages éthiques, économiques et stratégiques identifiés suggèrent que les cohortes synthétiques pourraient jouer un rôle clé dans l'**accélération de l'innovation pharmaceutique** et l'amélioration de l'efficacité du système de santé. En investissant dans la qualification des données, le développement de méthodologies robustes et l'évolution des compétences, l'industrie pharmaceutique et les autorités de santé peuvent ensemble favoriser l'acceptation et l'intégration de ces nouvelles approches, au bénéfice des patients et de la santé publique.

V. Point de vue d'un chef de projet au sein des autorités de santé

Dans un entretien approfondi avec **M. X**, chef de projet scientifique à la **Haute Autorité de Santé (HAS)**, la question de l'acceptation des **cohortes synthétiques** et des **jumeaux numériques** dans l'évaluation de l'efficacité des médicaments a été longuement discutée. **M. X** a souligné que ces nouvelles méthodologies représentent des innovations prometteuses susceptibles de transformer le paysage de l'évaluation médicale, mais qu'elles nécessitent encore des validations rigoureuses pour garantir leur conformité aux principes d'évaluation actuels et assurer la sécurité des patients.

1) Les défis liés à l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques

a) Une prudence méthodologique nécessaire

M. X a insisté sur l'importance de la prudence dans l'intégration de ces nouvelles méthodes au sein des processus d'évaluation réglementaires. Il explique :

"Notre doctrine repose sur des bases scientifiques solides, avec une valorisation des essais cliniques randomisés contrôlés (ECR), qui sont toujours considérés comme le gold standard. Nous ne pouvons pas compromettre la sécurité des patients en adoptant précipitamment des approches virtuelles sans preuve de leur fiabilité."

Il a souligné que les ECR restent la référence incontestable pour démontrer l'efficacité et la sécurité des médicaments, grâce à leur capacité à minimiser les biais et à établir des relations de causalité. L'introduction de méthodologies telles que les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques doit donc être soigneusement évaluée pour s'assurer qu'elles offrent un niveau de preuve équivalent.

M. X a également mentionné que la prudence méthodologique est essentielle pour maintenir la confiance du public et des professionnels de santé dans le système d'évaluation des médicaments.

b) Problèmes de qualité et de fiabilité des données

Il a ensuite souligné les problèmes liés aux biais potentiels et à la qualité des **données de vie réelle**, souvent hétérogènes et difficilement standardisables :

"Les données réelles doivent être représentatives et fiables pour que les cohortes synthétiques puissent être envisagées comme substituts aux ECR. La transparence est primordiale, notamment sur la manière dont les données sont collectées, validées et ajustées pour éviter les biais."

M. X a expliqué que les données de vie réelle peuvent souffrir de plusieurs limitations :

- **Biais de sélection** : Les patients inclus dans les bases de données ne représentent pas toujours la population générale, ce qui peut affecter la transposabilité des résultats.
- **Qualité des données** : Les informations peuvent être incomplètes, incorrectes ou manquantes, ce qui compromet la fiabilité des analyses.
- **Hétérogénéité des sources** : Les données proviennent de différentes sources (hôpitaux, cabinets privés, bases administratives) avec des formats et des standards variables, rendant difficile leur harmonisation.

Il a insisté sur le fait que ces défis nécessitent des méthodes statistiques sophistiquées pour ajuster les biais et que, malgré cela, il peut subsister des facteurs de confusion non mesurés.

c) Absence de cadre réglementaire clair

Concernant les obstacles réglementaires, **M. X** a expliqué :

"Pour le moment, il n'y a pas de directives spécifiques qui encadrent l'usage de ces méthodes dans notre évaluation. Cela freine l'adoption de ces innovations. Nous travaillons à développer des lignes directrices, mais cela prendra du temps. L'EMA et la FDA réfléchissent également à ces questions, mais rien n'est encore acté."

Il a souligné que l'absence de cadre réglementaire clair crée de l'incertitude pour les industriels et les autorités de santé, rendant difficile l'intégration de ces méthodologies dans les processus d'évaluation existants. **M. X** a mentionné que des discussions sont en cours au niveau national et international pour élaborer des guidances, mais que cela nécessite une réflexion approfondie et une harmonisation entre les différentes agences.

2) Exigences pour l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques

a) Validation scientifique rigoureuse

Les autorités de santé, comme le rappelle **M. X**, insistent sur la nécessité d'une **validation externe** des modèles avant de pouvoir les intégrer pleinement dans le processus d'évaluation :

"Nous ne pouvons accepter ces méthodes qu'une fois qu'elles auront été rigoureusement validées par rapport aux données cliniques traditionnelles. La comparaison avec des cohortes réelles est essentielle pour prouver leur validité scientifique."

Il a détaillé les étapes nécessaires pour cette validation :

- **Études de validation** : Conduire des études comparatives où les résultats des cohortes synthétiques sont confrontés à ceux obtenus par des ECR.
- **Reproductibilité** : S'assurer que les méthodes peuvent être reproduites par d'autres équipes avec des résultats cohérents.
- **Publication et revue par les pairs** : Diffuser les résultats dans la communauté scientifique pour un examen critique.

M. X a souligné que sans cette validation rigoureuse, il serait prématuré d'intégrer ces méthodes dans les décisions réglementaires.

b) Planification rigoureuse et protocole prédéfini

Il a insisté sur l'importance de bien encadrer l'utilisation de ces cohortes dès le début des études :

"Il est impératif que les protocoles mentionnent clairement l'utilisation de ces méthodologies dès la conception de l'étude. La base de données doit être bien justifiée et transparente pour garantir une évaluation rigoureuse."

Cela implique :

- **Définition a priori** : Les critères de sélection des données, les méthodes d'appariement et les analyses statistiques doivent être définis avant le début de l'étude pour éviter tout biais lié à une sélection a posteriori.

- **Justification des sources de données** : Expliquer pourquoi les bases de données choisies sont appropriées pour la question de recherche.
- **Transparence méthodologique** : Fournir une description détaillée des méthodes utilisées, y compris les algorithmes et les outils statistiques.

Cette planification permet non seulement de renforcer la confiance dans les résultats, mais aussi de faciliter l'évaluation par les autorités de santé.

c) **Respect des normes éthiques et réglementaires**

Il a également rappelé que le respect des normes éthiques est incontournable, notamment avec le **Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)** et les recommandations de la **Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)** :

"La protection des données est cruciale. Tout manquement à cet égard pourrait non seulement entraîner des sanctions, mais aussi éroder la confiance dans ces nouvelles approches."

M. X a souligné :

- **Consentement des patients** : Dans la mesure du possible, le consentement éclairé des patients doit être obtenu pour l'utilisation de leurs données.
- **Anonymisation** : Les données doivent être anonymisées de manière irréversible pour protéger la vie privée des patients.
- **Transparence envers le public** : Informer clairement le public sur l'utilisation de ces données et les finalités poursuivies.

Il a mentionné que le non-respect de ces normes peut avoir des conséquences juridiques et éthiques graves, compromettant l'acceptation de ces méthodologies.

3) **Les avantages potentiels, mais sous conditions**

a) **Réduction de l'exposition des patients aux traitements inefficaces**

M. X a reconnu que les cohortes synthétiques pourraient avoir des avantages dans des contextes spécifiques :

"Dans les cas où un traitement prometteur est en jeu, ces approches pourraient permettre d'éviter d'exposer les patients à des traitements standards moins efficaces. Cela serait

particulièrement pertinent dans des domaines comme les maladies rares ou les situations d'urgence sanitaire."

Il a expliqué que dans certaines maladies rares, le recrutement de patients pour des ECR est difficile, et les cohortes synthétiques peuvent fournir des données précieuses. De même, en cas de pandémie, ces approches pourraient accélérer l'évaluation de nouveaux traitements.

b) Accélération des essais cliniques

Il a également mentionné la possibilité d'accélérer les essais cliniques, tout en insistant sur la nécessité de maintenir la rigueur scientifique :

"Nous sommes conscients de l'intérêt d'accélérer le développement de nouveaux médicaments. Cependant, la rapidité ne doit pas compromettre la qualité de l'évaluation scientifique. Les patients doivent pouvoir bénéficier de traitements efficaces et sûrs."

Les avantages potentiels incluent :

- **Réduction du temps de développement** : En utilisant des données existantes, le temps nécessaire pour obtenir des résultats peut être raccourci.
- **Efficience économique** : Diminution des coûts associés aux essais cliniques traditionnels.
- **Accès plus rapide aux innovations** : Les patients peuvent bénéficier plus rapidement de nouvelles thérapies.

Cependant, M. X a averti que ces bénéfices ne doivent pas conduire à une moindre exigence en matière de preuves scientifiques.

4) Stratégies pour une intégration future réussie

a) Collaboration entre toutes les parties prenantes

Les autorités de santé encouragent une collaboration étroite entre les différents acteurs du secteur :

"L'acceptation des cohortes synthétiques dépendra de la collaboration entre les régulateurs, les industriels, les chercheurs et les professionnels de santé. Il est essentiel de co-construire ces méthodologies pour qu'elles répondent aux exigences scientifiques et réglementaires."

M. X a suggéré plusieurs actions pour favoriser cette collaboration :

- **Création de consortiums** : Regrouper les acteurs pour partager les connaissances et les ressources.
- **Ateliers et conférences** : Organiser des événements pour discuter des défis et des solutions potentielles.
- **Partage des données** : Encourager une plus grande transparence et accessibilité des données pour faciliter la validation des méthodes.

b) Développement de compétences internes

Les autorités de santé, en particulier la **HAS**, investissent dans le développement des compétences en **data science**, **statistiques avancées** et **intelligence artificielle** afin de mieux appréhender ces nouvelles méthodes :

"Nous devons recruter et former des experts capables de comprendre et d'évaluer ces approches. Sans cela, il sera difficile de garantir une intégration adéquate de ces technologies dans nos processus d'évaluation."

M. X a mentionné que cela inclut :

- **Formation continue** : Mettre en place des programmes de formation pour le personnel actuel.
- **Recrutement ciblé** : Attirer des professionnels ayant une expertise spécifique dans les domaines pertinents.
- **Collaboration académique** : Travailler avec des universités et des centres de recherche pour bénéficier des dernières avancées scientifiques.

Il a souligné que ces investissements sont essentiels pour que les autorités de santé puissent suivre le rythme de l'innovation technologique.

5) Conclusion

M. X a conclu l'entretien en soulignant que, bien que les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques aient un potentiel certain pour améliorer l'évaluation des médicaments, leur acceptation nécessite encore beaucoup de travail et de prudence :

"Nous restons ouverts aux innovations, mais celles-ci doivent être bien encadrées et validées. La sécurité des patients reste notre priorité absolue. Nous devons nous assurer que

l'introduction de ces nouvelles méthodes ne compromet pas la qualité des soins et la confiance dans le système de santé."

Il a réaffirmé que l'adoption de ces méthodologies doit se faire de manière progressive, en s'appuyant sur des preuves scientifiques solides et en respectant les normes éthiques et réglementaires. **M. X** a également exprimé son optimisme quant à la possibilité d'intégrer ces innovations dans le futur, grâce à une collaboration étroite entre tous les acteurs impliqués.

VI. Point de vue d'un expert de l'OCDE

La question de l'acceptabilité des **cohortes synthétiques** et des **jumeaux numériques** dans l'évaluation de l'efficacité et de l'efficacité des médicaments est au cœur des réflexions actuelles en matière de santé publique et de recherche pharmaceutique. Cette problématique, à la fois innovante et complexe, interpelle de multiples disciplines, dont la médecine, la pharmacie, l'économie de la santé, l'informatique et les sciences des données. Afin d'éclairer ce sujet, nous avons mené un entretien approfondi avec M. Sutherland, économiste de la santé à l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE), qui nous a fait part de sa vision experte sur les défis, les avantages potentiels et les perspectives d'intégration de ces nouvelles méthodologies.

1) Les défis actuels liés à l'acceptation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques

a) Une acceptation encore éloignée

Selon M. Sutherland, **l'acceptation généralisée des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques est encore lointaine**. Il souligne que cette réalité est due à plusieurs obstacles majeurs qui entravent leur adoption dans les processus d'évaluation des médicaments.

b) La nécessité d'une transition réussie des données du monde réel vers les données synthétiques

Le premier défi identifié concerne la **transition des données du monde réel (Real World Data/Evidence, RWD/E) vers les données synthétiques**. M. Sutherland insiste sur le fait que « **pour envisager l'utilisation des données synthétiques, il est impératif que les RWD/E soient d'abord pleinement acceptées et valorisées** ». Or, l'intégration des RWD/E dans les pratiques actuelles demeure limitée, en raison de préoccupations liées à leur qualité, leur fiabilité et leur représentativité.

Cette transition est d'autant plus complexe que les questions de **représentativité** et de **transposabilité** des données synthétiques se posent avec acuité. M. Sutherland explique : « **Dans un contexte où la population est homogène, comme sur une île isolée avec des caractéristiques identiques, la mise en place de ces méthodologies serait plus simple. Cependant, dans des pays plus vastes et hétérogènes comme la France, les États-Unis ou le Canada, la diversité démographique complique considérablement la représentativité des cohortes synthétiques** ». Cette hétérogénéité pose des défis en termes de validité externe des résultats obtenus à partir de ces données.

c) Les enjeux de sécurité des données et de confidentialité

Un autre obstacle majeur concerne la **sécurité des données** et la **confidentialité**. La création de jumeaux numériques fiables nécessite l'accès à des bases de données massives contenant des informations sensibles sur les patients. M. Sutherland souligne que « **ces données sont par définition extrêmement sensibles et font l'objet de réglementations strictes** ». Malgré les processus de pseudonymisation, « **il existe un risque, bien que très faible, de ré-identifier les patients** », ce qui soulève des questions éthiques et légales importantes.

Il ajoute : « **Pour que cette transition soit possible, il est indispensable de mettre en place un cadre réglementaire et légal spécifique qui encadre l'accès et la manipulation de ces données** ». Cependant, il reconnaît que « **le cadre légal actuel constitue un frein difficile à surmonter** », ce qui ralentit considérablement le développement et l'adoption de ces nouvelles approches.

d) La complexité technique et la multidisciplinarité requise

La conception et la mise en œuvre de jumeaux numériques exigent une **modélisation détaillée de toutes les interactions biologiques, pharmacologiques et environnementales**. M. Sutherland note que « **l'interaction entre le jumeau numérique et le médicament est, paradoxalement, la partie la plus simple du processus** ». Le véritable défi réside dans la construction d'un modèle exhaustif et fiable.

Il souligne également la nécessité de compétences pluridisciplinaires : « **Ces modèles complexes requièrent une expertise en médecine, pharmacie, informatique, sciences des données, mathématiques et modélisation. À ce jour, il est rare de trouver des équipes ou des individus possédant une maîtrise approfondie dans tous ces domaines** ». Cette

multidisciplinarité est essentielle pour garantir la qualité et la fiabilité des modèles, mais représente un obstacle en termes de ressources humaines et de formation.

e) La validation externe et la confiance dans les modèles

La **validation externe** des modèles de jumeaux numériques est un aspect crucial pour leur acceptation. M. Sutherland propose que « **des essais cliniques parallèles soient menés conjointement avec ces nouvelles méthodes, afin de démontrer que les résultats obtenus sont proches ou similaires à la réalité clinique** ». Cette démarche permettrait de renforcer la confiance des autorités de santé et de la communauté scientifique dans la fiabilité de ces modèles.

2) Les avantages potentiels des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques

Malgré les défis identifiés, M. Sutherland est convaincu que les **avantages potentiels** des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques sont tels qu'ils justifient les efforts pour surmonter les obstacles.

a) Une réponse aux enjeux éthiques des essais cliniques traditionnels

L'un des principaux bénéfices réside dans la **résolution de dilemmes éthiques** associés aux essais cliniques traditionnels. M. Sutherland illustre cet aspect en déclarant :

« **Imaginons le développement d'un médicament pour un cancer très agressif sans aucun traitement disponible actuellement. La méthodologie classique impose la constitution de deux bras : un recevant le traitement et l'autre un placebo. Cela pose un problème éthique majeur, car les patients du bras placebo sont condamnés à une issue fatale sans bénéficier d'aucune alternative thérapeutique. Les cohortes synthétiques permettraient d'éviter de 'sacrifier' ces patients en comparant l'efficacité du nouveau médicament à une cohorte virtuelle** ».

Ainsi, l'utilisation de ces méthodologies pourrait améliorer l'**équité** et le **respect de l'éthique** dans les essais cliniques, en offrant à tous les patients l'accès à des traitements potentiellement bénéfiques.

b) L'accélération de l'innovation pharmaceutique

Les jumeaux numériques pourraient également **accélérer considérablement le processus d'innovation** dans l'industrie pharmaceutique. Selon M. Sutherland :

« Grâce à ces méthodes, les laboratoires pharmaceutiques pourraient simuler simultanément des centaines d'essais cliniques, identifiant rapidement les molécules les plus prometteuses sans supporter les coûts et les délais associés aux essais traditionnels ».

Cette capacité à tester rapidement et à moindre coût de nombreuses hypothèses thérapeutiques pourrait conduire à une augmentation significative du nombre de nouveaux médicaments disponibles sur le marché, au bénéfice des patients.

c) Une amélioration de la comparabilité des données et de l'analyse des résultats

Un autre avantage réside dans la comparabilité accrue des résultats obtenus. En effet, les jumeaux numériques permettent de simuler les mêmes patients dans différents scénarios thérapeutiques, ce qui réduit les variables confondantes et augmente la précision des analyses. M. Sutherland explique :

« En disposant de données sur le même jumeau numérique, à la fois dans le bras placebo et dans le bras recevant le nouveau traitement, l'analyse des résultats devient beaucoup plus rigoureuse et fiable ».

d) Un impact économique positif et une meilleure accessibilité aux médicaments

Sur le plan économique, l'utilisation des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques pourrait réduire significativement les coûts de développement des médicaments. M. Sutherland souligne :

« Actuellement, les laboratoires pharmaceutiques justifient en partie le prix élevé des médicaments par le fait qu'ils disposent de 20 ans de brevet, mais que le processus de développement en consomme environ la moitié. Avec ces nouvelles méthodes, le développement serait accéléré, permettant aux entreprises de profiter pleinement de la durée de leur brevet et, par conséquent, de réduire le prix des médicaments ».

Cette diminution des coûts pourrait se traduire par une amélioration de l'accessibilité des traitements pour les patients, en particulier pour les populations les plus vulnérables, renforçant ainsi l'équité en santé.

3) Les limitations actuelles des autorités de santé dans l'évaluation de ces nouvelles méthodologies

Interrogé sur la capacité des autorités de santé françaises, telles que la Haute Autorité de Santé (HAS), à évaluer ces modèles innovants, M. Sutherland exprime des réserves :

« Les autorités de santé ont pour mission première d'assurer la sécurité des patients. Elles sont naturellement prudentes face à des méthodologies non éprouvées qui pourraient comporter des risques. Elles peuvent encourager l'innovation, mais ne peuvent pas prendre le risque de compromettre la santé publique en adoptant des approches insuffisamment validées ».

Il ajoute :

« Même si les modèles sont bien construits et expliqués, il est probable qu'elles considèrent qu'ils restent des simulations qui pourraient ne pas être entièrement représentatives de la réalité clinique ».

Cette attitude prudente, bien que compréhensible, peut freiner l'adoption de méthodologies innovantes susceptibles d'apporter des bénéfices significatifs.

4) Les étapes nécessaires pour favoriser l'acceptation future de ces méthodologies

a) Sensibilisation et communication auprès des parties prenantes

Pour M. Sutherland, il est essentiel de « **sensibiliser toutes les parties prenantes aux objectifs et aux avantages potentiels de ces nouvelles méthodologies** ». Cela implique une communication transparente et pédagogique auprès des autorités de santé, des professionnels, des patients et du grand public.

b) Réorienter le débat sur les risques et les bénéfices

Il propose de **changer de perspective** en posant la question :

« **Quels sont les risques et les conséquences de ne pas utiliser ces méthodes ?** ».

Selon lui, « **l'inaction peut entraîner la perte de vies et d'opportunités pour améliorer les soins** ». En mettant en lumière les coûts associés au maintien des pratiques actuelles, il devient possible de valoriser les bénéfices potentiels des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques.

c) Développement d'un cadre réglementaire et légal adapté

La mise en place d'un **cadre réglementaire spécifique** est indispensable pour encadrer l'utilisation des données sensibles tout en permettant l'innovation. M. Sutherland insiste sur la nécessité de « **surmonter les obstacles légaux actuels en adaptant les réglementations pour**

protéger la confidentialité des patients tout en facilitant l'accès aux données nécessaires ».

d) Promotion de la multidisciplinarité et de la formation spécialisée

Pour relever le défi de la complexité technique, il est crucial de **former des équipes pluridisciplinaires**. Cela implique de développer des programmes de formation spécifiques pour combler les lacunes en compétences et encourager la collaboration entre les différentes disciplines concernées.

e) Leadership international et rôle des pays innovants

Enfin, M. Sutherland estime que « **l'impulsion pourrait venir de pays plus enclins à l'innovation, comme les États-Unis** ». Il explique :

« Les États-Unis sont plus focalisés sur l'innovation que sur la protection, contrairement à l'Europe et particulièrement à la France. Si ces méthodologies sont adoptées avec succès ailleurs, cela pourrait encourager leur acceptation à l'échelle internationale ».

5) Conclusion

L'entretien avec M. Sutherland met en évidence les **défis significatifs** liés à l'intégration des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation des médicaments. Néanmoins, les **avantages potentiels** en termes d'éthique, d'efficacité, d'innovation et d'économie sont considérables.

Pour réaliser cette vision, il est nécessaire de **poursuivre le dialogue** entre les experts, les autorités de santé et la société civile, de **développer un cadre réglementaire adapté** et de **promouvoir la formation multidisciplinaire**. En adoptant une approche proactive et collaborative, il est possible de transformer ces défis en opportunités et d'entrer dans « **une nouvelle ère de la santé où l'innovation technologique est mise au service du bien-être de tous** », selon les mots de M. Sutherland.

Il appartient désormais à l'ensemble des acteurs du domaine de la santé de **travailler conjointement** pour surmonter les obstacles actuels et exploiter pleinement le potentiel des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques, au bénéfice des patients et de la santé publique mondiale.

VII. Analyse comparative et synthèse des points de vue

1) Convergences entre les parties prenantes

Les trois acteurs interrogés, issues de sphères différentes, s'accordent sur le caractère très prometteur des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques, susceptibles de transformer le développement pharmaceutique. Ils soulignent également qu'une **validation scientifique rigoureuse** est indispensable pour garantir la fiabilité des résultats et la sécurité des patients. Par ailleurs, l'ensemble des parties prenantes insiste sur l'importance d'une **collaboration intersectorielle** étroite entre industrie, agences réglementaires, chercheurs, cliniciens et patients pour surmonter les obstacles à l'adoption de ces approches. Enfin, chacun reconnaît les **bénéfices éthiques et cliniques** offerts par ces innovations, notamment la réduction de l'exposition des patients à des traitements possiblement inefficaces ou à des placebos, l'accélération de l'accès aux nouvelles thérapies et l'amélioration de la personnalisation des soins.

2) Divergences de points de vue

Malgré ces points communs, des **divergences notables** apparaissent dans les avis exprimés par les trois personnes interrogées, issues de secteurs différents.

Premièrement, leur **degré d'enthousiasme** vis-à-vis de ces innovations diffère sensiblement. Ainsi, **la représentante de l'industrie pharmaceutique se montre particulièrement optimiste**, anticipant une adoption rapide de ces technologies grâce aux investissements actuels et aux progrès technologiques. A l'inverse, **l'expert interrogé au sein des autorités de santé** adopte une **posture nettement plus prudente**, insistant sur les risques potentiels associés à ces méthodes innovantes et sur la nécessité absolue d'une validation méthodologique rigoureuse afin de préserver la confiance des patients et du public. De son côté, **l'expert de l'OCDE** reconnaît pleinement les obstacles importants, notamment réglementaires et techniques, tout en soulignant l'urgence de les dépasser, compte tenu des bénéfices potentiels majeurs attendus en termes de santé publique.

Deuxièmement, leur **vision concernant le cadre réglementaire** à mettre en place diffère également. Tandis que les intervenants issus de l'industrie et de l'OCDE plaident pour une élaboration rapide de directives claires et adaptées afin de faciliter l'adoption de ces méthodes, le représentant des autorités de santé rappelle que l'élaboration d'un référentiel précis constitue un travail complexe, nécessitant temps et rigueur méthodologique.

Enfin, leur **approche relative à la validation scientifique** de ces innovations diverge aussi. La représentante industrielle se dit prête à **adopter des approches progressives**, comme le recours à des bras témoins virtuels ou des essais cliniques « émulés », en complément aux approches traditionnelles. À l'inverse, l'expert des autorités sanitaires interrogé **reste attaché aux essais cliniques randomisés contrôlés comme référence absolue**, exprimant des réserves quant à leur substitution par des simulations numériques. L'expert de l'OCDE, quant à lui, attire l'attention sur le risque de ne pas adopter ces innovations, estimant que renoncer à

expérimenter ces nouvelles méthodologies pourrait représenter des opportunités manquées significatives en matière de progrès médical, d'efficacité économique et de santé publique.

3) Facteurs clés d'acceptabilité

Plusieurs éléments **favorisent l'acceptabilité** de ces nouvelles approches. Les progrès rapides de la science des données, de l'intelligence artificielle et de la modélisation numérique offrent un socle technologique de plus en plus solide, améliorant la fiabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques. S'y ajoute un contexte éthique et sociétal favorable : la volonté de minimiser l'exposition de patients à des traitements inefficaces ou à un placebo – notamment dans les maladies graves – pousse à rechercher des alternatives plus morales aux essais cliniques traditionnels. En outre, du point de vue industriel, la nécessité d'innover pour **accélérer le développement des médicaments**, en réduire les coûts et optimiser la durée d'exploitation des brevets incite fortement à explorer ces méthodes. Parallèlement, les autorités réglementaires commencent à montrer des signes d'ouverture – à l'image des premières réflexions menées par la FDA et l'EMA – ce qui suggère qu'un cadre évolutif pourrait progressivement émerger pour intégrer les données de vie réelle et les cohortes virtuelles dans l'évaluation des traitements.

Cependant, malgré ces atouts, des **freins persistent** et expliquent les réticences actuelles. La qualité et l'homogénéité des données de vie réelle disponibles ne sont pas toujours garanties, la méthodologie reste complexe à maîtriser et requiert des compétences pluridisciplinaires encore rares, et l'absence d'un cadre réglementaire clair entretient une certaine incertitude. En outre, des préoccupations éthiques subsistent quant à la protection des données personnelles (conformité au RGPD) et à l'acceptation par la communauté médicale de l'utilisation de patients virtuels en lieu et place de patients réels dans les évaluations cliniques.

4) Opportunités globales

En dépit des défis, les opportunités offertes par ces approches sont considérables. D'une part, les cohortes virtuelles promettent d'**accélérer le déroulement des essais cliniques** en réduisant le nombre de patients nécessaires dans les bras de contrôle, ce qui se traduirait par une mise sur le marché plus rapide des traitements innovants. Ce gain de temps, conjugué à l'exploitation de données existantes, entraînerait une diminution significative des **coûts de développement**. En optimisant ainsi les délais et les ressources, l'industrie pharmaceutique pourrait exploiter plus efficacement la durée de vie des brevets, ce qui favoriserait l'investissement en R&D et pourrait à terme se traduire par un **accès plus abordable aux médicaments** pour les patients.

D'autre part, ces méthodologies ouvrent la voie à une **médecine plus personnalisée**. Grâce aux jumeaux numériques, il devient envisageable de simuler la réponse individuelle d'un patient à un traitement, permettant d'adapter au mieux la thérapie pour en maximiser l'efficacité tout en minimisant les effets indésirables. La possibilité d'expérimenter virtuellement divers scénarios thérapeutiques sur des modèles simulés peut également améliorer la robustesse des évaluations en réduisant les facteurs de confusion et en facilitant la

comparaison de différentes stratégies. Enfin, en rendant l'exploration de nouvelles hypothèses thérapeutiques plus rapide et moins coûteuse, ces outils renforcent la **recherche translationnelle** en accélérant le passage des découvertes fondamentales aux applications cliniques.

5) Défis globaux

Néanmoins, plusieurs **défis globaux** devront être relevés pour permettre l'implémentation à grande échelle de ces innovations. Un premier enjeu concerne la **gestion des données massives hétérogènes**. La diversité des sources (dossiers médicaux, registres, bases de données médico-administratives, etc.) et la multiplicité des formats rendent la collecte, l'intégration et la standardisation des données très complexes. Assurer une qualité optimale des données de vie réelle nécessite d'importants efforts de gouvernance (nettoyage, harmonisation) et des infrastructures technologiques robustes pour stocker et traiter des volumes considérables de façon sécurisée. La protection de la **confidentialité** est également cruciale : il convient de garantir une anonymisation rigoureuse des informations patients et de prévenir tout risque de ré-identification, afin de respecter le RGPD et de maintenir la confiance du public.

Un second défi, d'ordre **éthique et sociétal**, touche au consentement des patients et à l'acceptation par la communauté. Obtenir un consentement éclairé pour l'utilisation des données de santé – en particulier de manière rétrospective – s'avère souvent délicat. Il est indispensable de faire preuve de **transparence** sur l'utilisation qui est faite des données et sur les objectifs poursuivis, afin de ne pas entamer la confiance des patients vis-à-vis de la recherche médicale. Par ailleurs, le recours à des patients virtuels en lieu et place de participants humains soulève des questions quant à la **validité** et à l'acceptabilité de ces résultats par la communauté médicale. Ces considérations imposent de trouver un équilibre entre l'innovation méthodologique et le respect des principes fondamentaux de l'éthique et de la déontologie médicales.

6) Implications pour l'avenir

Au regard de l'ensemble de ces convergences, divergences, opportunités et défis, plusieurs conditions apparaissent déterminantes pour favoriser l'acceptation et l'intégration pérenne des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation des médicaments. En premier lieu, l'élaboration de **cadres réglementaires spécifiques**, comportant des lignes directrices claires et des standards méthodologiques adaptés, est indispensable pour encadrer ces approches tout en garantissant la sécurité des patients. Il faudra également **renforcer les compétences** disponibles en investissant dans la formation multidisciplinaire et en recrutant des experts capables de maîtriser ces outils, tant au sein de l'industrie pharmaceutique que des agences d'évaluation.

Par ailleurs, la **collaboration intersectorielle** devra être intensifiée : un dialogue continu entre industriels, autorités de santé, chercheurs, cliniciens et représentants des patients est essentiel afin de co-construire des méthodes d'évaluation consensuelles. De plus, une vaste **sensibilisation** aux enjeux, aux risques et aux bénéfices de ces innovations devra être menée auprès de l'ensemble des parties prenantes, dans un souci de transparence, pour instaurer un

climat de confiance. Il convient aussi d'adopter une **approche progressive et responsable** de l'innovation, en multipliant les études pilotes et les validations partielles, de sorte à démontrer la valeur ajoutée de ces méthodologies sans compromettre l'exigence de sécurité. Enfin, un effort d'**harmonisation internationale**, soutenu notamment par des instances comme l'OCDE, permettrait de partager les bonnes pratiques et d'aligner les réglementations entre juridictions, facilitant ainsi une adoption cohérente à l'échelle mondiale.

En définitive, si l'ensemble de ces conditions sont réunies, l'intégration des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques a le potentiel d'inaugurer une **nouvelle ère de la recherche clinique**. L'efficacité, l'éthique et l'innovation pourraient ainsi converger pour améliorer significativement l'évaluation des traitements et, plus largement, la santé publique.

Tableau : Synthèse comparative des points de vue des parties prenantes

Thématique	Témoignage issu de l'industrie pharmaceutique	Témoignage issu des autorités de santé	Témoignage issu de l'OCDE
Vision de l'innovation	Optimisme et enthousiasme : perçoit ces approches comme des innovations transformantes à adopter rapidement.	Prudence de mise : reconnaissent l'intérêt innovant mais exigent des preuves tangibles avant de les intégrer.	Perspective positive nuancée : souligne le potentiel pour la santé publique tout en notant les obstacles à surmonter.
Cadre réglementaire	Demande urgente de directives claires et d'un cadre adapté pour encadrer ces nouvelles méthodes.	Pas de référentiel spécifique à ce jour ; élaboration de lignes directrices en cours mais nécessitant du temps et de la rigueur.	Préconise l'établissement de normes et d'un cadre international harmonisé pour faciliter l'adoption.
Validation scientifique	Accent sur la validation rigoureuse, avec ouverture à des approches progressives (bras externes virtuels) pour en démontrer la fiabilité.	Exigence de preuves scientifiques solides via des méthodologies éprouvées (les essais cliniques randomisés restant la référence).	Convergence sur la nécessité de validations robustes ; alerte sur le risque de freiner l'innovation en cas d'attentisme excessif malgré des résultats prometteurs.

Thématique	Témoignage issu de l'industrie pharmaceutique	Témoignage issu des autorités de santé	Témoignage issu de l'OCDE
Acceptabilité éthique	Mise en avant du bénéfice éthique : moins de patients exposés à des traitements inefficaces/placebo, accès plus rapide aux nouvelles thérapies.	Priorité à la protection des patients et des données personnelles : respect du consentement éclairé et des réglementations (RGPD) indispensable.	Souligne l'intérêt éthique global (éviter de « sacrifier » des patients dans les essais) tout en insistant sur la transparence et la confidentialité des données.
Obstacles principaux	Cadre réglementaire flou ; données réelles hétérogènes et parfois peu fiables ; réticence initiale de certains régulateurs.	Qualité et validité des données non garanties ; manque d'outils et de compétences internes pour évaluer ces méthodes ; incertitudes sur la sécurité et l'efficacité.	Enjeux techniques et méthodologiques (gestion des big data complexe) ; barrières réglementaires actuelles ; nécessité de concilier innovation et sûreté des patients.
Leviers d'acceptation	Réalisation d'études pilotes concluantes ; partage des données et collaboration précoce avec les autorités ; communication des bénéfices aux décideurs et au public.	Développement de guides officiels et de cadres d'évaluation adaptés ; lancement d'expérimentations encadrées ; montée en compétence des évaluateurs internes.	Coordination internationale (partage de bonnes pratiques, standards communs) ; promotion d'un dialogue multi-acteurs ; soutien aux pays pionniers pour démontrer la faisabilité.

VIII. Cas de Leqvio de Novartis

1) Étude Leqvio et Problématiques

Le développement de **Leqvio** (inclisiran), un traitement conçu par **Novartis** pour réduire le cholestérol LDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire ou de dyslipidémie mixte, s'est heurté à plusieurs obstacles au cours des essais cliniques traditionnels. Le mécanisme d'action du médicament cible l'ARNm de la PCSK9, une protéine clé dans la régulation du LDL-C dans le foie, permettant ainsi une réduction durable du cholestérol (32).

Cependant, lors des essais de phase III, **ORION-4** et **VICTORION-2P**, Novartis a fait face à des **limitations importantes** (33,34):

- **Collecte de données sur les événements à long terme** : Les essais traditionnels avaient du mal à fournir suffisamment de données fiables concernant la réduction des événements cardiovasculaires majeurs (MACE), tels que l'infarctus du myocarde, l'AVC ischémique ou le décès cardiovasculaire. En raison de la nature rare de ces événements, il était difficile d'obtenir des résultats statistiquement significatifs sans une **large population et un suivi prolongé**.
- **Difficulté de recrutement** : Les critères stricts des essais cliniques compliquaient le recrutement d'un nombre suffisant de participants, surtout pour les sous-groupes spécifiques, limitant ainsi la **puissance statistique** des résultats sur la réduction des événements cardiovasculaires dans certaines populations.

2) La Stratégie *In Silico* et l'Étude SIRIUS

Pour répondre à ces challenges, **Novartis** a lancé une étude *in silico* innovante appelée **SIRIUS**, développée en collaboration avec **Novadiscovery**. Cette stratégie visait à combler les lacunes des essais cliniques traditionnels en utilisant des modèles mécanistiques pour simuler les effets à long terme d'inclisiran sur des patients virtuels (35–37).

Objectifs de l'Étude SIRIUS

L'objectif de l'étude SIRIUS était de **prédire l'efficacité à long terme de Leqvio** sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) dans une population virtuelle. Cette simulation a été mise en place pour répondre aux attentes des régulateurs en matière de données sur la **morbi-mortalité cardiovasculaire**, dans l'attente des résultats complets des essais cliniques ORION-4 et VICTORION-2P.

L'étude avait pour but de mesurer l'effet de Leqvio sur deux critères principaux :

1. Le critère composite **3P-MACE** (définissant les événements cardiovasculaires majeurs) : comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'AVC ischémique non fatal.
2. La **mortalité cardiovasculaire** seule, comme indicateur des effets à long terme sur les patients à haut risque.

Méthodologie de l'Étude SIRIUS

L'étude SIRIUS a utilisé deux types de **modèles mathématiques** pour prédire l'impact de Leqvio (35,36,38):

1. **Modèles mécanistiques** : Ces modèles étaient basés sur la physiopathologie de l'athérosclérose et incluaient plusieurs paramètres biologiques décrivant l'évolution des plaques d'athérome au fil du temps. À l'aide d'équations différentielles, le modèle a simulé des processus comme la rupture de plaques, les changements de composition lipidique et la survenue d'événements cliniques (infarctus, AVC).

Ce modèle a permis d'évaluer la cinétique des réactions biochimiques impliquées dans l'homéostasie des lipoprotéines, en prenant en compte des facteurs de risque cliniques comme l'âge, le sexe, le poids, le diabète, etc. Cette approche mécanistique a permis de simuler plusieurs scénarios thérapeutiques pour comparer les effets d'inclisiran à ceux des traitements standards (statines, ézétimibe, évolocumab).

2. **Modèle phénoménologique/statistique** : Ce modèle, basé sur des analyses antérieures, notamment les données de l'essai **FOURIER**, a permis de prédire le risque de décès cardiovasculaire à partir des événements cliniques simulés (IDM et AVC fatals). Il s'agissait d'un **modèle de Cox** avec une fonction de survie exponentielle pour évaluer le risque constant sur une période de 5 ans.

L'étude a ainsi modélisé les effets de Leqvio sur plus de **204 691 patients virtuels**, simulant une population ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires. Les résultats ont prédit une **réduction de 25 % du risque de MACE** pour les patients traités par inclisiran, comparé à ceux recevant un placebo en traitement de fond.

3) Résultats et recevabilité par les autorités de santé

Résultats et Recevabilité de l'Étude SIRIUS par les Autorités de Santé

L'étude **SIRIUS** de Novartis a été soumise à la **HAS** (Haute Autorité de Santé) en complément des essais cliniques traditionnels pour évaluer l'efficacité de **Leqvio** (inclisiran) dans la réduction des événements cardiovasculaires majeurs (MACE). Cette étude *in silico* marque une première dans l'évaluation des médicaments par la Commission de Transparence (CT), et a soulevé des débats concernant la **validité** et la **recevabilité** des données issues de simulations numériques dans le processus de prise de décision.

a) Nature des Résultats : Données Exploratoires

Les résultats de l'étude **SIRIUS** sont clairement décrits par la **HAS** comme étant de **nature exploratoire**, basés sur des données simulées qui modélisent la dynamique de la maladie et les effets du traitement. Contrairement aux essais cliniques traditionnels, ces résultats sont issus de modèles mathématiques complexes reposant sur des **hypothèses** déterministes et phénoménologiques. La construction de ces modèles, bien qu'elle soit rigoureuse, reste fondée sur une représentation hypothétique de la réalité. Ainsi, la **prédiction des effets cliniques** repose sur la calibration et la robustesse des modèles utilisés, mais **ne permet pas de valider les effets non observés** ou potentiellement délétères du traitement (39) .

Le manque de validation par des **données cliniques observées** a conduit les membres de la CT à considérer ces résultats avec **prudence**, en raison de l'incertitude inhérente à ce type de simulation. Les membres ont souligné qu'en l'absence de **données vérifiables**, les conclusions de cette étude ne peuvent être utilisées comme preuve de l'efficacité de Leqvio, mais plutôt comme une base pour **générer des hypothèses** à vérifier ultérieurement dans des essais cliniques de phase III en cours, tels que **ORION-4** et **VICTORION-2P**, dont les résultats sont attendus pour 2026-2027.

b) Réactions et Critiques des Experts de la HAS

L'évaluation de l'étude **SIRIUS** par la **Commission de Transparence (CT)**, dirigée par le Pr **Pierre Cochat**, a soulevé des critiques importantes, notamment de la part du Pr **Sylvie Chevret**, experte en méthodologie et biostatistiques. Ces critiques ont essentiellement porté sur la **validité scientifique**, la **méthodologie** utilisée, et la **transparence** des résultats.

Analyse critique de Sylvie Chevret

Mme Chevret a longuement expliqué les **limites méthodologiques** de l'étude *in silico*, en soulignant que ce type de modèle, bien qu'innovant, repose sur des **hypothèses non testées** qui introduisent des **incertitudes importantes** :

- **Nature exploratoire des données** : Elle a insisté sur le fait que les données générées par une simulation *in silico* ne peuvent pas être assimilées à des données cliniques observées. « Ce ne sont pas des données observées. Ce sont des données simulées sur la base d'hypothèses qui ne peuvent pas être vérifiées ». Cette distinction est essentielle, car les modèles *in silico* ne peuvent pas prédire des effets non observés dans des essais réels, et leur capacité à évaluer des risques rares ou des effets secondaires est limitée (39).
- **Complexité du modèle mécanistique** : Mme Chevret a souligné que le **modèle mécanistique** utilisé dans l'étude SIRIUS, conçu pour simuler la progression des plaques athéromateuses et leurs effets sur les événements cardiovasculaires, reposait sur des équations différentielles complexes. Chaque paramètre du modèle devait être fixé sur la base de données antérieures, et tout changement dans ces paramètres influençait directement les résultats finaux. Elle a expliqué que « la probabilité d'observer un événement dépend des paramètres que vous mettez dans le modèle. En fonction de ce que vous fixez, cela peut changer les résultats ». En d'autres termes, le modèle est aussi bon que les hypothèses qui le sous-tendent, et si ces hypothèses ne sont pas robustes, les résultats sont incertains (39).
- **Problèmes de calibration et extrapolation** : L'un des points majeurs soulevés concernait la **calibration du modèle statistique**. Le modèle de prédiction du risque utilisé dans SIRIUS était calibré sur des données de survie à 20 mois, mais a été extrapolé à **5 ans** pour les besoins de l'étude. Mme Chevret a exprimé des doutes quant à la validité de cette extrapolation, soulignant que cela impliquait de supposer que le **risque reste constant** sur la période étudiée, une hypothèse qu'elle jugeait non vérifiée. « Ils font l'hypothèse que le risque est constant sur 5 ans, ce qui est loin d'être certain » (39).
- **Critique de l'accès restreint aux données** : Un autre aspect soulevé par Mme Chevret concerne la **transparence** des résultats. Elle a critiqué le fait que l'accès aux données de l'étude SIRIUS ait été restreint. Les membres de la CT n'ont pas pu télécharger ou imprimer les documents pour une analyse approfondie, ce qui a limité leur capacité à

examiner rigoureusement l'étude. « L'accès aux données était tellement limité que cela rendait l'évaluation extrêmement difficile » (39).

Réaction de Pierre Cochat

Le Pr **Pierre Cochat**, président de la CT, a confirmé que l'étude SIRIUS, bien qu'innovante, n'apportait pas de **preuve solide** sur l'efficacité de Leqvio. Il a également mis en garde contre l'interprétation des résultats *in silico* comme étant équivalents à des données cliniques observées, insistant sur le fait qu'il s'agissait d'une première expérience pour la commission : « Nous sommes bien d'accord que l'étude *in silico* n'apporte pas de preuves d'efficacité, et il faut attendre les résultats des essais cliniques »

c) Conclusion de la HAS

La HAS (Haute Autorité de Santé) a rendu un avis détaillé sur l'étude SIRIUS et l'évaluation de Leqvio (inclisiran). Bien que cette étude *in silico* représente une avancée méthodologique, plusieurs points ont été soulevés :

- **Nature exploratoire des données** : Les résultats issus de l'étude SIRIUS sont basés sur des simulations numériques et ne peuvent remplacer les données issues d'essais cliniques traditionnels. Ils sont considérés comme hypothétiques et non validés cliniquement.
- **Nécessité des essais cliniques** : La HAS a insisté sur l'attente des résultats des études ORION-4 et VICTORION-2P, prévues pour 2026-2027, pour confirmer les hypothèses et valider l'efficacité de Leqvio sur les événements cardiovasculaires majeurs (MACE).
- **SMR insuffisant** : En l'état actuel des connaissances, le Service Médical Rendu (SMR) de Leqvio a été jugé insuffisant, limitant son acceptabilité dans le cadre des recommandations de prise en charge (39,40).
- **Approche prudente des autorités** : Bien que l'innovation apportée par l'étude *in silico* soit saluée, la HAS rappelle l'importance de preuves cliniques solides pour garantir l'efficacité et la sécurité des traitements.

IX. Conclusion

L'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation de l'efficacité et de l'efficience des médicaments représente un enjeu majeur pour l'avenir de la recherche clinique et de la médecine personnalisée. Cette thèse a exploré les perspectives et les défis liés à l'intégration de ces approches innovantes, en s'appuyant sur des entretiens approfondis avec des acteurs clés de l'industrie pharmaceutique, des autorités de santé et des experts internationaux.

Les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques offrent un potentiel significatif pour améliorer l'efficacité des essais cliniques, réduire les coûts de développement des médicaments et accélérer l'accès des patients à des thérapies innovantes. Ils permettent notamment de surmonter certaines limitations des essais cliniques traditionnels, telles que la difficulté de recruter un nombre suffisant de participants ou les contraintes éthiques liées à l'exposition de patients à des traitements potentiellement moins efficaces.

Cependant, l'acceptation de ces méthodologies est freinée par plusieurs obstacles majeurs. Les défis techniques liés à la qualité et à la fiabilité des données de vie réelle, la complexité méthodologique de la modélisation des patients virtuels, ainsi que l'absence de cadres réglementaires clairs constituent des barrières significatives. De plus, les préoccupations éthiques concernant la confidentialité des données et la nécessité d'une validation scientifique rigoureuse sont des points cruciaux soulevés par les autorités de santé.

Les entretiens menés avec les représentants de l'industrie pharmaceutique révèlent un optimisme prudent quant à l'adoption future de ces approches, soulignant la nécessité de collaborations étroites avec les autorités réglementaires pour co-construire des standards méthodologiques robustes. Du côté des autorités de santé, une prudence méthodologique est observée, avec une insistance sur la nécessité de garantir la sécurité des patients et la fiabilité des résultats avant d'intégrer pleinement ces innovations dans les processus d'évaluation.

L'analyse comparative des différents points de vue met en évidence plusieurs conditions essentielles pour favoriser l'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques :

1. **Élaboration de cadres réglementaires adaptés** : Développer des directives claires et des standards méthodologiques pour encadrer l'utilisation de ces approches tout en assurant la sécurité des patients.
2. **Renforcement des compétences et de la formation** : Investir dans la formation multidisciplinaire et le recrutement de profils spécialisés pour maîtriser les aspects techniques et méthodologiques.
3. **Promotion de la collaboration intersectorielle** : Encourager le dialogue et la coopération entre les industriels, les autorités de santé, les chercheurs et les patients pour co-construire des solutions adaptées.

4. **Innovation responsable et progressive** : Avancer de manière prudente, en menant des études de validation et en mettant la sécurité et le bien-être des patients au premier plan.

L'étude du cas de Leqvio de Novartis illustre les défis actuels liés à l'acceptation de ces méthodologies. Malgré l'innovation apportée par l'étude *in silico* SIRIUS, les autorités de santé ont exprimé des réserves quant à la validité scientifique et à la fiabilité des résultats, soulignant la nécessité d'attendre les données cliniques issues des essais traditionnels.

En conclusion, l'intégration des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation des médicaments nécessite de relever des défis complexes sur les plans méthodologique, réglementaire et éthique. Une approche collaborative, soutenue par une volonté commune d'innovation au service de la santé publique, est indispensable pour réaliser le plein potentiel de ces méthodologies. En surmontant les obstacles actuels, il est possible d'entrer dans une nouvelle ère médicale où l'efficacité, l'éthique et l'innovation se conjuguent pour améliorer la santé publique mondiale.

Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/en/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante
2. Sertkaya A, Beleche T, Jessup A, Sommers BD. Costs of Drug Development and Research and Development Intensity in the US, 2000-2018. JAMA Netw Open. 28 juin 2024;7(6):e2415445.
3. David S, Kim PY. Drug Trials. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546595/>
4. ANSM [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Nos missions - Encadrer les essais cliniques. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques?utm_source=chatgpt.com
5. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. [cité 22 sept 2025]. La fixation des prix et du taux de remboursement. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
6. Thorlund K, Dron L, Park JJH, Mills EJ. Synthetic and External Controls in Clinical Trials – A Primer for Researchers. Clin Epidemiol. 8 mai 2020;12:457-67.
7. Katsoulakis E, Wang Q, Wu H, Shahriyari L, Fletcher R, Liu J, et al. Digital twins for health: a scoping review. NPJ Digit Med. 22 mars 2024;7:77.
8. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [cité 22 sept 2025]. The Drug Development Process. Disponible sur: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/drug-development-process>
9. Post-authorisation safety studies (PASS) | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2015 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/post-authorisation-safety-studies-pass>
10. How EMA evaluates medicines for human use | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines-human-use>
11. Authorisation of medicines | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>

12. The evaluation of medicines, step-by-step | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2019 [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/evaluation-medicines-step-step>
13. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Commission de la transparence (CT). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence-ct
14. Remboursement des médicaments et tiers payant [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>
15. Article L162-16-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000051285116?utm_source=chatgpt.com
16. [Données synthétiques] - Et l'Homme créa les données à son image 2/2 | Linc [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: https://linc.cnil.fr/donnees-synthetiques-et-lhomme-crea-les-donnees-son-image-22?utm_source=chatgpt.com
17. Walonoski J, Kramer M, Nichols J, Quina A, Moesel C, Hall D, et al. Synthea: An approach, method, and software mechanism for generating synthetic patients and the synthetic electronic health care record. *J Am Med Inform Assoc.* 1 mars 2018;25(3):230-8.
18. Kaabachi B, Despraz J, Meurers T, Otte K, Halilovic M, Kulynych B, et al. A scoping review of privacy and utility metrics in medical synthetic data. *Npj Digit Med.* 27 janv 2025;8(1):60.
19. ISO [Internet]. [cité 22 sept 2025]. ISO 23247-1:2021. Disponible sur: <https://www.iso.org/standard/75066.html>
20. Attaran M, Celik BG. Digital Twin: Benefits, use cases, challenges, and opportunities. *Decis Anal J.* 1 mars 2023;6:100165.
21. Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, Roderio C, Loncaric F, Feng Y, et al. The « Digital Twin » to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J.* 21 déc 2020;41(48):4556-64.
22. Viceconti M, Clapworthy G, Van Sint Jan S. The Virtual Physiological Human - a European initiative for in silico human modelling -. *J Physiol Sci JPS.* déc 2008;58(7):441-6.
23. European Virtual Human Twin [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.edith-csa.eu/>
24. Kühnel L, Schneider J, Perrar I, Adams T, Moazemi S, Prasser F, et al. Synthetic data generation for a longitudinal cohort study – evaluation, method

- extension and reproduction of published data analysis results. *Sci Rep.* 22 juin 2024;14(1):14412.
25. Shepard T, Scott G, Cole S, Nordmark A, Bouzom F. Physiologically Based Models in Regulatory Submissions: Output From the ABPI/MHRA Forum on Physiologically Based Modeling and Simulation. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* avr 2015;4(4):221-5.
 26. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Calster BV, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ.* 16 avr 2024;385:e078378.
 27. Pappalardo F, Russo G, Tshinanu FM, Viceconti M. In silico clinical trials: concepts and early adoptions. *Brief Bioinform.* 27 sept 2019;20(5):1699-708.
 28. Pammi M, Shah PS, Yang LK, Hagan J, Aghaeepour N, Neu J. Digital twins, synthetic patient data, and in-silico trials: can they empower paediatric clinical trials? *Lancet Digit Health.* mai 2025;7(5):100851.
 29. Papachristou K, Katsakiori PF, Papadimitroulas P, Strigari L, Kagadis GC. Digital Twins' Advancements and Applications in Healthcare, Towards Precision Medicine. *J Pers Med.* 11 nov 2024;14(11):1101.
 30. Kabir MR, Shishir FS, Shomaji S, Ray S. Digital twins in healthcare IoT: A systematic review. *High-Confid Comput.* 1 sept 2025;5(3):100340.
 31. Ringeval M, Sosso FAE, Cousineau M, Paré G. Advancing Health Care With Digital Twins: Meta-Review of Applications and Implementation Challenges. *J Med Internet Res.* 19 févr 2025;27(1):e69544.
 32. Novartis [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Novartis receives EU approval for Leqvio®* (inclisiran), a first-in-class siRNA to lower cholesterol with two doses a year**. Disponible sur: <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-eu-approval-leqvio-inclisiran-first-class-sirna-lower-cholesterol-two-doses-year>
 33. Harbi MH. Current usage of inclisiran for cardiovascular diseases: overview of current clinical trials. *Front Pharmacol.* 14 févr 2025;16:1449712.
 34. Novartis Pharmaceuticals. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial, Assessing the Impact of Inclisiran on Major Adverse Cardiovascular Events in Participants With Established Cardiovascular Disease (VICTORION-2 PREVENT) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2025 sept [cité 23 sept 2025]. Report No.: NCT05030428. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05030428>
 35. Angoulvant D, Granjeon-Noriot S, Amarenco P, Bastien A, Bechet E, Boccara F, et al. In-silico trial emulation to predict the cardiovascular protection of new lipid-lowering drugs: an illustration through the design of the SIRIUS programme. *Eur J Prev Cardiol.* 11 nov 2024;31(15):1820-30.
 36. Angoulvant D, Amarenco P, Bastien A, Bechet E, Boccara F, Boissel JP, et al.

Predicting the efficacy of inclisiran on cardiovascular outcomes in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Primary results of the in silico SIRIUS trial. *Atherosclerosis* [Internet]. 1 août 2024 [cité 22 sept 2025];395. Disponible sur: https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150%2824%2900976-6/fulltext?utm_source=chatgpt.com

37. ctv.veeva.com [Internet]. [cité 22 sept 2025]. In Silico Study Assessing the Impact of Inclisiran on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Cardiovascular Disease. Disponible sur: <https://ctv.veeva.com/study/in-silico-study-assessing-the-impact-of-inclisiran-on-major-adverse-cardiovascular-events-in-french>
38. Angoulvant D, Amarenco P, Bastien A, Bechet E, Boccara F, Boissel JP, et al. VALIDATION OF AN IN-SILICO KNOWLEDGE-BASED MECHANISTIC MODEL OF ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE FOR THE SIRIUS STUDY. *J Am Coll Cardiol*. avr 2024;83(13):2358.
39. Transcription [Internet]. [cité 23 sept 2025]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/leqvio_12062024_transcription_ct20782.pdf
40. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 sept 2025]. LEQVIO (inclisiran) - Dyslipidémie. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538269/fr/leqvio-inclisiran-dyslipidemie

Université de
Lille UFR3S -
Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024 / 2025

Nom : AWAD

Prénom : Rémi

Titre de la thèse : À quand l'acceptabilité des cohortes synthétiques et des jumeaux numériques dans l'évaluation de l'efficacité et l'efficience des médicaments ?

Mots-clés : Cohortes synthétiques ; Jumeaux numériques ; Intelligence Artificielle ; Évaluation de l'efficacité ; Évaluation de l'efficience ; Innovations technologiques ; Méthodologies d'évaluation ; Impact économique

1. **Résumé :**

Les cohortes synthétiques et les jumeaux numériques représentent des approches innovantes dans l'évaluation de l'efficacité et de l'efficience des médicaments, visant à réduire la durée, le coût et certaines limites éthiques des essais cliniques traditionnels. Après avoir présenté le contexte réglementaire français et les concepts de ces méthodologies, nous détaillons leurs applications, technologies sous-jacentes, avantages et contraintes. La seconde partie s'appuie sur des entretiens avec trois experts issus de l'industrie pharmaceutique, de la Haute Autorité de Santé et de l'OCDE, afin d'identifier les obstacles actuels (qualité et disponibilité des données, absence de cadre réglementaire clair, nécessité d'une validation scientifique rigoureuse) et les leviers potentiels (approches hybrides, essais émulés, structuration des données, renforcement des compétences en IA). Enfin, nous proposons des pistes pour favoriser leur acceptation progressive, en soulignant qu'une intégration réussie nécessitera une collaboration étroite entre industriels, autorités de santé et chercheurs, ainsi qu'un encadrement méthodologique et éthique strict, afin de garantir la sécurité des patients tout en accélérant l'accès aux innovations thérapeutiques.

2. **Membres du jury :**

Président : Monsieur le Professeur LEMDANI Mohamed, Professeur de Biomathématiques à l'Université de Lille

Assesseur(s) : Directeur de Thèse : Monsieur Pascal Dao Phan, Professeur Associé à la Faculté de Pharmacie de Lille et Directeur des Opérations Cliniques chez Bayer Pharmaceuticals France à Lille

Docteur DHIFLI Wajdi, Maître de conférences en Informatiques à l'Université de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Monsieur le Docteur PAWLAK Geoffrey, Pharmacien Data Scientist