



Webinaire Enjeux méthodologiques de l'utilisation des données de vie réelle : émulation d'un bras contrôle

Emulation d'essai cible et aspects méthodologiques

ANTOINE Alison
DRCI Centre Léon Bérard

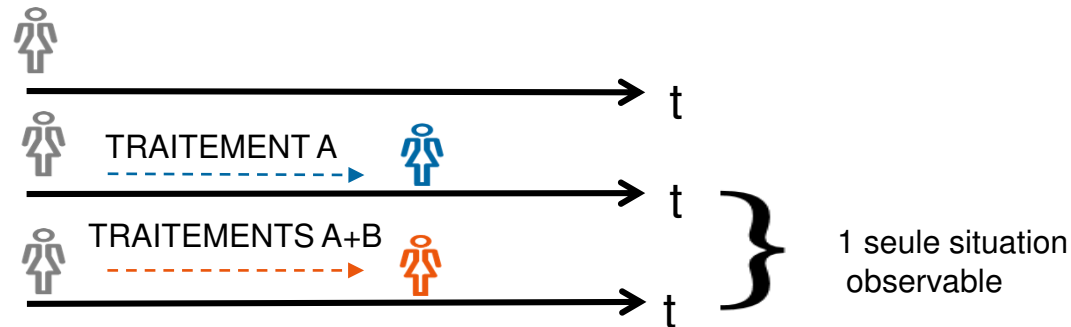
05 juillet 2023

Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (1)

En théorie

- Effet causal individuel du traitement :

⇒ Comparer l'événement sous traitement A à l'événement sous traitements A+B, « toutes choses égales par ailleurs »



$$\Delta E = \text{blue person icon} - \text{orange person icon}$$

- Sous certaines conditions : effet causal moyen au niveau de la population

⇒ Repose sur la notion d'échangeabilité des individus comparés

Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (2)

En recherche clinique

- Groupes d'individus avec attribution aléatoire du traitement :
 - ⇒ La randomisation assure en moyenne l'échangeabilité des groupes à T0



- ⇒ Protocole expérimental précis et défini a priori garantit l'absence de biais
- ⇒ Différentiel de survie observée entre les 2 groupes = **effet causal moyen du traitement**

Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (3)

En situation observationnelle

- En l'absence de randomisation :

⇒ Différences initiales + non maîtrise du T0 + différentes doses + différentes observances...



⇒ Comparaison naïve des bras = sujette aux biais

⇒ **Prise en compte des biais au moment de l'analyse**

Inférence causale dans l'évaluation de l'effet traitement sur la survie (4)

Place des RWD ?

- Etudes de phase IV
 - Situations complexes : difficultés d'interprétation des résultats
 - ⇒ Etude non contrôlée (phase II mono-bras)
 - ⇒ Bras contrôle non approprié/obsolète
 - ⇒ Cross-over
 - ⇒ Faible puissance sur le critère final (OS), OS immature
- **Emulation d'essai cible** : bras expérimental + contrôle en vie réelle ou **bras contrôle externe** (synthétique) en vie réelle uniquement

Approche par émulation d'essai cible (Hernan & Robins, 2016)

Principe : Appliquer à une base de DVR les principes de conception/design des ECR

Etape 1

Définir le protocole de l'essai cible *a priori* (target trial)

- ☐ Critères d'éligibilité
- ☐ Stratégies de traitements
- ☐ Randomisation
- ☐ Période de suivi
- ☐ Outcomes
- ☐ Effet causal (ITT ou PP)
- ☐ Plan d'analyse

Etape 2

Application du protocole aux données obs. : émulation de l'essai cible

- ☐ Critères d'éligibilité
- ☐ Stratégies de traitements
- ☐ Randomisation artificielle (ajustement)
- ☐ Période de suivi
- ☐ Outcomes
- ☐ Effet causal (ITT ou PP)
- ☐ Plan d'analyse

Illustration avec l'ECR E2100 (1)

Contexte

- 3 ECR : AVADO, RIBBON-1 et E2100 :
 - ⇒ Evaluation d'une chimiothérapie +/- bevacizumab en 1^{ère} ligne de traitement (mL1) dans le cancer du sein métastatique (CSM) HER2-négatif
 - ⇒ SSP positive mais aucun gain en SG démontré

Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer

David W. Miles, Arlene Chan, Luc Y. Dirix, Javier Cortés, Xavier Pivot, Piotr Tomczak, Thierry Delozier, Joo Hyuk Sohn, Louise Provencher, Fabio Puglisi, Nadia Harbeck, Guenther G. Steger, Andreas Schneeweiss, Andrew M. Wardley, Andreas Christalla, and Gilles Romieu

RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer

Nicholas J. Robert, Véronique Diéras, John Glaspy, Adam M. Brufsky, Igor Bondarenko, Oleg N. Lipatov, Edith A. Perez, Denise A. Yardley, Stephen Y.T. Chan, Xian Zhou, See-Chun Phan, and Joyce O'Shaughnessy
See accompanying editorials on pages 1230 and 1232 and article on page 1247

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer

Kathy Miller, M.D., Molin Wang, Ph.D., Julie Gralow, M.D., Maura Dickler, M.D., Melody Cobleigh, M.D., Edith A. Perez, M.D., Tamara Shenkier, M.D., David Cella, Ph.D., and Nancy E. Davidson, M.D.

Illustration avec l'ECR E2100 (1)

Contexte

- 1 étude RWD en 2016 :
 - ⇒ Evaluation du paclitaxel +/- bevacizumab en mL1 dans le CSM HER2-négatif
 - ⇒ Utilisation de la base ESME CSM
 - ⇒ Résultats significatifs en SG :
 - ✓ Ajustement sur le score de propension : **HR = 0,70 [0,64-0,77] N = 3426**
 - ✓ Appariement sur le score de propension (1%) : **HR = 0,76 [0,68-0,85] N = 1019**

Paclitaxel plus bevacizumab or paclitaxel as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer in a multicenter national observational study

S. Delaloge^{1*}, D. Péro², C. Courtinard³, E. Brain⁴, B. Asselain³, T. Bachelot², M. Debled⁵, V. Dieras⁴, M. Campone⁶, C. Levy⁷, W. Jacot⁸, V. Lorgis⁹, C. Veyret¹⁰, F. Dalenc¹¹, J. M. Ferrero¹², L. Uwer¹³, P. Kerbrat¹⁴, A. Goncalves¹⁵, M. A. Mouret-Reynier¹⁶, T. Petit¹⁷, C. Jouannaud¹⁸, L. Vanlemmens¹⁹, G. Chenuc²⁰, T. Guesmia³, M. Robain³ & C. Cailliot³

¹Department of Cancer Medicine, Institut Gustave Roussy, Villejuif; ²Department of Biostatistics, Centre Léon Bérard, Lyon; ³Department of Research and Development, R&D Unicancer, Paris; ⁴Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris and Saint-Cloud; ⁵Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux; ⁶Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes and Angers; ⁷Department of Medical Oncology, Centre François Badier, Caen; ⁸Department of Medical Oncology, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier; ⁹Department of Medical Oncology, Centre Georges François Leclerc, Dijon; ¹⁰Department of Medical Oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen; ¹¹Department of Medical Oncology, Institut Claudius Regaud, IUCT-Oncohop, Toulouse; ¹²Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice; ¹³Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy; ¹⁴Department of Medical Oncology, Centre Eugène Marquis, Rennes; ¹⁵Department of Medical Oncology, Institut Paoli-Calmettes, Marseille; ¹⁶Department of Medical Oncology, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand; ¹⁷Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, Strasbourg; ¹⁸Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie Jean-Godinot, Reims; ¹⁹Department of Medical Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille; ²⁰Capitole, Paris, France

Received 19 April 2016; revised 15 June 2016; accepted 21 June 2016

Background: Bevacizumab combined with paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC) has led to mixed results in randomized trials, with an improvement in progression-free survival (PFS) but no statistically significant overall survival (OS) benefit. Real-life data could help in assessing the value of this combination.

Patients and methods: This study aimed to describe the outcome following first-line paclitaxel with or without bevacizumab in the French Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) database of MBC patients, established in 2014 by Unicancer. The primary and secondary end points were OS and PFS, respectively.

Results: From 2008 to 2013, 14 014 MBC patient files were identified, including 10 605 patients with a HER2-negative status. Of these, 3426 received paclitaxel and bevacizumab (2127) or paclitaxel (1299) as first-line chemotherapy. OS adjusted for major prognostic factors was significantly longer in the paclitaxel and bevacizumab group compared with paclitaxel [hazard ratio (HR) 0.672, 95% confidence interval (CI) 0.601–0.752; median survival time 27.7 versus 19.8 months]. Results were consistent in all supportive analyses (using a propensity score for adjustment and as a matching factor for

Illustration avec l'ECR E2100 (2)

Emulation de l'ECR E2100 - Introduction

- OBJECTIF :
 - ⇒ Estimer l'effet en vie réelle du paclitaxel +/- bevacizumab en mL1 dans le CSM HER2-négatif
- Base de données : ESME CSM
 - ⇒ Extraction des données : avril 2021
 - ⇒ +30 000 patients diagnostiqués de 2008 à 2020







JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2023, 00(0), 1–10

<https://doi.org/10.1093/jnci/dja092>

Advance Access Publication Date: May 23, 2023

Article

Target trial emulation to assess real-world efficacy in the Epidemiological Strategy and Medical Economics metastatic breast cancer cohort

Alison Antoine , MSc,^{1,2} David Pérol , MD,^{1,*} Mathieu Robain, MD, PhD,³ Suzette Delaloge , MD,⁴ Christine Lasset , MD, PhD,^{2,5} Youenn Drouet, PhD^{2,5}

¹Clinical Research and Biostatistics Department, Centre Léon Bérard, Lyon, France

²UMR CNRS 5558 I2BE, Claude Bernard Lyon 1 University, Villeurbanne, France

³Data Direction, UNICANCER, Paris, France

⁴Department of Cancer Medicine, Gustave Roussy, Villejuif, France

⁵Prevention & Public Health Department, Centre Léon Bérard, Lyon, France

*Correspondence to: David Pérol, MD, Clinical Research and Biostatistics Department, Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, 69008 Lyon, France (e-mail: david.perol@lyon.unicancer.fr).

Abstract

Background: Real-world data studies usually consider biases related to measured confounders. We emulate a target trial implementing study design principles of randomized trials to observational studies; controlling biases related to selection, especially immortal time; and measured confounders.

Methods: This comprehensive analysis emulating a randomized clinical trial compared overall survival in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC), receiving as first-line treatment, either paclitaxel alone or combined to bevacizumab. We used data from 5538 patients extracted from the Epidemiological Strategy and Medical Economics-MBC cohort to emulate a target trial using advanced statistical adjustment techniques including stabilized inverse-probability weighting and G-computation, dealing with missing data with multiple imputation, and performing a quantitative bias analysis for residual bias due to unmeasured confounders.

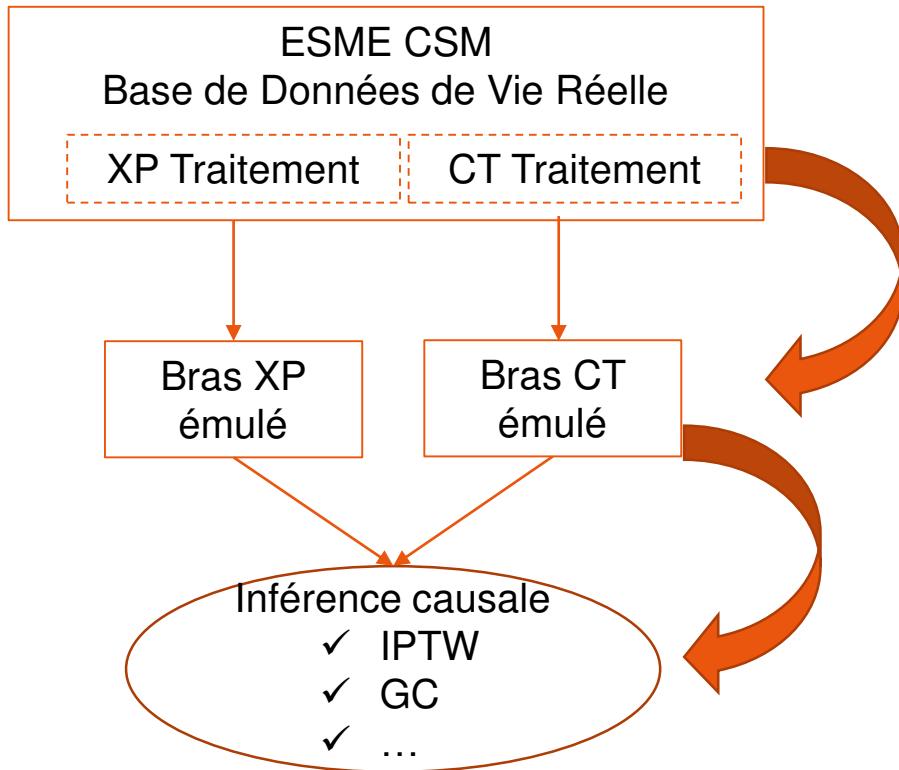
Results: Emulation led to 3211 eligible patients, and overall survival estimates achieved with advanced statistical methods favored the combination therapy. Real-world effect sizes were close to that assessed in the existing E2100 randomized clinical trial (hazard ratio = 0.88, $P = .16$), but the increased sample size allowed to achieve a higher level of precision in real-world estimates (ie, reduced confidence intervals). Quantitative bias analysis confirmed the robustness of the results with respect to potential unmeasured confounding.

Conclusion: Target trial emulation with advanced statistical adjustment techniques is a promising approach to investigate long-term impact of innovative therapies in the French Epidemiological Strategy and Medical Economics-MBC cohort while minimizing biases and provides opportunities for comparative efficacy through the synthetic control arms provided.

Database registration: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/Identifier/NCT03275311) Identifier NCT03275311.

Illustration avec l'ECR E2100 (3)

Emulation de l'ECR E2100 - Méthodes

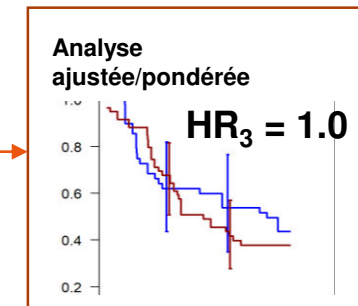
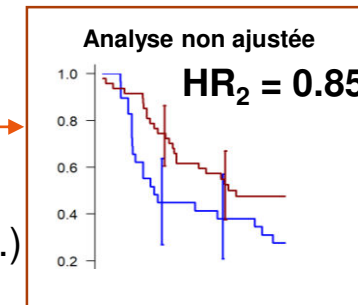
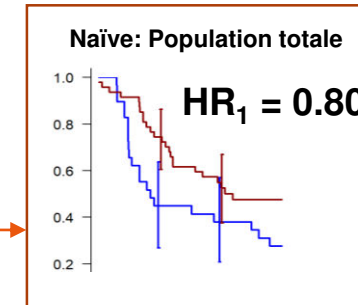


1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)

2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ?



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

1. Définition du protocole RWD (vs. RCT) (1)

ECR E2100 = Essai cible

Critères d'éligibilité

Femme ou Homme \geq 18 ans

- HER2-négatif
- Statut HER2 inconnu éligible à condition que le traitement à base d'Herceptin soit inapproprié ou non indiqué
- Statut HR: non spécifié
- Pas de surexpression de HER2 (3+) à moins d'avoir été précédemment traité par trastuzumab (Herceptin)

PS ECOG 0 or 1

Aucune preuve antérieure ou radiologique de métastases cérébrales

Pas de CT en situation métastatique

Pas de procédure chirurgicale majeure à l'exception d'un placement de dispositif vasculaire ou de biopsie mammaire dans les 4 semaines précédentes

Pas de RT dans les 3 semaines précédentes

Pas d'HT dans les 3 semaines précédentes

Pas de taxanes en néo/adjuvant dans les 12 mois précédents

Pas d'anticoagulant dans les 10 jours précédents

Créatinine < 2.0 mg/dL

Pas de protéinurie par analyse d'urine sur bandelette

.... Etc

E2100 RWD = ESME CSM

Idem

- HER2-négatif
- Statut HER2 inconnu éligible si le patient n'a pas reçu de trastuzumab avant d'initier le paclitaxel/bevacizumab
- Tout statut HR autorisé
- Pas de HER2-positif

Idem

Aucune métastase cérébrale diagnostiquée à baseline ("brain" ou "other CNS/Meningeal" ou "CSF/meninges")

Idem

Pas de Lumpectomie/mastectomie, Mastectomie radicale, Dissection ganglionnaire ou Métastasectomie dans les 4 précédentes semaines

Idem

Idem

Pas d'information sur la date des taxanes en situation néo/adjuvante

Pas d'information

Pas d'information

Pas d'information

1. Définition du protocole RWD (vs. RCT) (2)

ECR E2100 = **Essai cible**

Plan d'analyse

- Distribution de survie sont estimées par analyse de **Kaplan–Meier**
- **Modèles de Cox à risque proportionnels, avec données stratifiées** sur la thérapie adjuvante reçue et le délai sans maladie, sont utilisés pour estimer des hazard ratios (HR) et tester le niveau de significativité des variables de temps jusqu'à événement
- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

E2100 RWD = **ESME CSM**

- Distribution de survie sont estimées par analyse de **Kaplan–Meier**
- L' **imputation multiple** est utilisée pour imputer les données manquantes pour les variables d'intérêt
- **Modèles de Cox combinés à des méthodes d'ajustement** sont utilisés pour estimer les HR poolés :
 1. **Cox univarié (analyse naïve avant émulation)**
 2. **Cox univarié (après émulation)**
 3. **Cox multivarié (après émulation)**
 4. **Cox pondéré par des poids IPTW stabilisés (inverse probability of treatment weighting) (SIPTW) (après émulation)**
 5. **Cox pondéré par des poids PSOW (après émulation)**
 6. **G-Computation (après émulation)**
- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

- Stabilised weights (SIPTW) : IPTW x facteur de stabilisation

$$Sw_i = \begin{cases} p_t w_i = \frac{p_t}{p_i} & \text{pour les traités} \\ (1 - p_t) w_i = \frac{1 - p_t}{1 - p_i} & \text{pour les non traités} \end{cases}$$

avec $p_t = \frac{N_t}{N_t + N_u}$ (probabilité marginale de traitement)

- Overlap weights (PSOW)

$$psow_i = \begin{cases} 1 - p_i & \text{pour les traités (Pr de ne pas recevoir le traitement)} \\ p_i & \text{pour les non traités (Pr de recevoir le traitement)} \end{cases}$$

événement

- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

ME CSM

urvie sont estimées par analyse de

multiple est utilisée pour imputer les
antes pour les variables d'intérêt

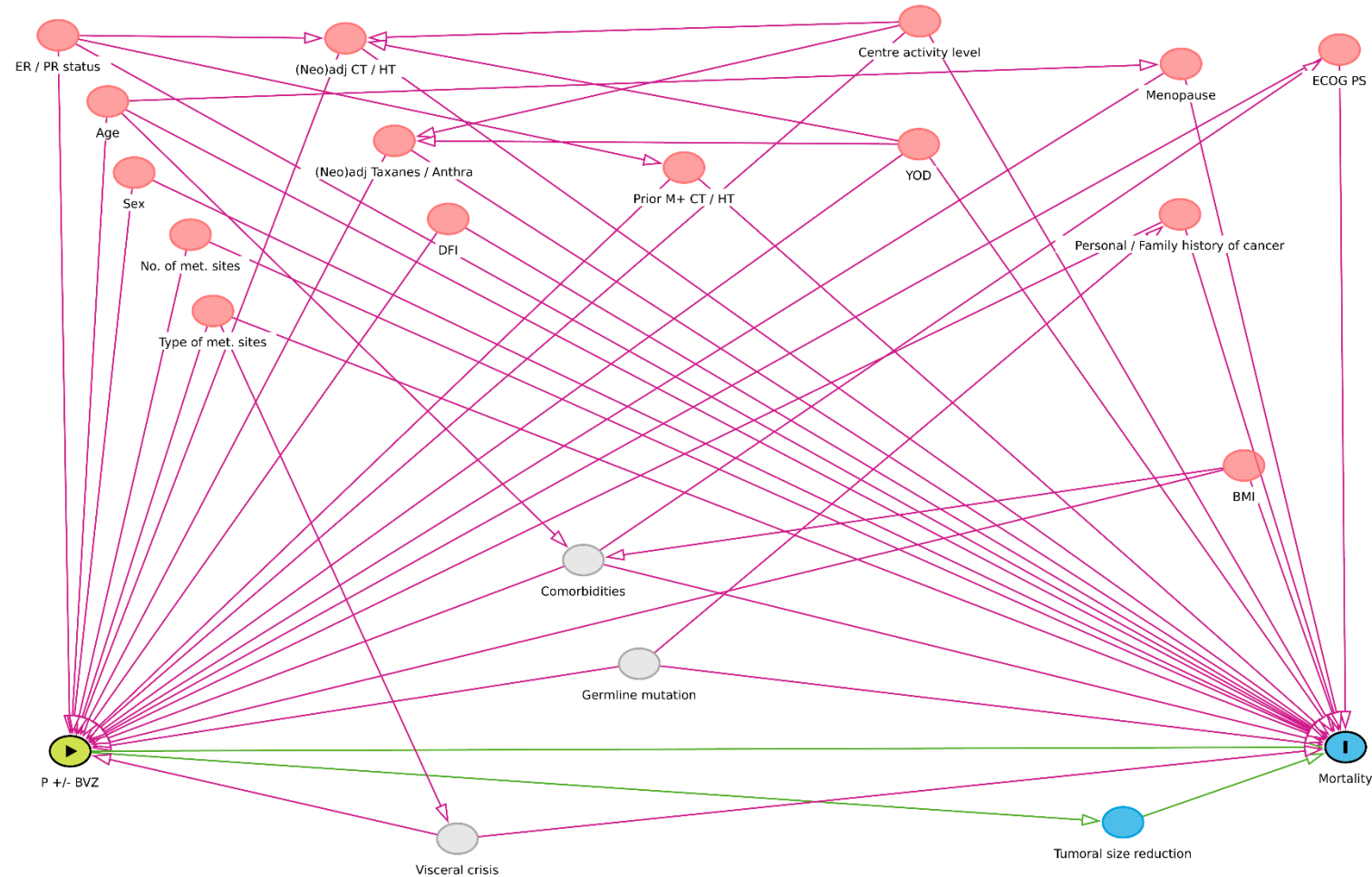
x combinés à des méthodes
ont utilises pour estimer les HR poolés

1. Cox univarié (analyse naïve avant émulation)
2. Cox univarié (après émulation)
3. Cox multivarié (après émulation)
4. Cox pondéré par des poids IPTW stabilisés (inverse probability of treatment weighting) (SIPTW) (après émulation)
5. Cox pondéré par des poids PSOW (après émulation)
6. G-Computation (après émulation)

- Les p-valeurs sont bilatérales; les intervalles de confiance sont à 95%

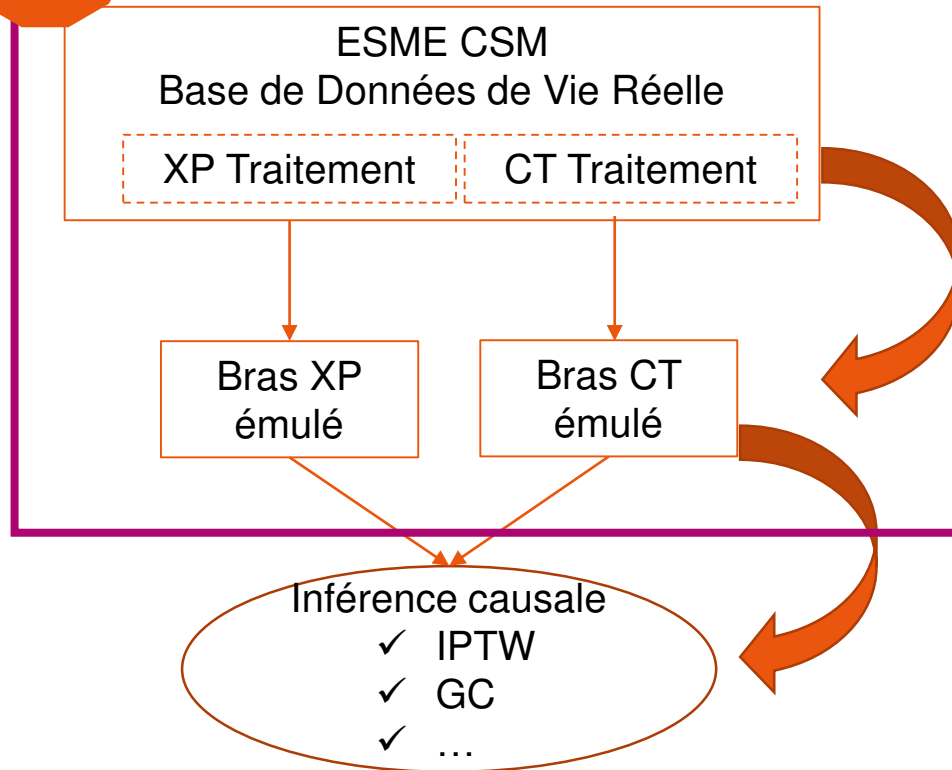
1. Définition du protocole RWD (vs. RCT) (3)

Identification des facteurs de confusion



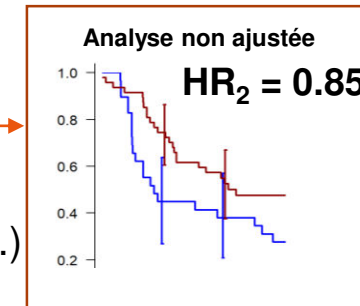
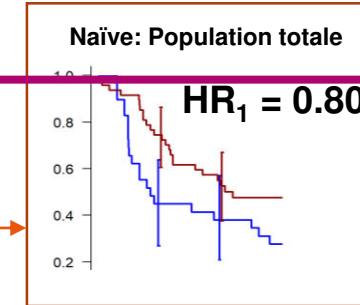
2. Application du protocole RWD

1



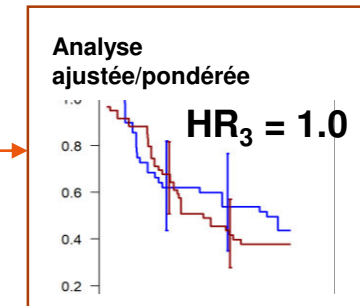
1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)



2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ?



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

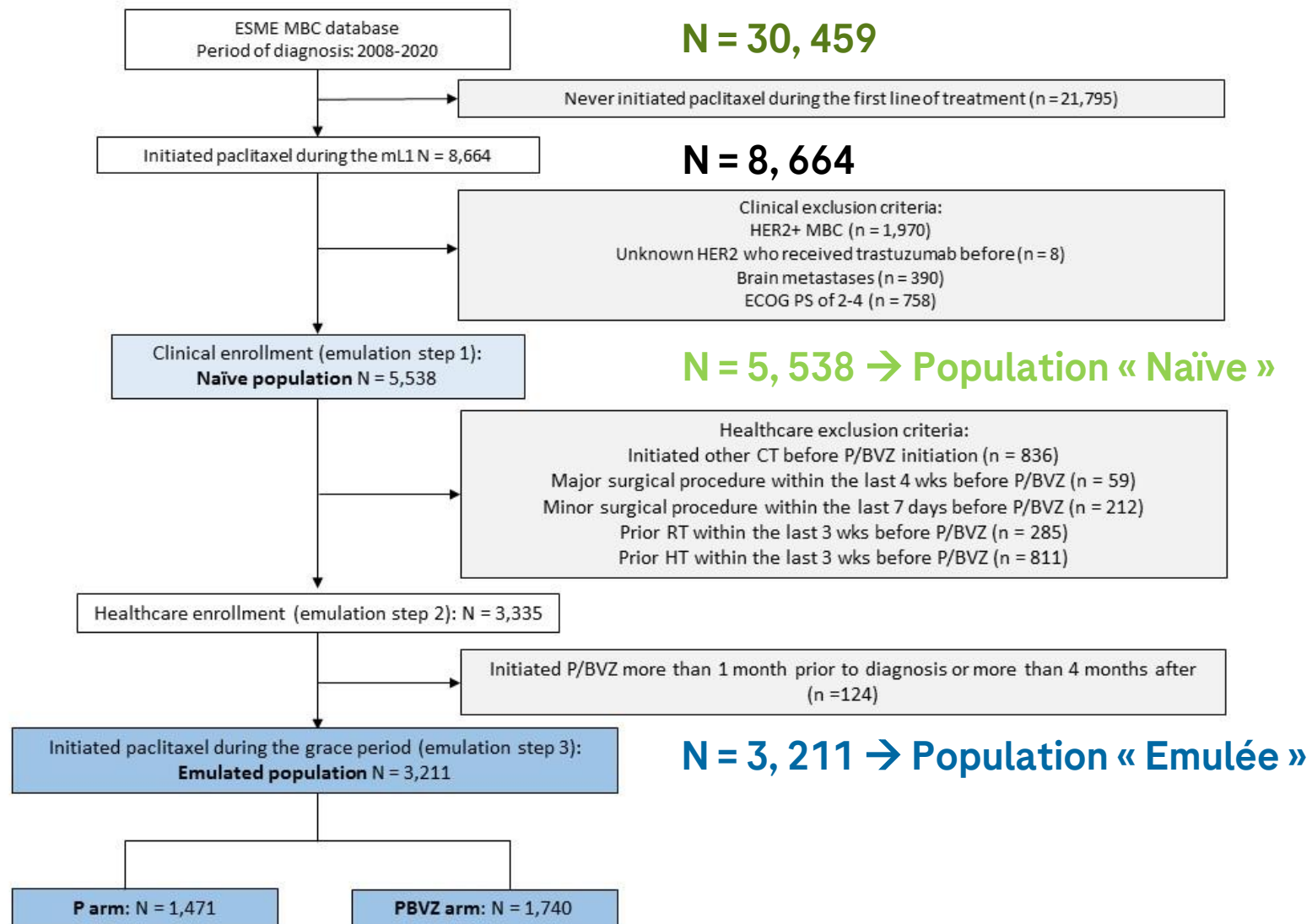
- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

Sélection des covariables

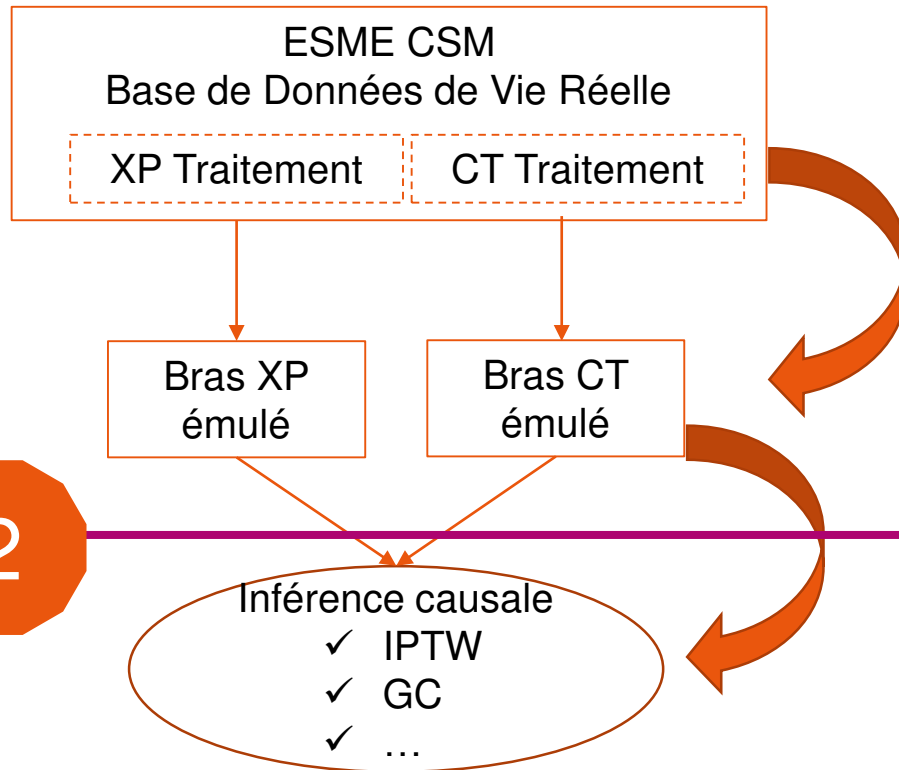
- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

2. Application du protocole RWD

Etape 1. Sélection de la population E2100 RWD (émulée)

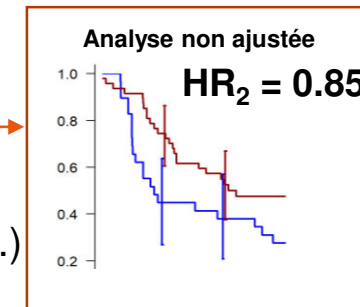
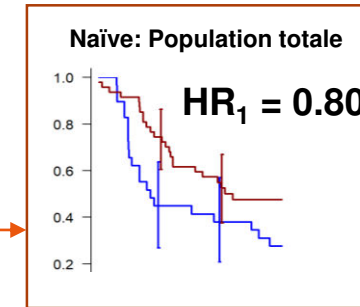


2. Application du protocole RWD



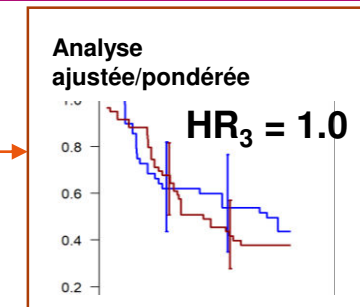
1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)



2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ?



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

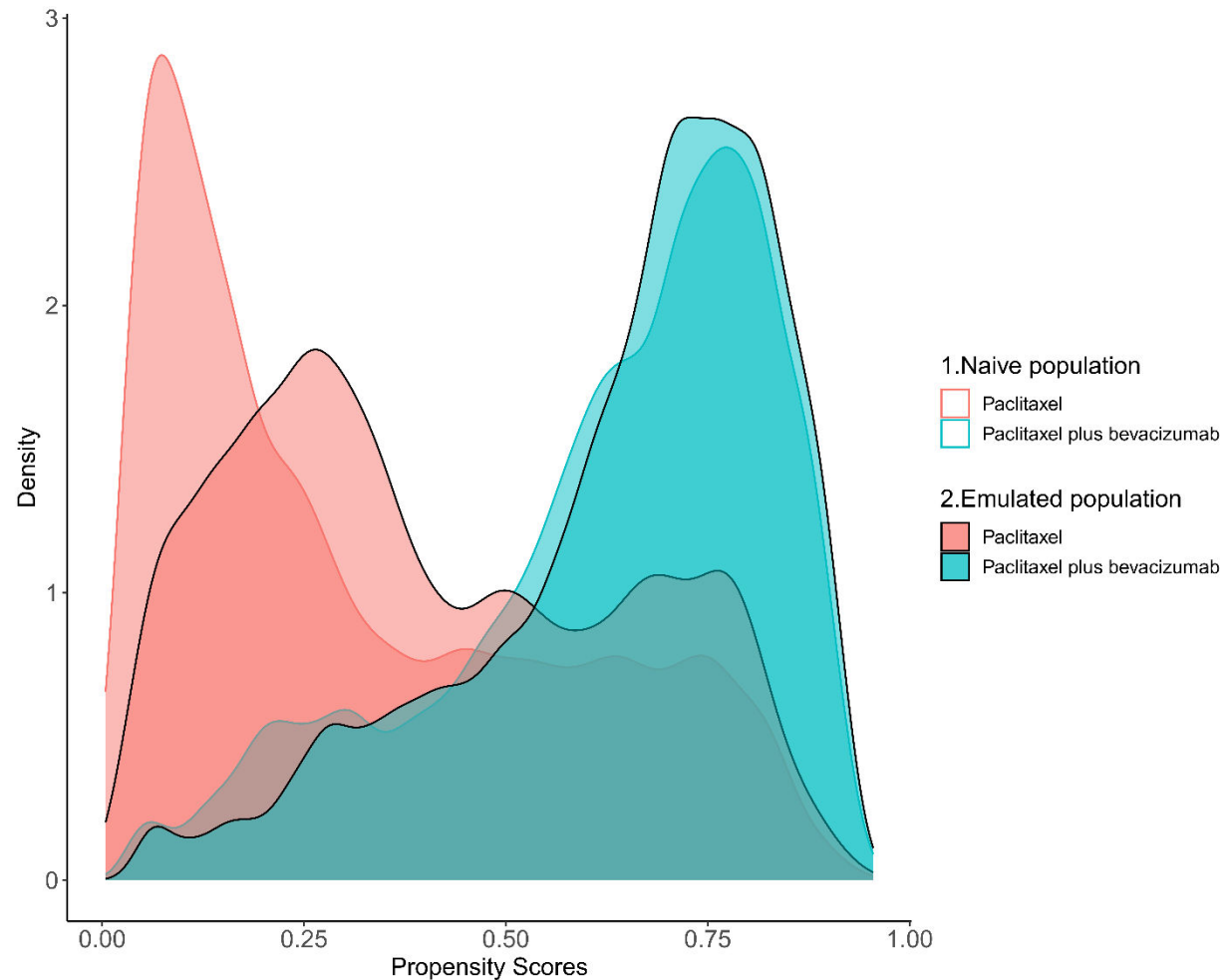
Sélection des covariables

- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

2. Application du protocole RWD

Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

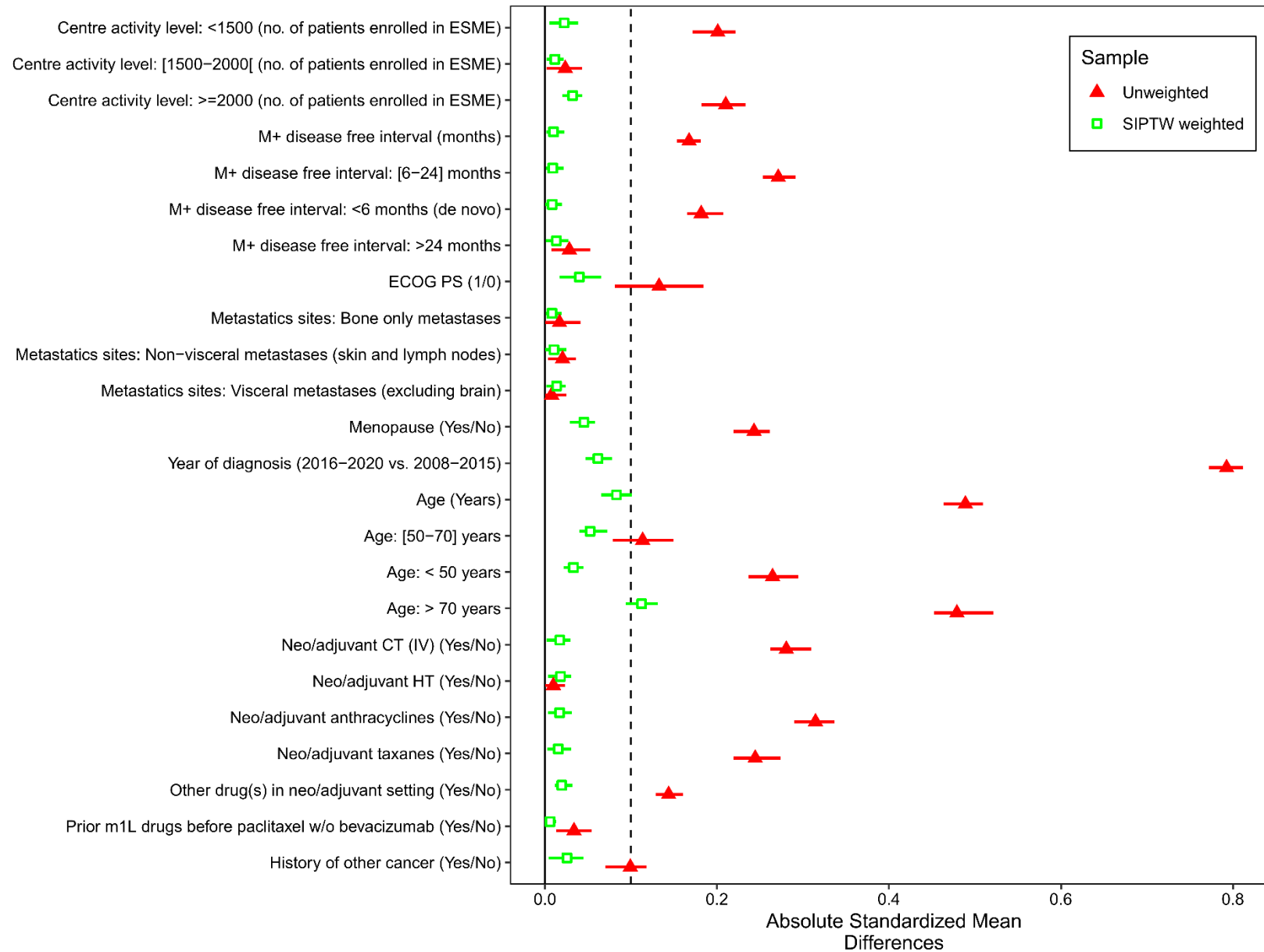
1. Evaluation du support commun



2. Application du protocole RWD

Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération

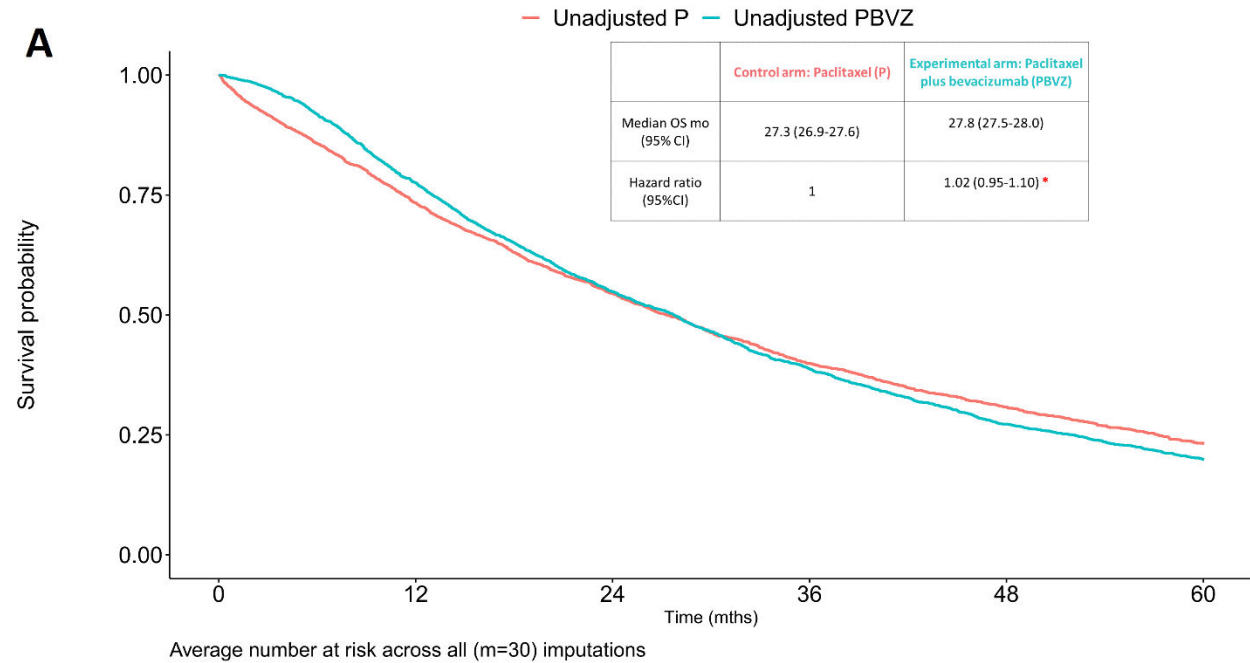


2. Application du protocole RWD

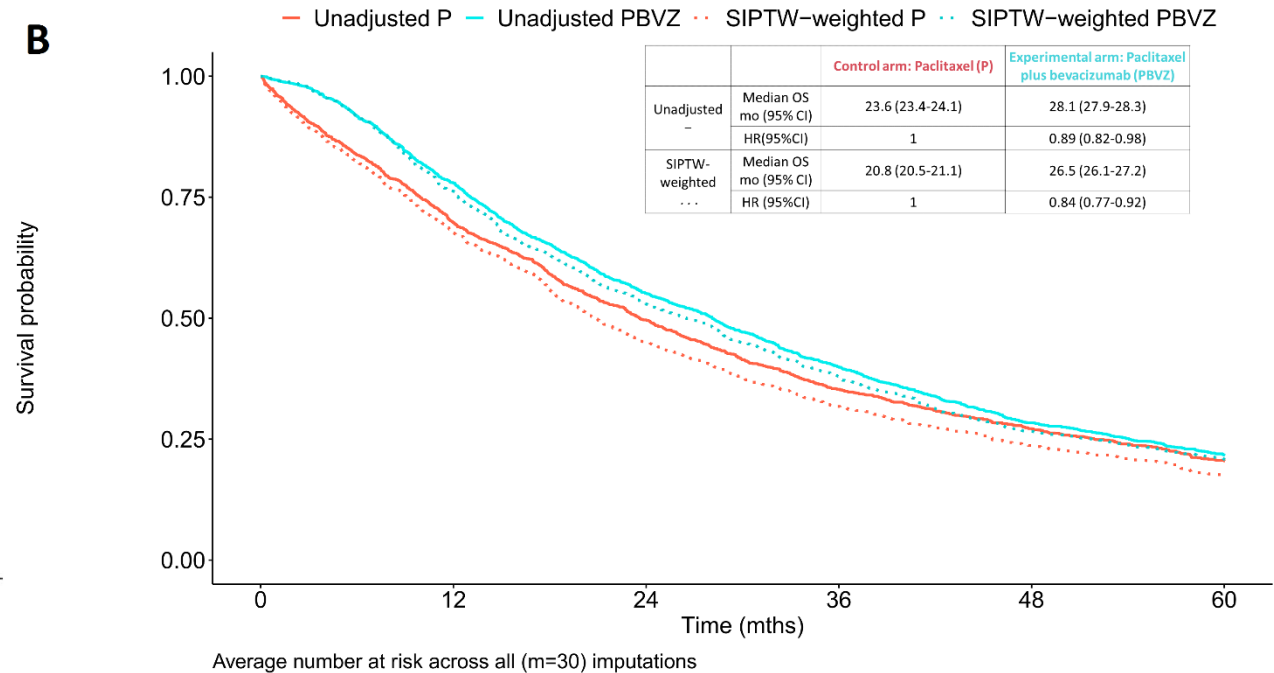
Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération
3. Courbes de survie globale

(A) Courbes non ajustées dans la population naïve vs.
(B) Courbes non ajustées et pondérées par SIPTW dans la population émulée



Unadjusted P	2664	1893	1224	678	432	253
Unadjusted PBVZ	2302	1778	1235	856	582	408

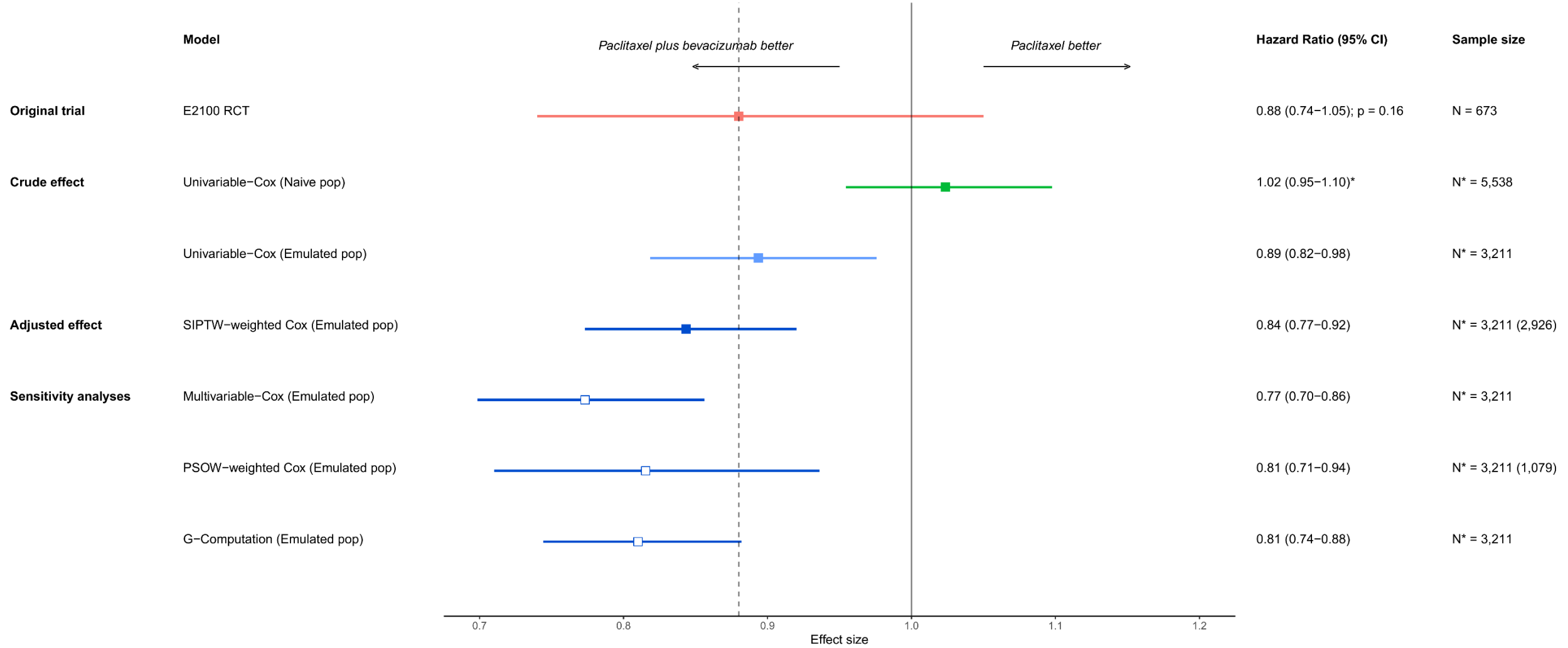


Unadjusted P	1331	928	635	410	282	177
Unadjusted PBVZ	1550	1209	847	607	422	313
SIPTW-weighted P	1341	908	589	387	269	178
SIPTW-weighted PBVZ	1585	1208	826	574	382	284

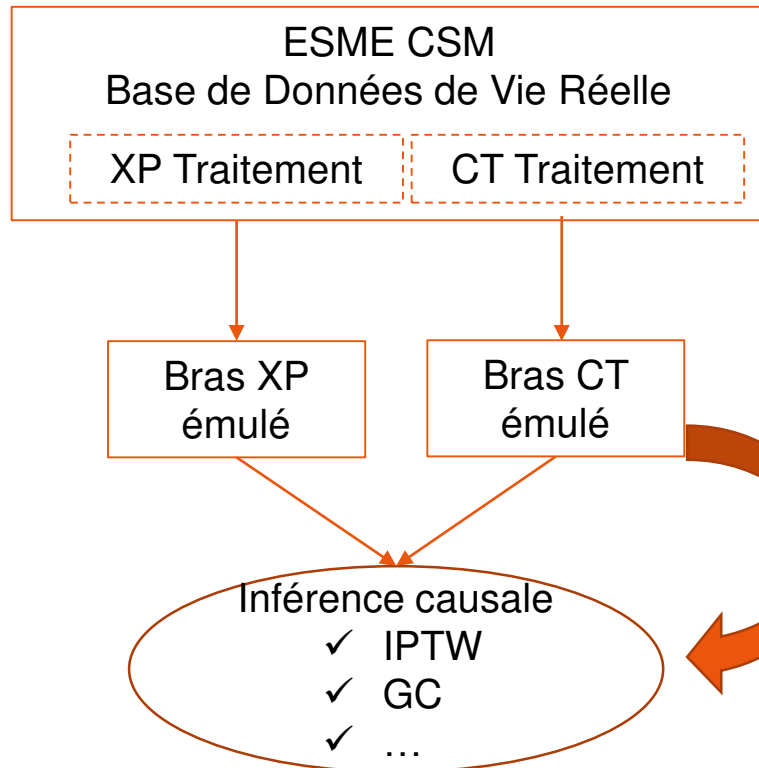
2. Application du protocole RWD

Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération
3. Courbes de survie
4. Estimation de l'effet traitement

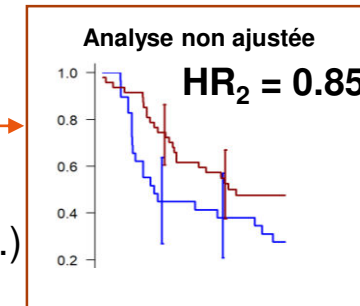
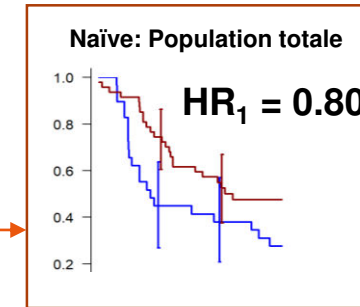


2. Application du protocole RWD



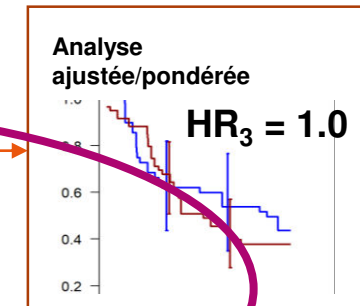
1. Emulation d'essai cible

- ✓ Biais de sélection
- ✓ Biais d'immortalité
- ✓ ...
- ✗ Biais de confusion (Hernan et al.)



2. Ajustement

- ✓ Biais de confusion
- ✓ ...
- ✗ Confusion résiduelle ?
 - ✓ Comparaison aux résultats de l'ECR initial
 - ✓ Analyse quantitative du biais
 - ✓ Contrôle négatif ?



Points de vigilance

Données manquantes

- ✓ Imputation Multiple (Rubin)

Application du protocole de l'essai cible

- ✓ Critères d'inclusion
- ✓ Grace period
- ✓ Censure à droite (follow up)

Sélection des covariables

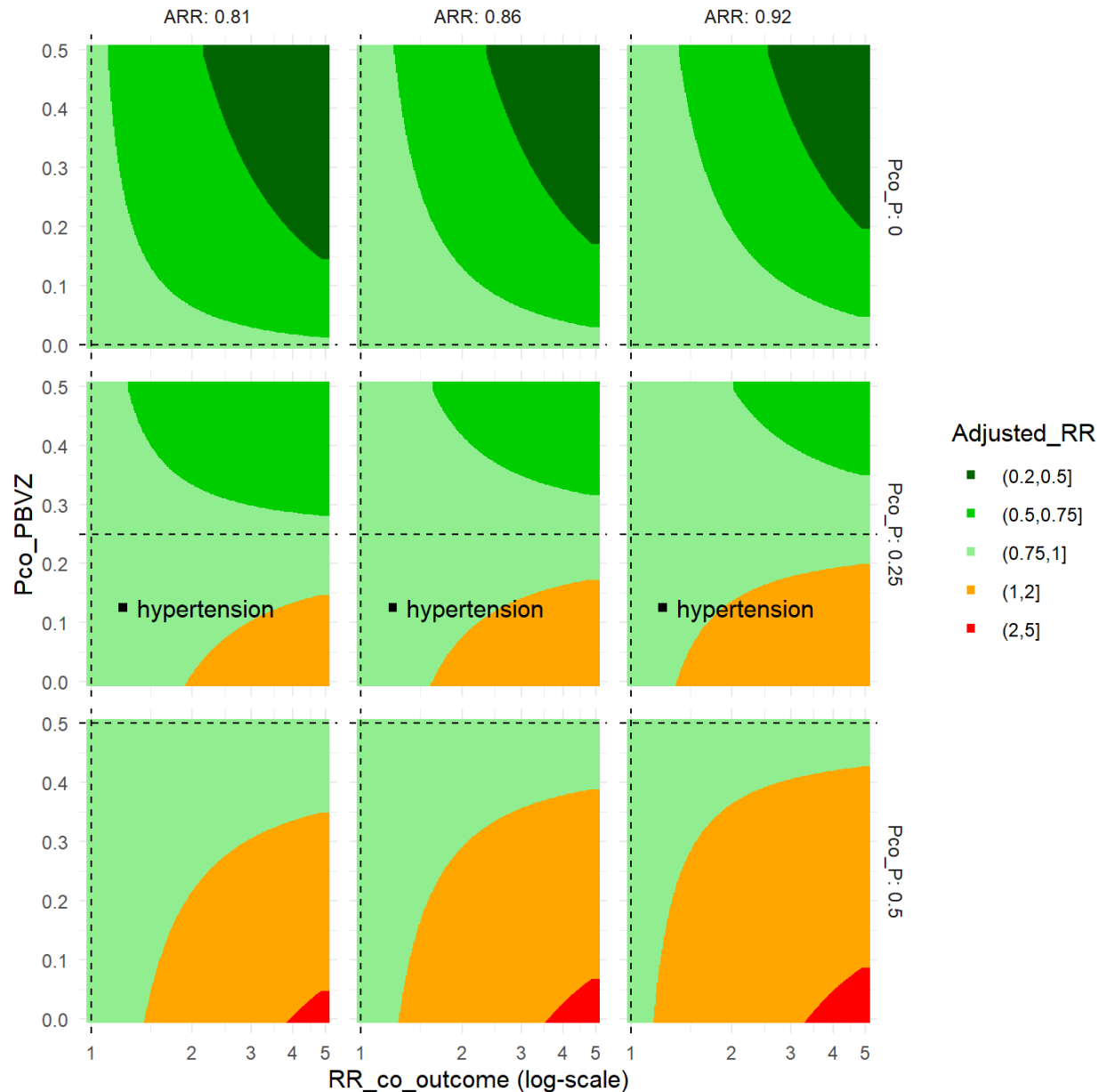
- ✓ FDC potentiels
- ✓ FDC disponibles dans la base
- ✓ Diagramme causal (colliders)

2. Application du protocole RWD

Etape 2. Application des méthodes d'ajustement et estimation de l'effet traitement

1. Evaluation du support commun
2. Evaluation de l'équilibre des covariables entre les bras avant / après pondération
3. Courbes de survie
4. Estimation de l'effet traitement
5. Exploration de la confusion résiduelle ?
 - Analyse quantitative du biais
 - Contrôle négatif

Analyse quantitative du biais



Legend

Pco_PBVZ = prevalence of unmeasured confounder in the Paclitaxel+bevacizumab group (experimental arm)

Pco_P = prevalence of unmeasured confounder in the Paclitaxel group (control arm)

RRco_outcome = association between confounder and mortality outcome

Adjusted_RR surface = exposure relative risk adjusted for an unmeasured confounder

ARR = apparent exposure relative risk
(Hazard ratio transformé sur l'échelle du risque relatif)

Conclusion

- Réplication du process sur des essais d'actualité dans le CSM
- Application du process pour construire des **bras contrôles externes** efficaces
 - ⇒ Dès la conception du protocole de l'essai de phase II monobras



**RESTONS
CONNECTÉS**
www.unicancer.fr



facebook/unicancer
linkedin/company/unicancer
twitter.com/groupeunicancer
instagram.com/reseau.unicancer

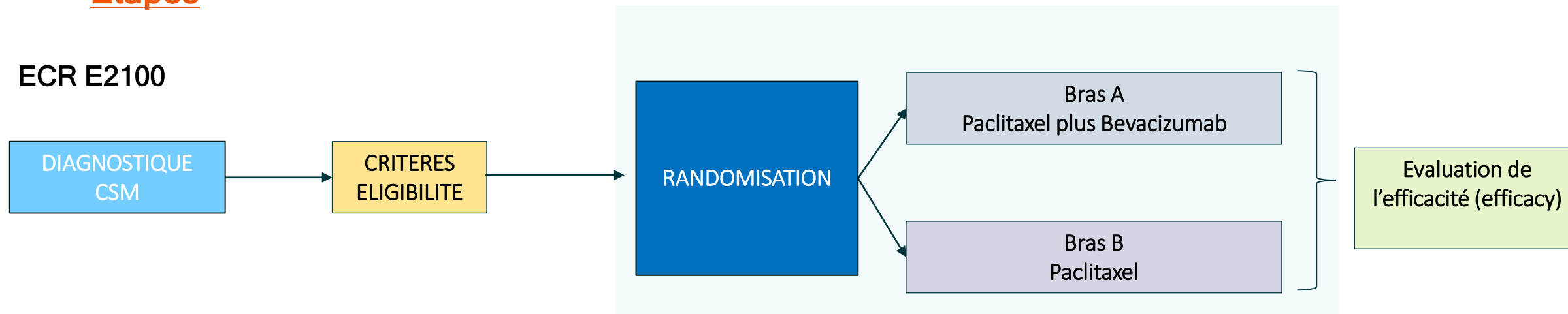


101, rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13
Tél. 01 44 23 04 04
unicancer@unicancer.fr

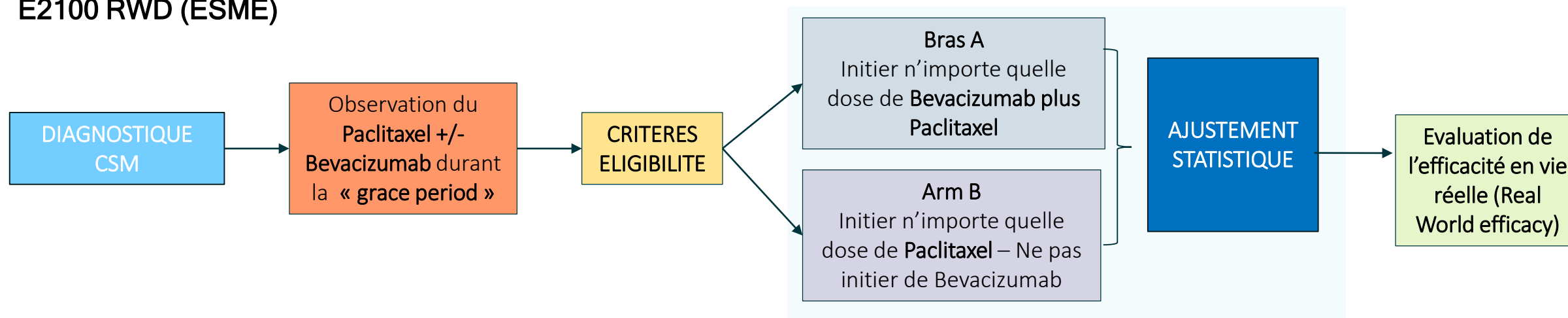
ECR E2100 vs. Emulation RWD

Etapes

ECR E2100



E2100 RWD (ESME)



Approche par émulation d'essai cible (Hernan & Robins, 2016)

Principe : Appliquer à une base de DVR les principes de conception/design des ECR (i.e. protocole)

1. Définir le protocole de l'ECR hypothétique (cible), a priori

- ⇒ Critères d'éligibilité
- ⇒ Stratégies de traitements
- ⇒ Procédure d'attribution / Randomisation (artificielle : méthodes d'ajustement)
- ⇒ Période de suivi
- ⇒ Outcomes
- ⇒ Effet causal (ITT ou PP)
- ⇒ Plan d'analyse

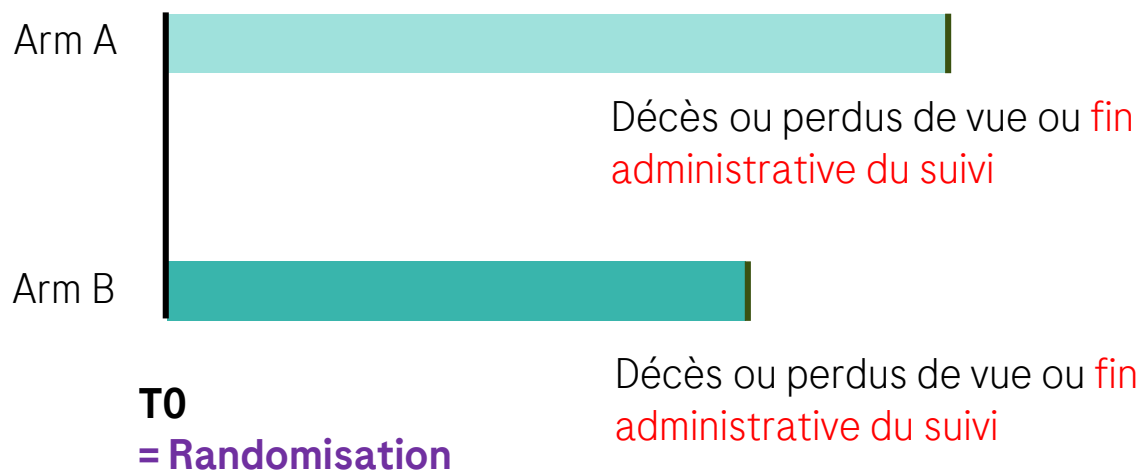
2. Conduire/Emuler l'essai cible :

- ⇒ Utiliser les DVR pour **explicitement émuler l'ECR cible** → Réduction du biais de sélection par design
- ✓ En association avec des techniques d'inférence causale appropriées pour limiter le biais de confusion mesurée

ECR E2100 vs. Emulation RWD

Suivi de l'étude

ECR E2100



E2100 RWD (ESME)

