

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par

François PAJOT

Présentée et soutenue publiquement le 4 mars 2005

**OBJECTIFS ET MÉTHODES DU SUIVI POST-
COMMERCIALISATION D'UN MÉDICAMENT**

Président : Monsieur Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie

Membres du jury : Madame Pascale JOLLIET, Professeur de Pharmacologie

Monsieur Stéphane SIMON, Pharmacien

REMERCIEMENTS

A Monsieur J-Y. PETIT,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury de thèse,
Veuillez trouver ici l'expression de mes plus vifs remerciements.

A Madame P. JOLLIET,

Vous avez su trouver le temps de me guider, de me conseiller et de
m'encourager tout au long de ce travail.

Au-delà de cette composition, vous avez éclairé, toujours très positivement,
les différents choix que j'ai eu à faire dans mon orientation professionnelle.

Recevez, par cet ouvrage, le témoignage de ma profonde reconnaissance et
de ma sympathie.

A Monsieur S. SIMON, pharmacien responsable et directeur des Affaires
Réglementaires du Laboratoire CHIRON France.

Tu as eu la gentillesse d'accepter d'être membre du Jury et m'a
chaleureusement accueilli pour un stage au cours de mes études où j'ai pu
découvrir l'industrie pharmaceutique.

Accepte ici l'expression de toute ma gratitude.

A mes parents, ma sœur Anne, à Damien et à Maïwenn

Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements dans la réalisation
de mes projets. Merci aussi pour m'avoir donné les moyens de réaliser les
études que je désirais.

Avec toute mon affection, je vous dédie ce travail

A mes amis,

Merci pour votre soutien et pour tous les bons moments passés ensemble.

ABREVIATIONS

ADEL : Association des Epidémiologistes de Langue Française
AFSSaPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNPV : Commission Nationale de Pharmacovigilance
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance
DGS : Direction Générale de la Santé
DSS : Direction de la Sécurité Sociale
GIS : Groupe d'Intérêt Scientifique
GPRD : *General Practitioner Research Database*
HMO : *Health Maintenance Organization*
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
ISP : Intérêt de Santé Publique
ITT : *Intention to treat* (Intention de traiter)
MCS : *Mental Component Summary*
PCS : *Physical Component Summary*
PSUR : *Periodic Safety Update Report* (Rapport de Tolérance périodique)
QALY : *Quality Adjusted Life Year*
RCP : Résumé des Caractéristiques Produits
SF36 : *Short Form-36 Health Survey Questionnaire*
SMR : Service Médical Rendu
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

RÉPERTOIRE DES FIGURES

FIGURE 1: DISPOSITIF FRANÇAIS DE PHARMACOVIGILANCE :	13
FIGURE 2 ETUDE DE MINIMISATION DES COÛTS HÉPARINE DE BAS POIDS MOLÉCULAIRES VERSUS HÉPARINE NON FRACTIONNÉE.28.....	57
FIGURE 3. REPRÉSENTATION MODÉLISÉE DES MESURES RÉALISÉES AVEC LE SF-36.....	69
FIGURE 4 CATÉGORIES DE QUESTIONS EN POST MISE SUR LE MARCHÉ ET APPROCHES MÉTHODOLOGIQUES.....	81

1 Introduction

Changement de profil de patient (multimorbidité), de taille d'échantillon et de conditions d'utilisation d'un médicament caractérisent la transposition de l'usage d'un médicament de la phase III des essais cliniques à la pratique courante. Les informations récoltées lors des phases I à III des essais cliniques se révèlent alors insuffisantes pour conclure sur la valeur clinique des médicaments tels qu'ils sont utilisés dans la vie réelle. S'y ajoute une administration non chronique gênant la détection des effets tardifs ainsi qu'une polythérapie faible et donc un faible risque d'interaction. La Pharmacovigilance, telle qu'elle est mise en œuvre en France, permet pour partie de combler ces lacunes notamment au niveau de la sécurité d'emploi. Toutefois, des études entreprises après la commercialisation d'un nouveau médicament, dites de phase IV, apparaissent indispensables pour apporter des connaissances supplémentaires sur l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments.

Variées, ces études s'organisent selon des méthodologies différentes en fonction de la question à laquelle elles s'attachent à répondre : affiner la connaissance du médicament, mettre en évidence un effet indésirable rare, préciser la tolérance, évaluer une stratégie de traitement ou encore étudier une sous-population particulière. Les firmes étant souvent à l'origine de ce suivi post-commercialisation, il faut bien sûr également considérer la dimension promotionnelle. Pour répondre à ces objectifs divers, les caractéristiques méthodologiques des études de phase IV sont différentes de celles des essais

cliniques¹ : des critères d'inclusion/exclusion beaucoup moins sélectifs, un grand nombre de patients, une durée de traitement pouvant être très longue... De même, les associations avec d'autres médicaments sont typiques alors qu'elles sont exceptionnelles dans le cadre d'un essai clinique. La différence majeure réside donc dans la situation dans laquelle est conduit l'essai : un objectif « recherche » pour les phases I à III (propriétés pharmacologiques) alors qu'il s'agit d'un objectif « soin » pour les phases IV (efficacité et utilité). Un plan d'étude expérimental (essai clinique randomisé) est cependant souvent requis², sur la base de considérations éthiques et scientifiques, pour répondre aux questions concernant l'efficacité. A l'inverse, un plan d'étude moins contraignant (études observationnelles par exemple) sera plus approprié pour enquêter sur l'effet des médicaments dans la pratique courante si l'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi.

Pourtant, les flous méthodologiques existant pour bon nombre de ces essais laissent parfois la place à des études de qualité médiocre³ : objectif de l'essai mal défini, nombre de sujets non justifié voir non indiqué, critères de jugement multiples ou encore analyse statistique inadaptée. Et se pose donc la question de l'intérêt promotionnel de ce type d'essai, souvent inavoué par les firmes. Mettant à la disposition des investigateurs le médicament, ils permettent en effet une certaine pénétration du marché. Les niveaux de preuve forts (A et B) correspondent en effet à des résultats cohérents ou unanimes avec preuves scientifiques d'essais randomisés ou de forte puissance ou de méta-analyses d'essais randomisés, même si on trouve au niveau B les études prospectives ou rétrospectives (B2). En revanche, les

études cas-témoin sont placées au niveau C (résultats non cohérents ou essais critiquables méthodologiquement) et les séries rétrospectives ou séries de cas au niveau D (Résultats d'études comportant des biais importants), juste avant les accords d'experts...

Reste que l'importance de ces études, basées sur des critères ayant une meilleure signification médicale (disparition des plaintes, qualité de vie, morbi-mortalité), a été bien comprise par les Autorités. Lucien Abenham, ancien Directeur Général de la Santé, créait en effet en 2001 un groupe de travail⁴ pour « procéder, à sa demande, à l'analyse de certains médicaments au regard de leur impact en terme de santé publique, aux fins de contribuer à la définition des positions prises par la Direction Générale de la Santé (DGS) à la Commission de la Transparence et à l'élaboration par la DGS du projet de décision ministérielle quant à l'administration au remboursement ou à son renouvellement ». Le groupe soulignait alors « le rôle essentiel » d'une évaluation de l'impact d'un médicament sur la santé de la population en conditions réelles, à travers notamment la mesure de deux composants principaux : l'impact sur l'état de santé en termes de morbidité et/ou de mortalité évitée, et/ou de qualité de vie mais aussi l'impact sur le système de santé (soins de ville ou hospitaliers, utilisation de personnels de santé, actes techniques, biologiques, radiologiques ou encore utilisation d'autres médicaments).

PREMIERE PARTIE

-

SURVEILLANCE INSTITUTIONNELLE : LA PHARMACOVIGILANCE

2Surveillance institutionnelle : la Pharmacovigilance

D'après J. Dangoumau, « la pharmacovigilance est la partie de la pharmacologie clinique concernant les effets inattendus des médicaments survenant après leur commercialisation dans leur condition usuelle d'emploi ; la pharmacovigilance procède soit par étude systématique de type épidémiologique, soit par recueil des observations supposées être des effets indésirables ». En France, la pharmacovigilance est caractérisée par sa décentralisation avec un réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) répartis de façon à favoriser les échanges avec les professionnels de santé. Décentralisé pour le recueil et la validation de l'information, le réseau est centralisé au niveau de l'AFSSaPS et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance auquel est adjoint un Comité Technique de Pharmacovigilance. C'est à ce troisième niveau que sera perçu une alerte qui fera décider de la mise en œuvre d'une enquête pouvant mener la Direction de l'Evaluation de l'AFSSaPS à intervenir pour modifier le résumé des caractéristiques d'un produit, l'inscrire sur une liste des prescriptions particulières, ou encore pour suspendre ou retirer son autorisation de mise sur le marché^{5,6}.



Figure 1: Dispositif français de Pharmacovigilance⁷ :

L'information après sa validation et son analyse par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance accède à l'AFSSaPS, d'où elle doit repartir vers les professionnels de santé

2.1 Les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV)

Situés au sein des CHU, ils sont ainsi à proximité des services cliniques. Leur mission principale consiste à recueillir les notifications d'effets indésirables signalés par les professionnels de santé (médecin, chirurgien dentiste, sage-femme, pharmacien...). Il s'agit de « réactions nocives et non voulues à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physique ». Le but premier est l'identification de nouveaux effets indésirables non révélés au cours des études cliniques pour des raisons diverses (taille de l'échantillon trop petit, interaction médicamenteuse difficile à mettre en évidence...)⁸

On distingue plusieurs types d'effets indésirables :

- effet indésirable grave : effet indésirable létal, ou mettant la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.
- effet indésirable inattendu : effet indésirable non mentionné, dans son type, sa gravité ou sa fréquence dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- mésusage : utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du RCP.

Après la notification de ces effets, les cas sont documentés avec des moyens et délais adaptés à la gravité ou au caractère de nouveauté de l'effet indésirable présumé. La méthode officielle utilisée dans tous les CRPV en France est la détermination de l'imputabilité⁹. Elle consiste en une combinaison de trois critères « chronologiques », trois critères « sémiologiques » et un score « bibliographique ». Une telle démarche permet la relative standardisation des recueils de données ; et tous les dossiers créés pour chaque notification sont d'ailleurs ensuite saisis dans un système informatique national appelé Banque de données de Pharmacovigilance. L'utilisation de la technique d'"imputabilité" d'une part, et la saisie dans la banque de données nationale utilisant un format informatique comportant des renseignements obligés d'autre part, constituent deux étapes garantissant la qualité de l'information.

Une attention particulière est portée aux cas survenant chez des femmes enceintes ou qui allaitent : un suivi doit être réalisé pour connaître l'issue de la grossesse. De plus, les effets graves doivent être déclarés dans les meilleurs

délais à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS)

Les autres missions des CRPV comprennent notamment le renseignement des professionnels de santé sur les effets indésirables des médicaments, la formation des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance, l'archivage et le maintien de la confidentialité des données mais surtout la participation à des enquêtes pouvant être demandées par l'AFSSaPS.

Lorsque il existe des raisons de penser qu'un risque médicamenteux doit être évalué ou réévalué, un travail d'évaluation peut être initié par les autorités compétentes. Celui-ci va être mené sous la responsabilité d'un CRPV avec le responsable de pharmacovigilance industriel concerné.

2.2La pharmacovigilance à l'échelon national

L'AFSSaPS a notamment pour mission de veiller à la sécurité d'emploi des médicaments et promouvoir leur bon usage. Au sein de la direction de l'évaluation du médicament, c'est l'unité de Pharmacovigilance qui est en charge de coordonner l'activité des CRPV.

Une Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) coordonne, rassemble et exploite les informations recueillies par les CRPV, propose des enquêtes, émet des avis et suggère des décisions au directeur de l'AFSSaPS et donc au ministre de tutelle. Cette instance officielle est composée de représentants des autorités de santé et des organismes de recherche (AFSSaPS, Direction Générale de la Santé (DGS), direction des hôpitaux, INSERM), de cliniciens, de toxicologues, de pharmacologues, de pharmaciens hospitaliers et officinaux, d'une personnalité proposée par le ministre de la consommation et d'une personnalité représentant l'industrie pharmaceutique

Ses travaux sont préparés par un Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) qui comprend un représentant de chacun des centres régionaux et cinq membres de la commission nationale

L'AFSSaPS est tenue de rapporter toute présomption d'effet indésirable grave survenu sur le territoire national immédiatement et au plus tard dans les quinze jours à l'Agence européenne et au responsable de la mise sur le marché des médicaments.

L'organisation, le fonctionnement, les méthodes du dispositif de pharmacovigilance conduisent à la prise de décisions s'appliquant à la collectivité, permises par le recueil de cas individuels.

2.3 Enquête de Pharmacovigilance

Réalisée dans la perspective d'éventuelles mesures techniques et administratives destinées à prévenir, réduire ou supprimer un risque médicamenteux, l'enquête a pour but l'évaluation de ce risque. Cette évaluation est prise en compte par les autorités compétentes et/ou par le responsable de la mise sur le marché du médicament, lors d'une évaluation ou d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque d'un médicament.

2.3.1 Circonstances de l'ouverture d'une enquête

A la suite d'une alerte (nationale ou internationale), l'ouverture d'une enquête peut être décidée par le directeur général de l'AFSSaPS, sur proposition du CTPV ou de la CNPV, ou à la demande de la DGS. Cette enquête peut également faire partie d'une enquête coopérative européenne.

Un rapporteur est nommé parmi les responsables des CRPV et les objectifs de l'enquête sont définis dans le courrier officiel de l'Agence qui précise :

- les motifs de l'enquête
- le type d'effets indésirables concernés
- les spécialités et les formes concernées
- le nom du responsable de l'enquête

2.3.2 Les différents acteurs de l'enquête

Le rapporteur a pour rôle de rassembler, valider et analyser les données dans le but d'évaluer le risque lié à l'usage du médicament concerné. Pour cela, il utilise la banque nationale de Pharmacovigilance de laquelle il extrait les données puis prend contact avec les médecins notificateurs des effets considérés pour approfondir les observations. Il recherche et identifie les facteurs de risque afin de justifier les propositions, devant le comité technique, visant à diminuer ou à supprimer le risque.

Le responsable de la mise sur le marché du médicament concerné met à disposition du rapporteur l'ensemble des observations liées au médicament étudié.

Le comité technique s'assure de la bonne conduite de l'enquête et la valide ou non. Enfin, la Commission nationale de pharmacovigilance prend connaissance des données et conclusions de l'enquête présentées par le rapporteur, et propose au directeur de l'Agence des mesures de nature à diminuer ou supprimer le risque.

2.3.3 Déroulement de l'enquête

La méthodologie à utiliser, en particulier en matière d'analyse est définie de façon à être adaptée au sujet de l'enquête. Le responsable de l'enquête peut :

- être amené à définir les notifications à considérer

- prévoir la façon dont les effets et tout particulièrement ceux qui sont par nature irréversibles seront triés et imputés, selon que d'autres causes possibles auront ou non été éliminées
- décider si nécessaire de la forme d'un document qui permette la saisie écrite et éventuellement informatique d'une observation comportant tous les examens nécessaires au diagnostic différentiel

Une fois l'enquête ouverte, l'étape de collecte des données commence. Le responsable de la mise sur le marché du médicament rassemble toutes les notifications, avec le maximum d'informations possible, et les transmet au responsable de l'enquête. Les données sont alors mises en commun.

Un travail commun a ensuite lieu, notamment pour rechercher les doublons (observations recueillies par un ou plusieurs centres). Pour le travail d'imputabilité, le rapporteur et le responsable de la mise sur le marché peuvent chacun s'adjoindre le concours d'un ou plusieurs experts, spécialistes du domaine concerné. Les observations sont imputées en commun et, dans la mesure du possible, un consensus est recherché sur l'imputabilité de chaque observation, en prenant pour base la méthode officielle d'imputabilité et les avis des experts choisis. La synthèse du travail figure dans le rapport final.

Des éléments complémentaires peuvent être demandés par le rapporteur de l'enquête aux responsables de la mise sur le marché. Il peut s'agir de données pré-cliniques, de données cliniques pré ou post-AMM, de

notifications pertinentes venant de d'autres pays ou de publications faites dans le domaine.

A partir des notifications dont l'imputabilité est la plus élevée (vraisemblable et plausible) et d'autre part, à partir de l'ensemble des notifications, le profil particulier de l'effet indésirable est défini ainsi que les facteurs de risques y étant associés. Les paramètres pris en compte sont :

- les caractéristiques cliniques et biologiques de l'effet indésirable
- la posologie
- le délai d'apparition
- l'évolution
- le délai de régression à l'arrêt
- l'intensité des effets
- la gravité
- les caractéristiques particulières des personnes concernées (sexe, âge, terrain génétique, pathologie traitée, médicaments associés, etc...), dans la mesure du possible, par rapport à celles de l'ensemble des personnes traitées
- les mécanismes possibles
- les facteurs de risque possible
- les formes galéniques en cause

A l'issue de ce travail, sont dégagés les arguments (atypies cliniques, évolution du nombre de notifications survenues, répartition géographique et statistiques diverses) qui plaident en faveur ou non du rôle causal du médicament.

L'incidence des "notifications" est estimée par rapport au "nombre de traitements vendus exprimé en jours de traitement". Chaque fois que cela est possible, sont évalués :

- le nombre de cas réellement survenus
- le nombre de personnes traitées
- les caractéristiques de l'utilisation du médicament (durée de prescription, indication, posologie)

2.3.4 Rapport final et décisions prises

Un rapport commun est rédigé par le responsable de l'enquête et agréé par le responsable de la mise sur le marché. Il résume les constatations et les réflexions menées sur les différents points. Une vue synthétique du problème avec les éléments essentiels chronologiques et sémiologiques, les doses, les médicaments associés avec leur imputabilité doit être présentée. Ce rapport confidentiel est soumis aux membres du CTPV et de la CNPV. La publication des données de l'enquête est soumise au responsable de la mise sur le marché du médicament et subordonnée à l'accord du directeur général de l'AFSSaPS.

La CNPV fait ensuite ses propositions au directeur général de l'AFSSaPS. Les résultats de l'enquête peuvent mener la Direction de l'Evaluation de l'AFSSaPS à intervenir pour modifier le résumé des caractéristiques d'un produit et la notice patient, l'inscrire sur une liste de prescriptions particulière, voire même le suspendre ou retirer son autorisation de mise sur le marché.

2.3.5 Intérêt des enquêtes de pharmacovigilance

Ces expertises de pharmacologie clinique demeurent largement méconnues de la communauté scientifique et médicale¹⁰. En effet, la nature essentiellement médico-réglementaire de ces travaux entraîne une confidentialité des résultats qui perdure bien souvent même après décisions publiques (modification de RCP, d'AMM). Il faut aussi signaler que dans l'esprit des autorités académiques, ces regroupements de cas ne répondent pas exactement aux exigences méthodologiques de la pharmacoépidémiologie, et demeurent entachées de la subjectivité de l'expertise.

Pourtant, le travail de synthèse des enquêtes, par regroupement des cas, permet une étude approfondie des pathologies iatrogènes graves rencontrées en pratique médicale. Il ne s'agit naturellement pas d'études épidémiologiques stricto sensu, mais la méthode française d'imputabilité permet de mettre en évidence de nombreux "cas témoins", ce qui rend l'expertise tout à fait étayée pour ce qui est de la relation causale. Il semble donc bien que ces travaux, largement méconnus, devraient bénéficier d'une beaucoup plus large diffusion dans les publications scientifiques et médicales.

2.4 La pharmacovigilance par les industriels

Obligation est faite aux fabricants de produits de santé de transmettre à l'AFSSaPS les observations qui leur sont rapportées semestriellement ou annuellement. Dans la plupart des laboratoires, un responsable de pharmacovigilance a été désigné. C'est lui qui est en charge de renseigner les médecins qui téléphonent. Une collaboration efficace entre système officiel et privé s'est ainsi développée.

Une synthèse de l'ensemble des observations recueillies dans le monde entier pour un médicament donné est produite toutes les 6 mois par le laboratoire. Il s'agit des *Periodic Safety Update Reports* (PSUR)^{11,12}. La rédaction d'un PSUR comprend plusieurs étapes : la description de l'ensemble des observations recueillies, l'étude de ces cas, la présentation et l'analyse des données et enfin l'avis médical et l'évaluation du risque. Des données sur le nombre de patients exposés au traitement sont aussi présentées et doivent permettre des estimations de l'incidence. Les PSURs peuvent être une source importante pour l'identification de nouveaux signaux portant sur la sécurité d'utilisation du médicament, un moyen permettant de déterminer d'éventuels changements du profil de bénéfice/risque et un moyen effectif de communication du risque aux autorités.

Les industriels doivent également participer aux procédures d'enquêtes lorsque celles-ci sont décidées par les autorités pour un médicament donné. Ils coopèrent en mettant en commun les données utiles à l'évaluation des

bénéfices et des risques de ce médicament et tout particulièrement les données sur les effets indésirables, les ventes et l'usage de celui-ci.

Enfin, les industriels responsables de pharmacovigilance sont tenus de former les délégués médicaux sur la législation, les méthodes et les buts de la pharmacovigilance. Ces derniers jouent en effet un rôle important dans la transmission des informations depuis les professionnels de santé vers les laboratoires sur les effets indésirables des médicaments au cours de leur commercialisation.

DEUXIEME PARTIE

-

LES ETUDES ENTREPRISES PAR LES LABORATOIRES EN POST-AMM

3 Etudes entreprises par les laboratoires en post-AMM

3.1 Etudes expérimentales

Certaines études post-commercialisation entreprises par les laboratoires sont tout à fait calquées sur la méthodologie des essais cliniques expérimentaux. Elles répondent donc au même niveau d'exigence incluant notamment randomisation et double-aveugle.

Une telle méthodologie dans le contexte post AMM répond à des besoins bien définis :

- Etude de sous-groupes (personne âgées, enfants)
- Etude de nouvelles propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques
- Etude de l'observance dans la pratique réelle
- Etude de la qualité de vie

La qualité du recueil des données peut varier en fonction de l'objectif, mais toute étude doit être suivie d'une analyse au minimum

3.1.1 Etudes de supériorité

3.1.1.1 Introduction

Un essai de supériorité a pour but de comparer un nouveau traitement par rapport à un traitement actif existant.

Le point important dans ce type d'étude est de s'assurer que le médicament comparateur actif est utilisé aux doses appropriées et selon le mode d'administration validé¹³. En effet, des études cherchant à favoriser le médicament testé peuvent présenter de bons résultats grâce à une utilisation du comparateur à des doses trop faibles voire même grâce à l'utilisation d'un comparateur ne correspondant pas au traitement de référence pour une pathologie donnée.

3.1.1.2 Sources de biais et minimisation

Les mêmes biais que pour les essais contre placebo existent : sélection des patients, durée de l'évaluation, ... Un protocole rigoureux apparaît donc nécessaire avec le plus souvent randomisation et réalisation de l'étude en double-aveugle. Le double-aveugle n'est cependant pas toujours possible : en oncologie, par exemple, cela est souvent difficile en raison de modes et voies d'administration des traitements différents, de toxicités différentes...

Il existe aussi un biais spécifique aux études de supériorité contre contrôle actif. En effet, tant l'investigateur que les sujets savent qu'ils reçoivent un traitement actif (même s'ils ne savent pas quelle molécule). Cela peut conduire

l'investigateur à classer les cas de résultats indéterminés comme des succès, et donc augmenter artificiellement l'efficacité des traitements.

3.1.1.3 Considérations éthiques et variations de plans d'études

D'une manière générale, les études de supériorité vs contrôle actif posent moins de problèmes éthiques et pratiques que celles réalisées contre placebo puisque tous les sujets reçoivent un traitement actif. Il faut cependant garder à l'esprit que les sujets recevant le nouveau traitement ne reçoivent pas la thérapie standard (tout comme un groupe placebo). Cela est d'autant plus important si le contrôle actif a prouvé qu'il apportait une amélioration de la survie ou une diminution de l'occurrence d'une morbidité irréversible (conditions dans lesquelles un placebo n'est pas acceptable). Ainsi, s'il n'existe pas de fortes présomptions pour que la nouvelle molécule à l'étude soit au moins aussi efficace que la référence, une étude 'ajoutée' (*add-on study*) peut s'avérer plus appropriée.

Une étude ajoutée est un essai contrôlé vs placebo de la nouvelle molécule chez des patients recevant aussi le traitement de référence. On étudie fréquemment les anticancéreux, antiépileptiques ou encore les médicaments de l'infarctus du myocarde selon ce protocole. Mais l'efficacité n'est établie que pour des associations de traitements au cours de ces études et la dose en monothérapie peut être différente de celle mise en évidence au cours de l'étude. Il faut enfin préciser que cette démarche permet la mise en évidence d'une efficacité avant tout dans les cas où le traitement à l'étude et le

traitement de référence ont des mécanismes d'action pharmacologiques différents même s'il existe des exceptions. Par exemple, une association de traitements destinée à des patients séropositifs pour le VIH peut montrer un effet bénéfique même si les deux molécules possèdent le même mécanisme d'action en raison d'un délai à l'apparition de résistances.

Un autre type de plan d'étude (dérivé de l'étude ajoutée) peut parfois donner des informations en monothérapie, il s'agit de l'étude de remplacement. Il convient particulièrement au contexte de maladie chronique. On ajoute, par allocation aléatoire, la molécule à l'essai ou un placebo au traitement habituel donné à une dose efficace ; dans un deuxième temps, le traitement conventionnel est retiré progressivement. La capacité à maintenir les patients dans un état stable est ensuite observée dans les deux groupes (placebo et traitement actif) en utilisant des critères de succès prédéfinis. Cette approche a notamment été utilisée pour l'évaluation de certaines molécules antiépileptiques en monothérapie.

3.1.1.4 Limites

Ces études sont le plus souvent réalisées sur de très grands échantillons avec un déploiement d'énergie parfois disproportionné en regard de la signification clinique de la différence observée. De plus, elles se limitent à un seul aspect de la performance du traitement : le critère pour lequel on cherche à mettre en évidence la supériorité.

3.1.2 Etudes d'équivalence/non-infériorité

3.1.2.1 Introduction

Les essais thérapeutiques qui ont pour but de démontrer l'équivalence entre l'efficacité d'un traitement à l'étude et celle d'un traitement de référence sont appelés « essais d'équivalence ». On regroupe sous ce terme les essais d'équivalence stricto sensu et les essais de non infériorité.

De manière générale, l'adoption d'un nouveau traitement suppose qu'il existe des preuves issues d'essais cliniques qu'il représente une avancée thérapeutique. Le progrès thérapeutique consiste le plus souvent en une efficacité supérieure à celle du traitement de référence. La preuve est alors apportée par un essai visant à montrer la supériorité du nouveau traitement. Cependant dans certaines situations, l'avancée thérapeutique peut résider dans d'autres critères comme une meilleure tolérance, observance ou qualité de vie ou encore un coût moindre. Ceci est d'autant plus vrai qu'en 2004, les traitements de référence sont le plus souvent très actifs.

<i>Critère d'intérêt</i>	<i>Exemples</i>
Tolérance	- Effets indésirables moindres ou moins graves - Suppression d'interaction médicamenteuse
Observance	- Voie d'administration plus simple (orale par

	rapport à injectable, bolus à la place de perfusion) - Fréquence d'administration (une fois par jour par rapport à plusieurs, monodose par rapport à doses répétées)
Indices de Qualité de vie	- Traitement médicamenteux par rapport à un traitement chirurgical
Critères socio-économiques	- Coût plus faible

Tous ces avantages peuvent justifier l'adoption du nouveau traitement même si son efficacité n'est pas supérieure au traitement de référence précédent. Mais le traitement devra montrer au minimum sa non infériorité par rapport au traitement de référence.

3.1.2.2 Méthodologie

La méthodologie et les techniques statistiques à utiliser dans ce type d'essais sont encore un peu floues¹⁴. Il en résulte que ces essais peuvent inclure parfois trop peu de patients ou comporter des biais intrinsèques tendant à conclure à l'absence de différence. Or la conclusion de l'équivalence entre deux traitements ne peut pas être fondée sur l'absence de mise en évidence d'une différence entre ces mêmes traitements¹⁵. En effet, si l'on prend le cas où on inverserait l'hypothèse nulle en cherchant à rejeter une hypothèse d'existence d'une différence, on se rend compte que la conclusion n'est pas possible puisque dans ce cas l'hypothèse nulle correspond à une infinité de valeurs et il devient impossible de calculer la probabilité d'obtenir la

valeur observée sous l'hypothèse nulle. La recherche d'une conclusion d'équivalence parfaite entre deux traitements est donc impossible sur le plan de la logique des tests d'hypothèse. Ainsi, à la différence des essais comparatifs, deux aspects caractérisent les essais d'équivalence et de non-infériorité : la détermination de l'intervalle de confiance et de la taille de l'échantillon, et la validité interne de l'essai.

3.1.2.3 Intervalle de confiance et taille de l'échantillon

Pour conclure à l'équivalence de deux traitements, il faudra alors prouver que la différence existant entre ceux-ci est négligeable sur le plan clinique. On précise donc un intervalle d'équivalence défini par les bornes Δ et $-\Delta$ qui correspond à l'écart le plus grand pouvant être jugé cliniquement acceptable entre les deux traitements (la justification clinique est indispensable et l'intervalle retenu doit être inférieur aux écarts observés dans les tests de supériorité appliqués au comparateur actif). On détermine ensuite un intervalle de confiance bilatéral pour les essais d'équivalence : cela revient à appliquer deux tests unilatéraux simultanés pour tester l'hypothèse nulle que la différence des traitements déborde de l'intervalle d'équivalence contre l'hypothèse alternative que la différence des traitements est incluse intégralement dans l'intervalle d'équivalence (les deux hypothèses nulles étant disjointes, on limite convenablement l'erreur de première espèce). Pour ce qui est des essais de non-infériorité, on utilise un simple test unilatéral testant l'hypothèse nulle que la différence des traitements est égale à la borne

inférieure de l'intervalle d'équivalence contre l'hypothèse alternative que la différence des traitements est plus grande que la borne inférieure de l'intervalle d'équivalence.

3.1.2.4 Validité interne des essais

La seconde caractéristique des essais d'équivalence est le manque de contrôle interne naturel sur la validité. En effet, dans un essai comparatif, la motivation est importante pour éliminer tout manque de soin dans la construction, la conduite et l'analyse car cela augmenterait la difficulté à mettre en évidence une différence entre les deux traitements. Ainsi, la détection d'une différence entre les deux traitements n'implique pas seulement que cette différence existe mais aussi que l'essai est de qualité suffisante pour la mettre en évidence. Une telle motivation manque dans les essais d'équivalence où la conclusion peut résulter de la véritable équivalence mais aussi d'un pouvoir discriminatoire trop faible : échantillon trop petit, patients susceptibles de guérir spontanément sans traitement particulier...

Par ailleurs, la conclusion sur l'équivalence de deux traitements ne signifie pas que les deux traitements sont efficaces, il se peut aussi que les deux soient inefficaces. Il est donc vital de posséder certains moyens de contrôle sur l'efficacité des traitements et on doit être certain que si un troisième bras placebo avait été introduit, les deux traitements actifs auraient montré une efficacité supérieure au placebo.

Afin d'assurer des résultats valides, une attention particulière doit donc être portée sur le plan de l'essai, la rigueur dans la conduite de l'essai, et des

contrôles supplémentaires durant l'analyse. De même, les critères d'inclusion et d'exclusion, les doses administrées, la prise d'autres médicaments chez les patients doivent être déterminés et vérifiés rigoureusement. Enfin, il est intéressant durant l'analyse de rechercher des similarités entre l'essai d'équivalence et l'essai comparatif réalisé auparavant en terme de compliance des patients, mais aussi le nombre de patients perdus de vue et les raisons de cette perte.

3.1.2.5 Plan d'étude

La conduite de l'étude en double aveugle ainsi que la randomisation sont aussi importantes qu'au cours d'un essai comparatif. Les critères d'inclusion et d'exclusion doivent être choisis sur la base de l'expérience précédente du comparateur actif pour être certain que l'essai contient des patients susceptibles de répondre au comparateur actif et donc éviter une conclusion d'équivalence liée à l'absence de réponse.

La fréquence d'administration et les doses administrées¹⁶ doivent refléter ce qui est connu être efficace sur la base des essais cliniques précédents. En effet, des doses trop fortes choisies pour les deux médicaments pourraient conduire à un seuil maximal dans la réponse des patients, permettant de conclure à l'équivalence sans savoir ce qu'il en est vraiment avec les doses usuelles. A l'inverse, des doses exagérément basses peuvent conduire à de fausses conclusions, par l'absence de réponse thérapeutique.

3.1.2.6 Analyse des données

L'analyse en intention de traiter (*Intention to treat* ITT) englobe l'ensemble des patients sur la base de leur traitement randomisé, qu'ils aient arrêté de le prendre ou non, qu'on leur ait donné le bon traitement ou non ou qu'ils aient violé le protocole de n'importe quelle autre manière. Dans l'interprétation des essais cliniques en général, seule l'ITT est valide. Elle peut ensuite être complétée par l'analyse per protocole pour étudier la concordance des résultats. Celle-ci ne prend en compte que les patients ayant complété le protocole et satisfaisant aux critères d'entrée dans l'essai,

Dans le cadre d'essais d'équivalence, l'intérêt de chacune de ces deux analyses est différent. L'analyse en intention de traiter, à l'inverse du cadre des essais de supériorité où elle se révèle conservatrice, introduit beaucoup de biais dans l'interprétation des essais d'équivalence. En effet, tout élément venant brouiller la différence entre les deux groupes de traitement va accroître les chances de conclure à l'équivalence.

L'analyse per protocole est plus susceptible de mettre en évidence une différence significative entre deux traitements plutôt que de la gommer ; mais dans le cas des essais d'équivalence, cette analyse peut également biaiser les résultats dans le sens d'une conclusion de non différence. C'est le cas si des patients ne répondant pas à l'un ou l'autre des traitements sont exclus. C'est pourquoi les sous-groupes de patients éliminés précocement de l'étude doivent être examinés de près pour identifier tout biais.

Il est donc indispensable de mettre en place ces deux types d'analyse dans le cadre des essais d'équivalence afin de montrer l'équivalence dans les deux cas.

3.1.2.7 Conclusion

Le problème le plus souvent rencontré dans les essais d'équivalence est qu'ils sont réalisés et analysés comme s'il s'agissait d'études comparatives, sans méthodologie spécifique. Pour palier certaines faiblesses méthodologiques, Makuch et Johnson proposent que chaque essai soit précédé d'une revue de la littérature exhaustive des essais cliniques contre placebo réalisés avec le comparateur. Ils préconisent aussi d'adopter un plan d'étude (critères d'inclusion, doses, mesures de réponse) facilitant la comparaison avec les travaux antérieurs et assurant que le médicament comparateur sera actif. Les essais de non-infériorité représentent une large proportion des essais menés sous l'égide des industriels. La réalisation de ces essais, parfois conçus pour répondre à des exigences réglementaires, peut poser, outre les problèmes méthodologiques évoqués plus haut, certains problèmes éthiques : Les patients bénéficient-ils d'une réelle amélioration de soins en prenant part à ces essais ? Il est vrai que la réalisation d'essais d'équivalence ne répond pas toujours à des besoins réels et se plie parfois au plan de développement marketing de la firme.

3.1.3 Switch de l'objectif de la comparaison

Lorsque les résultats de l'étude deviennent disponibles, on peut se rendre compte qu'ils ne répondent pas à la question posée : ainsi il se peut que les résultats d'une étude de supériorité ne prouvent que la non-infériorité du nouveau médicament. A l'inverse, les résultats d'une étude de non-infériorité peuvent finalement prouver la supériorité du produit testé. Un changement d'objectif est alors possible.

Le changement d'objectif le plus cohérent est le switch entre une étude de supériorité et de non-infériorité. L'objectif des études d'équivalence est en effet trop spécifique pour être modifiable¹⁷.

3.1.3.1 Interprétation d'une étude de non-infériorité comme une étude de supériorité

Si l'intervalle de confiance à 95% de l'effet du traitement se trouve non seulement au-dessus de $-\Delta$, mais aussi au-dessus de zéro, il y a preuve d'une supériorité avec une significativité statistique de moins de 5% ($p < 0,05$).

Dans ce cas, il devient possible de calculer la probabilité critique (p_c) associée avec un test de supériorité et d'évaluer si elle est suffisamment faible pour rejeter de manière solide l'hypothèse de "non différence". Habituellement, cette démonstration d'un bénéfice est suffisante par elle-même, à condition que les profils de tolérance du nouvel agent et du comparateur soient similaires. Mais lorsque l'on observe une toxicité supérieure, il est important d'évaluer l'ampleur

de l'efficacité du médicament à l'étude afin d'évaluer si celle-ci est suffisante pour contrebalancer les effets indésirables.

D'autres facteurs sont également à considérer lors d'un changement d'objectif :

- La pertinence du comparateur :

Si le comparateur était adapté pour une démonstration de non-infériorité, alors il devrait y avoir des données contrôlées montrant que c'est un traitement effectivement actif. Le comparateur doit être dans sa situation normale d'utilisation, un contexte dans lequel les résultats d'efficacité sont connus et validés.

- Choix du mode d'analyse des données

Dans une étude de supériorité, le mode d'analyse de choix est l'analyse en intention de traiter, un soutien pouvant être apporté par l'analyse per protocole.

Dans une étude de non-infériorité, ces deux types de modes d'analyse des données sont d'importance égale et leur utilisation doit conduire à des résultats similaires pour permettre des conclusions robustes. Un changement d'objectif doit mettre l'accent sur cette différence.

- Qualité de l'étude

Une étude visant à démontrer l'équivalence ou la non-infériorité doit suivre de façon cohérente le plan du protocole afin d'être fiable. Toute déviation, qu'il s'agisse des critères d'inclusion, du traitement destiné, du calendrier de l'étude, de la manière et de la précision dont sont effectuées les mesures, tend

à réduire la sensibilité de l'essai et à conclure faussement à la 'non différence' alors que les déviations sont de nature aléatoires et non systématiques. L'importance du biais associé à ces déviations par rapport au protocole est généralement inconnue et peut rendre les résultats ininterprétables.

L'impossibilité de montrer une différence entre les deux traitements peut aussi se produire lorsque les deux traitements sont inefficaces, dans le cas où ils ne sont pas administrés correctement. Ce problème n'affecte pas les études de supériorité avec la même importance car la démonstration d'une différence représente elle-même la validation de la sensibilité de l'essai. L'estimation de l'importance de l'effet peut cependant être également affectée de façon similaire.

Pour ces raisons, le changement d'objectif de la non-infériorité à la supériorité semble apporter par le fait un plus grand degré de confiance dans la conclusion.

Pour conclure, un changement d'objectif de l'étude de la non-infériorité à la supériorité est possible sous les conditions suivantes :

- L'étude doit avoir été convenablement construite et menée conformément aux strictes exigences de l'étude de non-infériorité
- Les valeurs réelles de la probabilité critique p_c pour la supériorité doivent être présentées pour permettre un jugement indépendant du niveau de preuve du résultat.
- L'accent doit être mis sur l'analyse en intention de traiter.

3.1.3.2 Interprétation d'une étude de supériorité comme une étude de non-infériorité

Si une étude de supériorité échoue à démontrer une différence significative entre les deux traitements, on peut alors se contenter d'établir la non-infériorité du traitement étudié. Dans ce cas, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % fournit une estimation quantitative de l'effet minimum du traitement en comparaison du traitement contrôle.

Il est vrai que prédéfinir une marge de non-infériorité ne paraît avoir du sens seulement lorsque l'on souhaite étudier la non-infériorité du traitement étudié. Cependant, dans toute étude de supériorité pour laquelle la non-infériorité peut être un résultat acceptable en réponse à la problématique étudiée, il est prudent de spécifier une marge de non-infériorité afin d'éviter les difficultés qui découlent d'une définition de marge a posteriori. En effet, il est très difficile, une fois les résultats connus, de choisir une marge de façon objective.

- Comparateurs, doses, population patients et critères de jugement adéquats.

Un comparateur choisi pour une démonstration de supériorité peut ne pas être adapté pour conclure à la non-infériorité. Afin d'être acceptable, il faudra établir qu'il existe des données contrôlées provenant d'études de supériorité de bonne qualité fournissant des preuves que le comparateur est un

traitement actif aux effets reproductifs. Il faudra également détailler l'importance de cet effet en comparaison de l'absence de traitement.

- Choix du mode d'analyse des données

Les mêmes remarques que précédemment s'appliquent également à ce changement d'objectif.

- Qualité de l'étude

Comme précédemment, les déviations au protocole apparaissent comme source de biais et peuvent venir fausser les résultats. Mais le changement d'objectif de la supériorité à la non-infériorité engendre ici un moins bon degré de confiance dans les conclusions de l'analyse. Il sera donc nécessaire de vérifier méthodiquement la sensibilité de l'étude grâce à différents facteurs. D'abord, des preuves (directes ou indirectes) que le traitement contrôle montre son efficacité habituelle, doivent être fournies. On peut aussi vérifier l'efficacité du médicament comparateur en confrontant les résultats avec des études précédentes démontrant son efficacité. Enfin, il est intéressant de confronter également les niveaux de non-observance et de perdus de vue obtenus dans l'essai avec ceux des études précédentes pour le comparateur.

En conclusion, le changement d'objectif d'un essai de la supériorité à la non-infériorité apparaît possible sous les conditions suivantes :

- La marge de non-infériorité en comparaison au traitement comparateur a été pré-définie ou peut être justifiée (Cette

dernière solution est difficile d'application et paraît limitée aux cas où il existe une valeur Δ acceptée et reconnue par tous).

- Les analyses selon le principe intention de traiter et per protocole (fournissant intervalles de confiance et probabilité critique pour l'hypothèse nulle d'infériorité) donnent le même résultat.
- L'étude doit avoir été convenablement construite et menée conformément aux strictes exigences de l'étude de non-infériorité
- Il existe des preuves directes ou indirectes que le traitement contrôle montre son niveau d'efficacité habituelle.

3.1.3.3 Conclusion

Seule la perspective d'un essai d'efficacité comparant deux traitements actifs sur la base d'une seule variable a été considérée ici. Dans la pratique, les études ont souvent plus d'une variable. Et dans l'optique d'un changement d'objectif, chacune de ces variables requière des conclusions distinctes en terme de supériorité ou non-infériorité.

Il apparaît dans cette analyse que le switch de la non-infériorité à la supériorité pose finalement peu de problèmes sous réserves que l'étude soit bien construite et menée. En revanche, le passage de la supériorité à la non-infériorité est problématique si l'on ne détermine une marge d'équivalence qu'après avoir pris connaissance des résultats de l'étude.

Le problème de changement d'objectif a posteriori peut être évité par un plan d'étude envisageant à la fois la supériorité et la non-infériorité comme résultats potentiels. Dans ce cas précis, tous les points évoqués précédemment sont à considérer au cours de la construction de l'étude. L'analyse statistique, en particulier, devrait être construite en utilisant une procédure graduelle progressant depuis la non-infériorité jusqu'à la supériorité.

3.2 Etudes observationnelles

3.2.1 Introduction

Les essais expérimentaux vus précédemment représentent le « gold standard » pour l'étude des médicaments en raison de leur méthodologie très fiable caractérisée par les facteurs suivants : randomisation, double-aveugle, critères de jugement préspecifiés, suivi complet. Cependant, il arrive qu'ils ne soient pas adaptés à certaines situations comme dans l'approche rétrospective où la randomisation est d'application difficile, ou encore pour des raisons éthiques¹⁸. De plus, les essais cliniques sont d'un coût de réalisation très élevé (application des Bonnes Pratiques Cliniques, protection du patient...). Une autre approche peut alors parfois être mise en œuvre par les firmes : elle consiste en l'observation naturalistique d'un critère lié à l'utilisation du médicament sans l'influencer. L'objectif est d'en décrire les modalités ou d'en mesurer l'effet. Ces études, dites observationnelles, vont typiquement étudier l'efficacité d'un médicament en s'intéressant par exemple à la morbidité ou mortalité comparée entre des groupes de patients traités et non traités¹⁹. Elles peuvent aussi chercher à identifier des effets indésirables peu fréquents ou à

l'inverse identifier un profil d'effet indésirable favorable au médicament. Faisant appel aux méthodes de l'épidémiologie, différentes mises en œuvre d'études observationnelles sont possibles : études de cohorte, études de type cas-témoin, études transversales descriptives. Mais toutes présentent les mêmes limites résumées par la question suivante : Les données des études observationnelles sont-elles suffisamment robustes pour permettre une attribution de causalité ?²⁰ De nombreux biais ont en effet été mis en évidence (facteurs de confusion, biais de rappel et de détection)²¹ et les résultats provenant de ces études semblent donc à considérer avec la plus grande circonspection.

3.2.2 Méthodologie

3.2.2.1 Index de mesure

L'exploitation d'études épidémiologiques fait intervenir des paramètres statistiques qui lui sont propres : risque relatif, rapport des cotes,

Les résultats d'un essai utilisant un critère binaire se représentent facilement par un tableau de contingence 2x2. Les lignes représentent les deux groupes de l'essai : le groupe recevant le traitement expérimenté et celui recevant le traitement de contrôle. Les deux colonnes correspondent aux deux modalités du critère de jugement : celle associée à un échec du traitement (la survenue de l'événement) et celle associée au succès du traitement (non survenue de l'événement).

	Echec	Succès	Total
Traitement expérimenté	a	b	$a + b$
Traitement contrôle	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	N

Le nombre de sujets total de l'essai est N , l'effectif du groupe expérimental est $a + b$, celui du groupe contrôle $c + d$. a représente le nombre de sujets du groupe expérimental présentant un échec (aussi appelé nombre d'événements).

Il est possible d'exprimer ces effectifs en terme de risques. Le risque echec dans le groupe expérimental est $r^E = a / (a + b)$ et celui du groupe contrôle $r^C = c / (c + d)$.

Plusieurs mesures de l'effet traitement peuvent être calculées.

Le risque relatif est le rapport du risque dans le groupe traité sur le risque dans le groupe contrôle. Il exprime l'effet du traitement relativement au risque de base (du groupe contrôle) :

$$RR = \frac{r^E}{r^C} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

La réduction relative du risque dérive de ce premier index de mesure :

$$RRR = 1 - RR$$

La différence de risque : Elle devient négative en cas de traitement bénéfique, on parle alors de réduction absolue du risque (RAR), et positive en

cas de traitement délétère. La valeur zéro témoigne de l'absence d'effet du traitement.

$$DR = r^E - r^C$$

Le rapport des cotes ou « odds ratio » est le rapport de la cote pour l'événement dans le groupe E et de la cote de l'événement dans le groupe C.

$$RC = \frac{\frac{r^E}{1-r^E}}{\frac{r^C}{1-r^C}}$$

La cote (« odds ») est égale à $c = r / (1 - r)$. Dans un groupe donné, le risque r peut être vu comme la proportion de sujets présentant l'événement étudié, et la valeur $1 - r$ la proportion de sujets ne présentant pas cet événement. Une cote peut donc être interprétée de la façon suivante : dans un groupe, pour 100 patients ne présentant pas l'événement étudié, $100 \times c$ le présentent.

Le rapport des cotes est une bonne approximation du risque relatif quand le risque de base est faible.

Les deux mesures multiplicatives (risque relatif et rapport des cotes) prennent des valeurs inférieures à 1 quand le traitement est bénéfique (le risque sous traitement est inférieur au risque sous traitement contrôle) et supérieure à 1 si le traitement est délétère. En cas d'absence d'effet du traitement, ces deux mesures valent 1.

Le nombre de sujets à traiter : Son calcul est simple : le NST correspond simplement à l'inverse de la réduction absolue de risque (RAR) et s'exprime sous la forme immédiatement compréhensible *"il faut traiter 50 sujets pendant*

5 ans pour éviter un accident". Cette mesure permet de rapporter facilement les effets secondaires au bénéfice:

3.2.2.2 Les différents types d'étude

3.2.2.2.1 Etudes de cohorte

Les enquêtes de cohorte²² consistent à comparer le résultat de santé observé chez des personnes suivies, ayant reçu le traitement (« exposées ») avec le résultat observé chez d'autres personnes (« non exposées ») généralement au cours de leurs soins médicaux. Deux types d'études sont possibles : prospectives où la cohorte est constituée en début d'étude avec suivi au cours du temps de la survenue d'événements ; rétrospective dans le cas où l'on peut disposer de données recueillies antérieurement caractérisant de manière exhaustive l'histoire d'une population particulière (accès aux dossiers médicaux).

Le premier paramètre à définir correspond aux critères d'inclusion, ils permettront de définir la cohorte quant à l'exposition au traitement : nature précise, dose, ancienneté... L'état de santé initial à l'entrée dans la cohorte est également capital pour s'assurer de la nouveauté des événements survenant au cours de l'étude.

Le deuxième point à considérer concerne le choix d'un groupe témoin. Il est essentiel que ce groupe référence présente une forte similitude avec le groupe traité (âge, sexe). En effet, toute différence avec le groupe traité devra être prise en compte lors de l'analyse et affaiblira d'autant les résultats issus de la

comparaison. On distinguera alors les références internes des références externes.

Enfin, le suivi de la cohorte doit être rigoureux quant au statut de chaque patient : suivi ou perdu de vue, atteint ou non par le paramètre étudié.

3.2.2.2 Etudes cas-témoins

Les enquêtes cas-témoins recherchent un antécédent de prise du traitement à évaluer chez des malades atteints de l'affection que le traitement est supposé éviter, comparativement à des témoins non malades. Les deux groupes comparés sont supposés provenir d'une même population, leur similitude est donc un point essentiel. Le groupe témoin est caractérisé par une appartenance à la même population d'origine que les cas tout en étant indemne de l'affection définissant les cas. Enfin, les critères d'inclusion doivent être très précis pour avoir des cas homogènes.

Sélection des cas : Toutes les précautions doivent être prises pour avoir une définition précise de l'atteinte étudiée et obtenir pour l'ensemble des cas des mesures objectives de cette atteinte. Les critères de diagnostic doivent être définis à l'avance et appliqués de façon standardisée.

Choix des témoins : Le groupe témoin est construit pour servir de référence et fournir une fréquence de base de l'exposition au facteur de risque dans la population dont sont issus les cas. Il s'agit donc de sujets indemnes de l'effet étudié (mêmes critères de sélection).

Le recueil des données dans une enquête cas-témoins est par essence rétrospectif. En plus des risques d'erreur pouvant intervenir du fait qu'il faut

parfois remonter à des expositions lointaines, le problème spécifique dans les enquêtes cas-témoins est celui d'une erreur différentielle dans les informations recueillies : c'est-à-dire, que ce soit les cas eux-mêmes (à cause de leur maladie), soit les personnes chargées de les interroger (parce qu'elles connaissent le but de l'enquête) risquent de rapporter plus précisément les expositions auxquelles auraient été soumis les groupes de cas. Ce type d'erreur peut entraîner une surestimation dans l'estimation de l'odds ratio.

Une étude complète de tous les paramètres caractéristiques de l'exposition : niveau, durée, date de début, date de fin, etc. peut permettre d'approcher le mécanisme sous-jacent à partir des relations dose-effet. D'une façon générale, les enquêtes cas-témoins sont donc bien adaptées à l'étude d'effets indésirables rares pour lesquels le délai depuis le début de l'exposition est relativement long, situation dans laquelle une cohorte nécessiterait une population de grande taille, suivie sur plusieurs années. Néanmoins, ce type d'étude ne permet pas le calcul de fréquence des effets indésirables obtenus puisqu'il s'agit de populations construites. Il en est de même des séries de cas qui, relevant d'une approche purement descriptive, ne permettent aucune conclusion sur la causalité ou fréquence d'un effet indésirable.

3.2.2.3 Les biais

Qu'il s'agisse d'études de cohorte ou cas-témoins, le point méthodologique essentiel apparaît être l'équité entre les deux groupes comparés, les études expérimentales couvrant cet aspect par la randomisation. En effet, les essais

cliniques fournissent des groupes équivalents non seulement en facteurs connus pronostics, mais aussi en toutes variables inconnues pouvant éventuellement influencer le résultat final (sévérité de la maladie, comorbidité, prédisposition génétique et toute une gamme de variables socio-économiques). Les études non randomisées, pour pouvoir répondre à cette exigence, doivent être transformées par un ajustement statistique.

3.2.2.3.1 Facteurs de confusion

Un facteur (comme la sévérité initiale de la maladie) peut être associé avec l'utilisation favorisée (ou au contraire réduite) du traitement, et de ce fait influencer le paramètre étudié. Ainsi, pour schématiser, on peut craindre que le traitement ne soit prescrit qu'aux patients les plus à risque. Ce type de biais peut produire des mauvaises estimations non seulement de l'importance de l'effet étudié mais parfois même du caractère favorable ou délétère du traitement sur la situation donnée. Prenons l'exemple de cette étude observationnelle concluant à un risque deux fois plus important d'événements coronariens chez des patients recevant un traitement antihypertenseur à l'étude en comparaison de ceux ne recevant pas ce traitement²³. Les essais cliniques randomisés avaient pourtant montré une réduction du risque de maladie coronaire²⁴. Or ces résultats perdurent après ajustement statistique d'un grand nombre de facteurs de confusion et après restriction de l'analyse aux patients sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Il semble donc rester un biais incontrôlable, probablement dans la sélection de patient à risque plus élevé pour recevoir le traitement.

3.2.2.3.2 Biais de rappel

La fiabilité de se rappeler un traitement reçu varie entre les patients ayant développé une issue adverse et ceux ayant connu une issue favorable. Ce biais introduit donc la notion qu'une association entre un traitement et la survenue d'un effet indésirable, par exemple, peut être augmentée artificiellement par le fait que les patients ayant subi cet effet seront plus à même de se rappeler la prise d'un traitement.

3.2.2.3.3 Biais de détection

La fiabilité de détection varie entre les patients exposés au traitement d'intérêt et ceux ne l'étant pas. Ainsi, même si une augmentation de un quart dans le risque de cancer du sein a été décrite chez les femmes sous contraceptifs hormonaux²⁵, cela peut largement s'expliquer par une détection précoce de cancers moins avancés chez ces femmes.

3.2.2.4 Efforts de contrôle des biais

Outre le grand nombre de méthodes statistiques utilisées pour tenter de minimiser les biais, une autre méthode consiste en l'analyse des séries de cas. On y décrit les résultats comparés chez les mêmes individus avant et après l'exposition au traitement. Cette méthode permet de s'affranchir des variations entre exposés et non-exposés, mais là encore des biais subsistent concernant

notamment la pathologie sous-jacente : nécessité de traitement ou vraisemblance que l'issue arrive.

3.2.3 Conclusion

L'intérêt des études observationnelles est en théorie multiple : prédiction des effets d'un traitement, identification d'effets indésirables rares. Elles sont aussi un véritable outil au service de l'industrie pharmaceutique pour analyser le marché, les prescripteurs et leurs habitudes. Cerner les conditions d'usage de leurs produits permet notamment d'en tirer des enseignements en termes d'information médicale ou de recherche²⁶. Enfin, permettant un recueil de données adapté aux demandes des Autorités de santé, elles représentent un parfait outil de négociation et de justification de potentielles dérives. Souvent saluées pour leur mise en situation de populations de patients et de cliniciens plus représentatifs de la pratique courante que dans les essais cliniques, elles se heurtent néanmoins à un grand nombre de problèmes méthodologiques liés à l'existence de biais.

Ainsi avant d'entreprendre une étude observationnelle, l'étendue du biais doit être définie afin de déterminer la fiabilité de la réponse à la question posée. Or beaucoup de facteurs interviennent dans la relation entre performance réelle de ces études et les résultats observés : biais de l'évaluation non aveugle, facteurs de confusion persistant malgré des ajustements sophistiqués, bases de données instables... Le classement du niveau de preuve des résultats obtenus en fonction de la méthodologie utilisée

place d'ailleurs les études observationnelles entre essais cliniques randomisés et opinions d'experts²⁷. L'absence de randomisation relègue donc au second plan ce type d'étude dans le cadre de l'évaluation thérapeutique. C'est pourquoi, Davies et Crombie préconisent qu'une évaluation honnête de l'impact des difficultés méthodologies devrait accompagner chaque interprétation de résultats provenant d'études observationnelles. En effet, cela permettrait sans doute un dialogue plus sain entre les Autorités de santé et les industriels, souvent accusés de faiblesses méthodologiques au profit de communication promotionnelle.

3.3 Etudes d'évaluation médico-économique

3.3.1 Introduction

En pratique, l'objectif de toute évaluation médico-économique est de démontrer que les dépenses supplémentaires entraînées par la mise à disposition d'un nouveau traitement, sont partiellement neutralisées par les économies réalisées sur les effets indésirables évités ou sur les évolutions pathologiques retardées. C'est ce coût médical net, déduction des économies réalisées, qui est ramené au surcroît d'efficacité associé à chacune des innovations. La valorisation d'effets indésirables évités s'entend en diminution du nombre d'hospitalisation, du recours à des examens biologiques...etc.

3.3.2 Méthodologie

L'évaluation économique repose sur la comparaison de différentes utilisations possibles de ressources sur la base de leurs coûts et de leurs conséquences lesquelles peuvent être exprimées en terme quantitatifs (études coût-efficacité ou coût-utilité) ou en termes monétaires (études coût-bénéfice). Elle suppose au préalable d'identifier et de définir les options pertinentes puis de mesurer, d'évaluer les coûts et conséquences de chacun d'entre elles afin de les comparer.

Quatre grands types d'études médico-économiques existent.

3.3.2.1 Etude de minimisation des coûts

Ce type d'étude repose sur une hypothèse médicale forte selon laquelle les stratégies comparées présentent une efficacité équivalente. Les critères d'évaluation des stratégies se résument donc aux coûts, il s'agit d'identifier la stratégie la moins coûteuse à mettre en œuvre.

La prise en compte dans les critères de coûts, des coûts directs, indirects, intangibles, etc... dépendra de la perspective retenue dans l'étude. La perspective adoptée dans une étude correspond à la prise en considération des intérêts propres à un acteur donné, dans un contexte d'aide à la décision. Suivant les points de vue considérés (perspective retenue), certains types de coûts seront pris en compte ou non. Par exemple, les coûts de suivi d'un patient en médecine de ville n'intéresseront pas l'évaluateur dans une perspective hospitalière, mais seront à prendre en compte dans une perspective assurance maladie.

Soit l'exemple d'une étude comparant deux héparines différentes²⁸. L'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) présente un coût d'acquisition nettement supérieur à celui de l'héparine non fractionnée (HNF). Mais lorsque l'analyse économique intègre l'ensemble des composantes de coûts de prise en charge d'un malade, l'HBPM apparaît moins chère que son comparateur (notamment en raison d'un temps infirmier et d'administration moindre lié au suivi moins contraignant sous HBPM). Considérer uniquement dans l'évaluation économique les coûts d'acquisition des produits peut donc se révéler une approche biaisée : il est important d'identifier l'ensemble des postes de

consommations de ressources pouvant intervenir dans la prise en charge des malades.

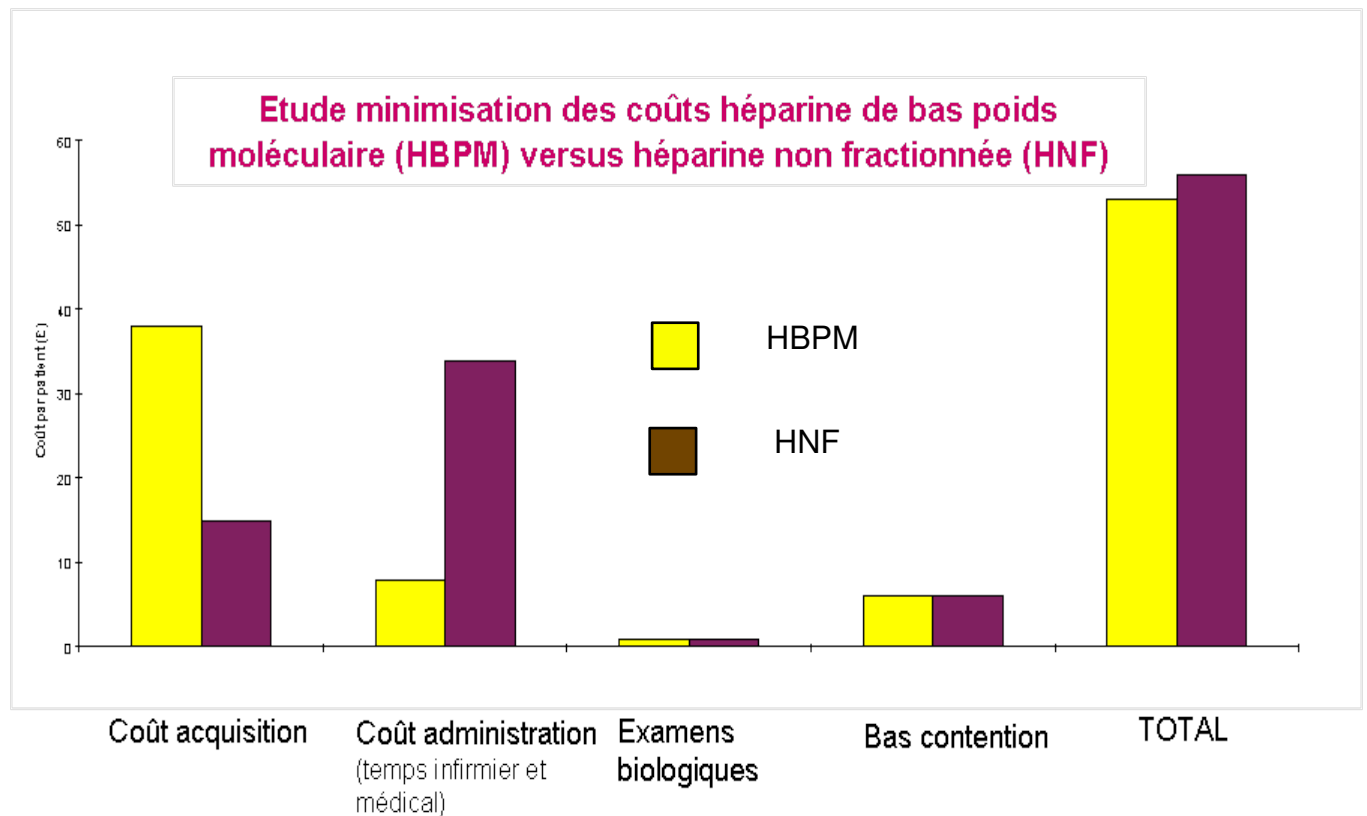


Figure 2 Etude de minimisation des coûts héparine de bas poids moléculaires versus héparine non fractionnée.²⁸

Un deuxième type d'étude de minimisation des coûts existe, il s'agit des études « cost-savings ». Le critère d'évaluation des résultats reste le coût, mais cette fois, en plus des coûts engagés pour une stratégie médicale donnée, sont aussi considérés les coûts évités ou les économies potentiellement réalisées par rapport à une autre stratégie.

Prenons l'exemple d'une étude réalisée pour un Health Maintenance Organization (HMO) américain sur l'impact économique de deux stratégies thérapeutiques dans la grippe. L'étude compare, sur 3 ans et chez les personnes âgées, la stratégie 1 : « ne rien faire » à la stratégie 2 : « vacciner ». Il apparaît que les patients vaccinés enregistrent un coût moyen de vaccination de \$4. Cette vaccination permet en contrepartie d'éviter, en moyenne, par patient, des coûts liés à la grippe et à ses complications allant, selon les années, de \$47 à \$301. La vaccination grippale se révèle donc être une stratégie hautement « cost-saving ». Rapportée aux 3 années de l'étude, pour 10000 assurés vaccinés, les patients vaccinés permettent de réaliser pour l'HMO des économies de l'ordre de 5 millions de dollars.

3.3.2.2 Etude coût-efficacité

A l'inverse des études de minimisation des coûts, les études coût-efficacité sous-tendent l'idée que les stratégies comparées n'ont pas la même efficacité clinique. L'objectif est d'arriver au calcul d'un ratio coût-efficacité mettant en rapport les coûts engagés, au titre d'une stratégie, et son efficacité clinique, mesurée en unité physique. Ce type d'étude est particulièrement pertinent dans le cadre de l'évaluation de l'innovation thérapeutique, où les bénéfices cliniques attendus s'accompagnent souvent d'un surcoût important. Les critères d'évaluation clinique utilisés sont ceux communément retenus dans la littérature médicale, à savoir des critères de morbi-mortalité exprimés en unités physiques (nombre d'événements morbides évités, nombre de décès évités...)

. La mise en rapport des données de coûts avec les résultats d'efficacité permet ainsi le calcul d'un ratio coût/efficacité (ex. coût par année de vie gagnée). C'est l'analyse du différentiel de ratio coût-efficacité entre différentes stratégies qui va permettre de mettre en évidence le bénéfice incrémental d'une stratégie par rapport à une autre en terme de coût-efficacité.

3.3.2.3 Etude coût-utilité

Les études de minimisation des coûts comme les études coût-efficacité ne sont pas toujours adaptées à l'ensemble des problématiques d'évaluation médico-économique. Ainsi, dans l'exemple de deux protocoles de chimiothérapie présentant un coût identique et une efficacité clinique équivalente en terme de survie sans progression, on ne peut pas départager les stratégies comparées. De nouvelles dimensions doivent être intégrées dans l'analyse : l'utilité, la qualité de vie, les préférences des patients. L'utilité d'un médicament pourrait être définie comme la capacité d'un médicament à produire l'effet recherché dans la vie de tous les jours. Dans celle-ci, le médicament va être utilisé à des posologies, des durées de traitement, des rythmes d'administration, avec des associations à d'autres médicaments, toutes circonstances jamais étudiées auparavant. Les critères de jugement employés ici sont plus subjectifs que pour la détermination de l'efficacité et le niveau de preuve plus faible.

La notion de QALY (Quality Adjusted Life year : année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie) désigne une année de vie dans un état pondérée par la

qualité de vie liée à cet état. Dans le cadre des chimiothérapies, des traitements peuvent présenter, toutes choses égales par ailleurs, des profils de tolérance différents. Il est alors intéressant de chercher à apprécier, laquelle de ces stratégies présente, suivant la perception du patient, la plus grande utilité. L'évaluation des données de coût s'accompagne donc ici d'une évaluation des préférences des patients, traduite par une mesure de l'utilité associée à un état de santé donné. Le niveau d'utilité associé à un état de santé s'appuie sur des outils de mesure particuliers. La mise en rapport des données de coûts avec les résultats en terme d'utilité aboutit au calcul d'un ratio coût-utilité (ex. coût par QALY). L'analyse du différentiel des ratios coût-utilité entre différentes stratégies permet de mettre en évidence le bénéfice incrémental d'une stratégie par rapport à une autre en terme de coût-utilité.

3.3.2.4 Etude coût-bénéfice

L'étude coût-bénéfice consiste à valoriser tous les effets sous forme monétaire, les coûts étant les effets « monétarisés » négativement et les bénéfices les effets « monétarisés » positivement, puis à agréger ces effets par simple sommation.

Ces études sont peu utilisées en évaluation médico-économique. En effet, la méthodologie soulève certaines questions éthiques dans la mesure où elle sous-tend une valorisation économique de la vie. La méthode se heurte notamment à la difficulté de valoriser certains bénéfices médicaux, comme le confort ou le gain en années de vie. Plusieurs méthodes de valorisation ont

néanmoins été proposées, parmi lesquelles on peut citer la méthode du capital humain et celle de la disposition à payer.

La méthode du « capital humain » consiste à valoriser les années de vie en se basant sur la productivité cumulée de ces années : ainsi, une année de vie vaut la somme d'argent qu'elle permet de gagner. Cette approche, utilisée par les compagnies d'assurances est en fait rarement utilisée en médecine, en raison des nombreux problèmes éthiques qu'elle soulève.

Quant à la méthode dite de « disposition à payer », elle valorise le bénéfice médical en fonction du prix que le bénéficiaire serait prêt à payer pour l'obtenir. Cette méthode, qui rend compte des différences interindividuelles, demeure cependant difficile à appliquer sur l'ensemble d'une population.

3.3.2.5 Les principaux paramètres des études médico-économiques

Mener à bien une évaluation médico-économique suppose de porter attention à plusieurs paramètres dont les principaux sont²⁹:

- l'identification, la mesure et la valorisation des coûts mis en jeu dans chaque stratégie comparée (directs, indirects, intangibles...)
- l'actualisation
- le choix du critère d'efficacité, et son éventuel redressement pour être représentatif de la pratique réelle, et nationale le cas échéant

- l'éventuel recours à la modélisation (identification des données à modéliser, choix du modèle, construction et interprétation du modèle)
- l'analyse de sensibilité (impact de la variation des paramètres d'incertitude sur les résultats finaux)

Problèmes communs à ce type d'étude.

Le principal reproche fait aux études médico-économiques est l'absence de méthodologie standardisée : tant pour l'exhaustivité des coûts directs à retenir (des coûts pour la société ou l'organisme d'assurance maladie) que pour la définition des coûts indirects (lesquels retenir ? jusqu'où ? avec, en particulier, la question controversée des journées de travail perdues et des pertes de production).

Les autres obstacles rencontrés avec ce type d'étude sont : une mesure parfois approximative des ressources médicales consommées, les difficultés de mesure des résultats et le problème de la temporalité : quel horizon de temps retenir tant pour mesurer les coûts que l'efficacité ? Dans le cas des années de vie sauvées, faut-il alors par exemple déduire les coûts sanitaires ultérieurs correspondants aux années sauvées ?

3.3.3Intérêt

L'évaluation économique est un instrument permettant d'évaluer l'efficience de différentes utilisations possibles de ressources dont la finalité est

l'allocation optimale de ressources rares dans les domaines, comme celui de la santé, où les mécanismes de marché ne permettent pas d'assurer les arbitrages fondamentaux. En tant qu'outil permettant de faire des choix, l'évaluation économique s'inscrit donc, par nature, dans une perspective décisionnelle.

Cependant, dans le système de santé actuel, caractérisé par la non-fongibilité des enveloppes ville/hôpital, une démonstration visant à mettre en évidence des économies n'aura qu'un impact limité. Comment, en effet, dans le cadre d'un tel système, évaluer l'intérêt économique de stratégies caractérisées, par exemple, par des modes de prise en charge des patients très différents (ambulatoire vs hospitalisation) ? Ainsi, la médecine ambulatoire dont l'activité peut permettre d'éviter certaines hospitalisations, risque de ne jamais être reconnue pour les économies qu'elle pourrait permettre de réaliser.

Mais d'autres freins limitent actuellement l'utilisation d'évaluations économiques à des fins décisionnelles. Il n'existe en effet qu'un intérêt limité des cliniciens à l'égard des évaluations économiques. Il résulte notamment de l'existence d'un biais de sélection des études présentées aux décideurs mais aussi parfois de leur manque de pertinence ou de transparence. Toutefois, la récente définition d'une liste de molécules onéreuses souligne l'attention grandissante des autorités sur le critère économique.

Des solutions permettraient d'améliorer la crédibilité des études et donc favoriser leur utilisation par les décideurs³⁰ :

- définir un cadre d'utilisation des évaluations économiques pour certains types de produits de santé

La réalisation des études médico-économiques est aujourd'hui laissée en France à la libre initiative des industriels. Cette liberté est totale et concerne notamment le choix des produits pour lesquels une étude va être réalisée, du protocole de l'étude, des comparateurs mais aussi de publier et diffuser ou non les résultats. Elle génère donc une suspicion des décideurs à l'inverse des essais cliniques qui, devant obligatoirement être déclarés, ne sont pas soumis au biais de sélection. Une définition claire des besoins en terme d'évaluation médico-économique, à l'instar de ce qui est fait par le NICE (National Institute for Clinical Excellence) au Royaume-Uni, permettrait donc une utilisation optimale de ce type d'études.

- améliorer la pertinence, transparence et *in fine* la qualité des évaluations économiques

Une étude médico-économique, pour être utile aux décideurs, doit être pertinente, objective, claire et de bonne qualité. Ce n'est malheureusement pas toujours le cas ; mais le respect des recommandations méthodologiques qui existent maintenant devrait améliorer l'intérêt décisionnel des études réalisées.

3.4 Etudes d'évaluation de la qualité de vie

3.4.1 Introduction

Pour une évaluation complète du médicament, il paraît intéressant d'étudier l'effet des médicaments sur les patients en terme d'état de santé et de qualité de vie liée à cet état de santé. Ces termes font référence à différentes expressions de la maladie comme la douleur, la fatigue, le handicap ou encore des aspects plus généraux du bien-être individuel physique, émotionnel et social. A l'inverse des indicateurs médicaux conventionnels, ces mesures de l'impact de la maladie et des traitements nécessitent, dans la mesure du possible, une évaluation par le patient lui-même.

La notion de qualité de vie a pour objectif de mieux prendre en compte la perception par le patient de son propre état de santé en mettant au point des instruments de mesure spécifiques. Elle se fonde largement sur la définition de l'OMS qui ne définit plus la santé comme l'absence de maladie "mais comme état complet de bien-être physique, psychologique et social". Il s'agit donc d'un concept large qui fait appel à des notions variées : santé physique du patient, état psychologique (anxiété, émotivité...), niveau de dépendance-autonomie, relations sociales, croyances personnelles ou encore rapport à l'environnement familial ou professionnel.

Ces dernières années, une multiplication des questionnaires cherchant à évaluer l'amélioration de la qualité de vie par l'utilisation d'un traitement donné a été observée. Ces méthodes restent à l'heure actuelle perfectibles et ne couvrent pas l'ensemble des aires thérapeutiques. Il peut y avoir en effet des

difficultés pratiques ou logistiques dans l'obtention de réponses fiables et reproductibles de la part des patients sur leur état de santé.

3.4.2 Méthodologie

La qualité de vie liée à l'état de santé présente un caractère multidimensionnel. L'identification de ces dimensions et l'importance relative ou pondération qui leur est attribuée lors de la mesure sont des enjeux importants.

Les mesures sont obtenues à partir de l'analyse des réponses des sujets à un questionnaire standardisé. L'élaboration d'un instrument de mesure de la qualité de vie liée à une pathologie spécifique est un travail de recherche nécessitant une méthodologie rigoureuse.

On distingue trois grandes familles d'instruments permettant d'évaluer la qualité de vie : les mesures d'utilité (QALY), les instruments de mesure de qualité de vie génériques et des instruments de mesure de qualité de vie spécifiques d'une pathologie donnée. Il existe aussi des échelles de qualité de vie mixtes.

Quelle que soit l'échelle utilisée, la qualité de vie des patients est mesurée au moyen d'un questionnaire qui peut être conçu en fonction des objectifs, soit par une auto-évaluation, soit avec l'aide d'un tiers (médecin, infirmière, parent...). Chaque questionnaire explore généralement, grâce à une liste de questions sélectionnées, un nombre limité de domaines constitutifs d'un modèle de qualité de vie dans la population étudiée.

Lors de la mise au point du questionnaire, le choix de type de questionnaire (auto-administré ou non), le choix des domaines à étudier et des questions pour chaque domaine, ainsi que le nombre de questions vont dépendre des objectifs du questionnaire. La mise au point d'un questionnaire est donc un long travail de recherche, aujourd'hui bien codifié qui nécessite des compétences pluridisciplinaires (experts cliniciens et méthodologistes).

A propos de la qualité des questionnaires permettant l'évaluation de la qualité de vie, plusieurs critères sont indispensables :

- A chaque question doit correspondre un ensemble de réponse pouvant être interprété quantitativement (pourcentages par exemple). L'étude de l'autonomie perçue par un patient par exemple ne devrait pas être exprimée avec des critères comme "très bonne", "bonne", "moyenne", "médiocre"... On doit lui préférer au minimum une échelle proposant un intervalle de réponse et permettant le calcul de moyennes.
- Les qualités métrologiques des échelles de qualité de vie doivent être validées. La fiabilité ou reproductibilité est contrôlée par test-retest, vérification de la cohérence interne et de la stabilité des scores. Pour s'assurer des qualités métrologiques de l'échelle, les autres éléments à valider sont la sensibilité, la spécificité et enfin la validité de contenu, de critère et de construction.

- Enfin, il est important que la traduction du questionnaire dans les différentes langues des pays investigateurs soit validée (cas d'une étude multicentrique).

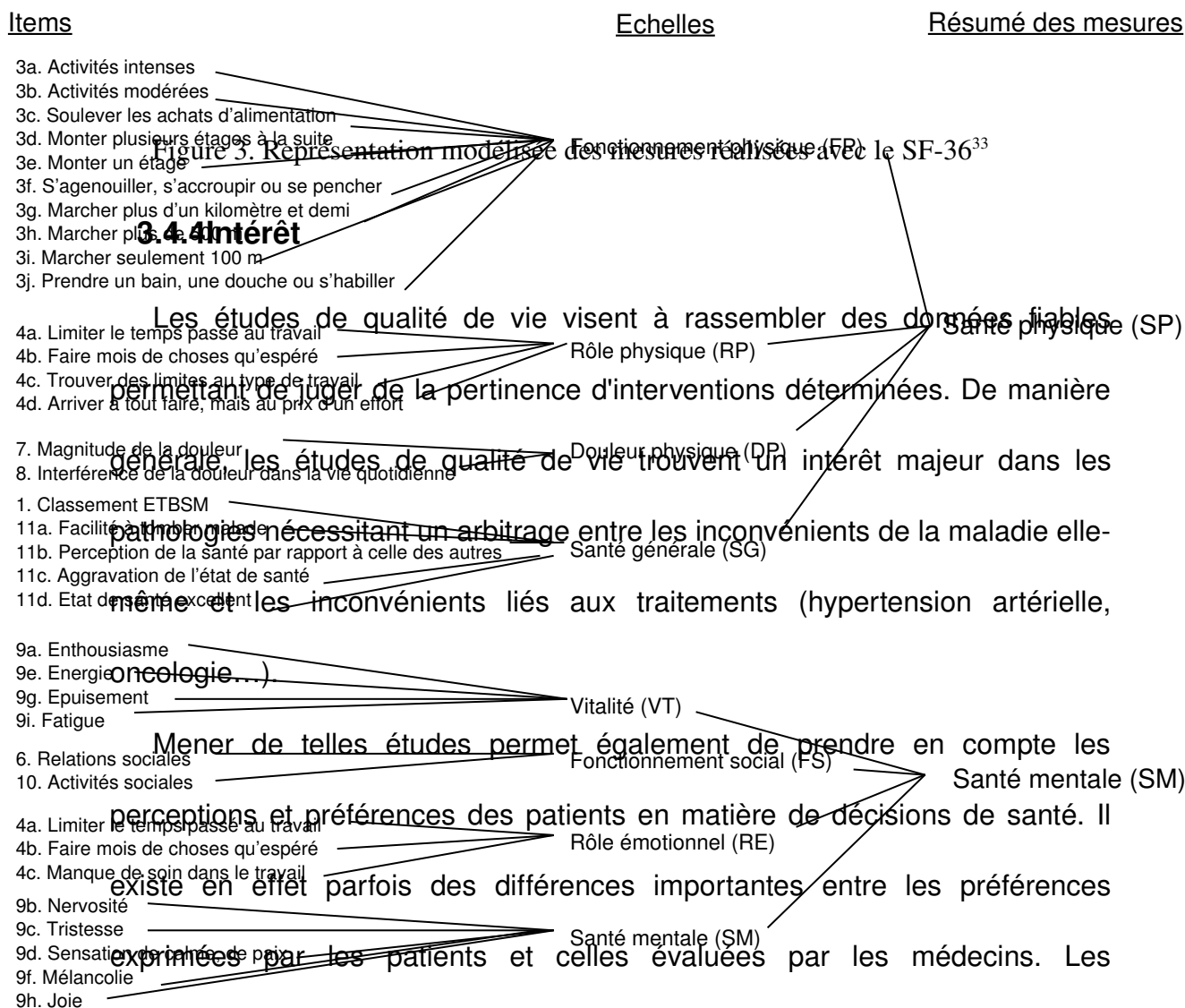
3.4.3 Exemples d'instruments de mesure de la qualité de vie

3.4.3.1 Le "Short form-36 Health Survey Questionnaire" (SF36)^{31, 32}

Le SF36 est un questionnaire comprenant 36 items et mesurant 8 domaines de santé différents : la mobilité physique, l'impact de l'état physique sur les activités, la douleur, la perception générale de sa santé, la vitalité, les relations sociales, l'impact de l'état psychologique sur les activités. Une fois le questionnaire rempli, on obtient des scores d'échelle pour chacune de ces 8 catégories, ainsi que deux mesures résumées de la santé physique et mentale : le Physical component summary (PCS) et le Mental component summary (MCS). Une mesure intégrant les préférences des patients et permettant l'obtention d'« utilités » a également été développée (SF-6D).

Le SF36 est considéré comme un outil de mesure de la qualité de vie générique. De ce fait, il ne cible pas un âge spécifique, une maladie ou un groupe de traitement. Il a donc pu être utilisé pour évaluer l'état de santé de populations générales ou spécifiques, comparant le fardeau relatif de différentes pathologies et mettant en évidence les bénéfices de santé produits par une grande variété de traitements. Il s'agit de la méthode de mesure de la qualité de vie la plus utilisée actuellement.

Modélisation des mesures réalisées avec le questionnaire SF-36



Mener de telles études permet également de prendre en compte les perceptions et préférences des patients en matière de décisions de santé. Il existe en effet parfois des différences importantes entre les préférences exprimées par les patients et celles évaluées par les médecins. Les perceptions des patients ont par exemple une influence majeure sur l'observance des prescriptions.

En fonction de l'utilisation d'une échelle de qualité de vie spécifique ou générique, on obtient des informations différentes. Les instruments de mesure de qualité de vie génériques fournissent des données sur l'état de santé et la qualité de vie, quelle que soit la pathologie ou même en absence de pathologie. Les instruments de mesure de qualité de vie spécifiques d'une pathologie donnée fournissent des données propres à une maladie. Les comparaisons avec d'autres patients souffrants d'autres maladies ne sont pas

possibles car les instruments de mesure de qualité de vie spécifiques s'intéressent à une population ciblée de patients souffrant d'une pathologie précise.

Les applications des études de la qualité de vie sont en théorie multiples :

- Amélioration de la prise en compte de la douleur dans la relation soignants-patient.
- Evaluation du retentissement psychosocial de la maladie et du traitement.
- Comparaison de traitements en recherche clinique ou rationalisation d'un choix thérapeutique, en fonction de critères plus précis et complexes que la seule durée de survie.
- Meilleure connaissance de l'histoire de la maladie et surveillance de l'état de santé.

Il faut également considérer l'objectif promotionnel des laboratoires qui utilisent beaucoup les études de qualité de vie en communication post-AMM sur leurs produits. Les recommandations de bonne pratique de publicité de l'AFSSaPS précisent que leur utilisation doit s'intégrer à une présentation objective du rapport efficacité/sécurité du médicament promu.

Enfin, dans certaines pathologies comme la maladie d'Alzheimer ou les suites d'accident vasculaire cérébral, des études de qualité de vie spécifiques existent pour les aidants et accompagnants. En effet, de nombreux paramètres influencent le degré auquel la qualité de vie de l'aidant est affectée :

- La nature et la solidité de la relation entre la personne atteinte et l'aidant.

- Les ressources psychologiques, physiques, spirituelles et financières de l'aidant.
- Les autres rôles et obligations quotidiennes de l'aidant.
- L'endroit et la demeure de résidence de l'aidant par rapport à la personne touchée par la maladie.
- Les opinions, les demandes et idées des personnes qui sont à l'extérieur de la relation d'aide.

Les professionnels de santé manquent souvent de connaissances sur les questions touchant la qualité de vie des aidants, et par conséquent ne mettent pas toujours en œuvre les stratégies de soins appropriées. Ces études s'intéressant aux aidants et accompagnants sont donc appelées à se développer.

Méta-analyses

3.4.5Intérêt

Face à l'abondance d'informations relatives aux médicaments, les professionnels de santé, chercheurs mais aussi autorités de santé, ont besoin de revues synthétiques, rigoureuses et systématiques. L'information existante doit être intégrée efficacement afin de constituer une base pour des décisions rationnelles.

Les méta-analyses permettent d'augmenter la puissance et la précision de l'estimation de l'effet des traitements et des risques d'exposition. Elles permettent un gain de puissance (en rassemblant les résultats de plusieurs essais à effectifs trop petits pour conclure) et augmentent les chances de mettre en évidence l'effet du traitement, si celui-ci existe.

Les objectifs des méta-analyses sont donc de déterminer si les découvertes scientifiques peuvent être généralisées à de plus larges populations, à d'autres conditions de prescription, mais aussi de s'intéresser à d'éventuelles variations de résultats par sous-groupe.

Autre atout des méta-analyses : la généralisabilité des résultats. La diversité des multiples études utilisées pour la revue de littérature fournit un contexte interprétatif, absent si l'on ne s'intéresse qu'à une étude. En effet, les études s'intéressant à une même question utilisent souvent des critères de sélection différents pour les sujets, des définitions de maladies différentes, des déclinaisons différentes pour un même traitement et différents plans d'étude... Au cours du test d'hétérogénéité, les méta-analyses renseignent également quant à la cohérence entre essais sur la même intervention, voire même entre essais sur des interventions différentes (par exemple, des variations de dose, d'intensité ou de classe d'agents thérapeutiques). Elles permettent enfin de s'assurer de la cohérence des effets d'un traitement sur différentes pathologies ayant une physiopathologie sous-jacente commune, ainsi que la cohérence des facteurs de risque sur les populations étudiées. Inversement, l'incohérence dans les données et les conflits de données sont expliqués par les méta-

analyses. Savoir pourquoi un traitement est efficace dans une configuration et pas une autre, ou chez certains sujets et non chez d'autres peut être évalué.

La revue systématique est donc une technique scientifique efficace. Bien que difficile et consommatrice de temps, une méta-analyse reste généralement plus rapide et moins coûteuse que la conduite d'une nouvelle étude. Toutefois, il est souhaitable que l'existence d'un effet soit formellement confirmée par un essai de puissance correcte. Sauf cas exceptionnel, le résultat d'une méta-analyse n'est pas considéré comme une preuve suffisamment fiable à cause d'un biais de publication et ou de biais dans les essais. Il existe en effet des exemples où une méta-analyse positive n'a pas été confirmée par un essai subséquent. C'est le cas par exemple du magnésium à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde. Une méta-analyse réalisée en 1991 par Teo et coll., regroupait 7 essais de petite taille (entre 48 et 400 patients), publiés entre 1981 et 1990³⁴. A partir de 1301 patients, la méta-analyse a montré une réduction de la mortalité de 55% en faveur du magnésium ($p = 0,001$). Ce résultat a été confirmé par l'essai LIMIT-2 qui montrait une réduction de la mortalité de 24% ($p = 0,04$) sur 2316 patients³⁵. Quand LIMIT-2 est rajouté à la méta-analyse, son résultat reste identique et montre une réduction de la mortalité de 35 % ($p < 0,05$)³⁶. L'effet du magnésium fut ensuite étudié dans l'essai ISIS-4 sur environ 58 000 patients. Le résultat obtenu ne montre pas de bénéfice du magnésium, mais plutôt une tendance à une surmortalité non significative (+6% ; $p = 0,07$). La méta-analyse de l'ensemble de l'information disponible reflète principalement le résultat d'ISIS-4, étant donné le poids de cette étude dans la méta-analyse. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées comme un

biais de publication, une utilisation inadaptée du magnésium dans ISIS-4, une interaction de l'effet du magnésium avec d'autres traitements concomitants (les conditions de traitements pourraient avoir changé entre la publication de la méta-analyse et la réalisation des grandes études) ou un risque de base trop faible dans ISIS-4³⁷.

3.4.6 Méthodologie

La méta-analyse est une démarche, plus qu'une simple technique, qui a pour but de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée³⁸.

3.4.6.1 Recherche des essais

Par principe, la méta-analyse doit regrouper la totalité des essais qui ont été réalisés dans le domaine. Cette exhaustivité peut s'avérer difficile à atteindre du fait de l'existence de travaux non publiés. Un manquement à ce principe fait courir le risque de l'introduction d'un biais appelé biais de publication.

Il existe dans la littérature biomédicale une tendance à ne pas publier les essais en faveur de l'absence d'effet du traitement. Plusieurs éléments expliquent ce phénomène : d'abord, une certaine autocensure des auteurs qui pensent qu'un essai avec un résultat non significatif est sans intérêt pour la communauté scientifique. Il existe aussi une certaine sélection par les comités de lecture des revues scientifiques des essais permettant de conclure

positivement. Enfin, les firmes conduisant des essais peuvent être amenées à ne pas publier les essais à résultats négatifs dans la mesure où ils ne contribuent pas à leurs intérêts (obtention d'une nouvelle indication, communication à visée promotionnelle). Cette tendance est susceptible de biaiser les résultats d'une méta-analyse et justifie l'impératif d'exhaustivité que doit remplir la recherche des essais à inclure dans une méta-analyse.

Les différentes sources à consulter pour mener à bien une méta-analyse sont donc classiquement les articles scientifiques publiés dans les revues biomédicales, les résumés de communications publiées lors de congrès ou encore les rapports d'essais. Mais d'autres sources peuvent aussi être considérées : registres d'essais, déclarations obligatoires aux organismes d'enregistrement, contact direct avec des personnes ayant eu connaissance d'un essai (promoteurs, experts...). Pour accéder à ces ressources, les moyens utilisés sont la consultation des bases de données bibliographiques par mot-clés, les bibliographies des articles déjà connus, les actes de congrès...

3.4.6.2 Sélection des essais

Une première pré-sélection a lieu à la fin de la recherche bibliographique et consiste à ne retenir que les travaux de qualité méthodologique suffisante pour éviter l'introduction d'information biaisée dans la méta-analyse, préjudiciable à son exactitude. La sélection porte aussi sur le type de traitements étudiés dans les essais, dans le but de ne retenir que les informations répondant à la

question posée par la méta-analyse. Le but final de la sélection est de créer un groupe d'essais homogènes par les traitements étudiés et les populations traitées, apportant de l'information non biaisée sur la question que l'on se pose dans la méta-analyse.

Les points suivants peuvent être utilisés pour ne retenir que les essais pertinents pour la méta-analyse :

- La maladie : sa définition nosologique, le ou les stades intéressants
- la population étudiée : définie par les caractéristiques des patients
- les critères de jugement : leur nature et les moyens de les obtenir
- les traitements (doses...) : ou la stratégie thérapeutique

3.4.6.3 Quantification de l'effet d'un traitement

Tous les développements statistiques de la méta-analyse reposent sur le concept d'« effet traitement » qui désigne une quantification des conséquences du traitement. L'« effet traitement » est un concept quantitatif et non pas seulement qualitatif (le traitement a ou n'a pas d'effet), qui débouche sur la notion de « quantité d'effet ». Cette quantité d'effet n'a pas d'unité propre mais s'exprime à l'aide de mesures d'effets (appelés aussi indices d'efficacité) qui sont différentes suivant la nature binaire ou continue du critère. Pour un critère binaire, ces mesures d'effet comme le risque relatif, le rapport des cotes

ou la différence des risques, se déduisent des fréquences de survenue de l'effet avec ou sans traitement. La quantité d'effet avec un critère continu se déduit des valeurs de la variable utilisée comme critère, obtenues avec et sans traitement.

3.4.6.4 Les hypothèses de la méta-analyse

Une hypothèse fondamentale est nécessaire pour donner un sens au principe de la méta-analyse. En effet, il n'est possible d'envisager de méta-analyse, c'est à dire de regrouper plusieurs essais pour estimer l'efficacité d'un traitement, que si l'on considère que la quantité d'effet de ce traitement est une constante, et donc que chaque essai thérapeutique mesure cette même constante. Les irrégularités obtenues dans la réalité, entre plusieurs essais thérapeutiques, ne devraient résulter que de fluctuations aléatoires. Ainsi, il serait possible de modéliser une série d'essais comme une série de mesures d'un même effet traitement, soumises à des fluctuations d'échantillonnages. Les calculs de méta-analyse cherchent alors la meilleure estimation possible de cet effet traitement commun.

Soit d_i l'estimation de l'effet traitement obtenue avec le i ème essai. Le modèle statistique de chaque d_i est :

$$d_i = d + \varepsilon$$

où d représente le vrai effet traitement commun et ε un résidu aléatoire servant à modéliser les fluctuations aléatoires. A partir des d_i observés, la méta-analyse calcule un estimateur de l'effet traitement commun d . Le terme « vrai

effet traitement » désigne la valeur réelle de l'effet traitement. Celle-ci est et reste inconnue, les essais ne donnant que des estimations soumises aux fluctuations aléatoires. Ce modèle, appelé modèle fixe, est parfois réducteur mais il s'avère parfaitement adapté à de nombreuses situations. Il est possible d'obtenir un modèle plus complexe en partant du principe que le résultat d'un essai, issu d'une série d'essais, est composé d'une partie fixe, commune à l'ensemble des essais, à laquelle s'ajoute une partie propre à cet essai et donc variable. Cette partie variable reflète la variabilité biologique, les interactions et s'assimile à un bruit de fond dans la mesure de l'effet traitement. La modélisation de cette situation fait appel à un modèle aléatoire où des hypothèses bien particulières sont faites sur la partie variable de l'effet.

3.4.6.5 Considérations statistiques et tests

L'estimation de l'effet traitement combine l'ensemble de l'information apporté par les essais réunis dans la méta-analyse. Cette estimation ponctuelle est accompagnée de son intervalle de confiance (généralement à 95%). En fonction de la nature du critère de jugement (qualitatif ou quantitatif), la mesure de cet effet traitement s'effectue, soit par un risque relatif, un rapport des cotes, une différence de risque ou un nombre de sujets qu'il faut traiter pour éviter un événement pour les critères binaires, soit par un effet standardisé (« *effect size* ») pour les critères continus.

Le test d'association teste l'existence d'un effet traitement, c'est à dire d'une différence entre les deux groupes (traitement étudié versus traitement

contrôle). Si ce test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement commun statistiquement significative. S'il est non significatif, se pose le problème de la puissance de la méta-analyse, comme pour tout test de signification statistique.

Enfin, le test d'hétérogénéité teste si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. C'est l'hypothèse d'homogénéité. Le regroupement de ces essais est alors licite. Si le test d'hétérogénéité est significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres. Cette situation pose le problème du recours à un modèle aléatoire (encore appelé modèle mixte) pour rendre le regroupement des essais licite ou à d'autres techniques.

3.5 Résumé

Ce tableau résumé les principales approches méthodologiques existant pour étudier les médicaments en post-commercialisation. Il précise également le contexte dans lequel chaque type d'étude est le plus adapté.

Catégories de questions en Post mise sur le marché et approches méthodologiques

	Approches Expérimentales	Approches Observationnelles	Approches Par modélisation
Efficacité en situation réelle Intérêt en population	- Essais pragmatiques +++ - Méga essais cliniques - Essais d'intervention – randomisation par clusters - Intérêt des meta analyses	- Etudes comparatives adaptées (cas-témoins et cohortes) pour vérifier l'efficacité, en situation réelle, par ailleurs démontrée dans les essais cliniques - Attention au biais d'indication +++ - Cas particuliers : parfois l'approche observationnelle est la seule faisable pour l'évaluation de l'efficacité en situation réelle - Intérêt des meta analyses	- Modélisation à partir de critères de substitution - Modèles de vaccination
Tolérances en situation réelle	- Essais pragmatiques meilleure fiabilité par rapport aux études explicatives - Méga essais cliniques +++ - Intérêt des meta analyses	- Bases de données possiblement utilisables - Notification des EI (surveillance) apportant des informations qualitatives - Etudes comparatives cas-témoins et cohortes +++ - Intérêt des meta analyses	Les standardisations peuvent être utilisées sur la base des données des essais explicatifs
Facteurs pronostiques Patients répondeurs et patients à risque	- Les essais pragmatiques peuvent contribuer à l'identification des facteurs pronostiques - Intérêt des meta analyses +++	- L'approche observationnelle, associée à des analyses statistiques appropriées, est l'outil de référence pour la recherche de facteurs pronostiques	
Place dans la stratégie thérapeutique	- Essais pragmatiques +++ - Méga essais cliniques - Essais d'intervention – randomisation par clusters - Intérêt des meta analyses	- Les études descriptives permettent d'analyser la concordance entre la stratégie prévue et la stratégie réelle - Les études comparatives peuvent être utilisées pour évaluer les stratégies thérapeutiques	
Impact sur le système de soins	- Les essais pragmatiques peuvent adaptés	- Etudes observationnelles descriptives pour documenter les conditions de prise en charge - Etudes observationnelles comparatives pour évaluer l'impact sur le système de santé	La modélisation est un outil adapté pour l'évaluation de l'impact sur le système de santé. L'extrapolation à partir de données d'autres études est parfois la seule approche possible
Population rejointe - Capacité à repérer - Pop cible / pop rejointe	- Essais diagnostiques adaptés à l'évaluation de la capacité à repérer - Les approches expérimentales ne sont pas adaptées au repérage des populations cibles et rejointes	- Bases de données utilisables - Représentativité +++ - Biais de modification des pratiques +++ - Discussion et analyse des biais +++	Peuvent être adaptées à la quantification de la population cible
Pratiques d'utilisation	Méthodes non adaptées	- Bases de données utilisables - Représentativité +++	

- Conditions de prescriptions - Utilisation par le patient		- Biais de modification des pratiques +++ - Etudes d'usage : quel critère ? qui le définit ? - Discussion et analyse des biais +++	
---	--	--	--

Figure 4 Catégories de questions en post mise sur le marché et approches méthodologiques
in Rencontres nationales de Pharmacologie clinique GIENS XVIII (06 au 08/10/02)

TROISIEME PARTIE

-

ÉVALUATION & RÉÉVALUATION DU MÉDICAMENT

4Évaluation – Réévaluation du médicament

4.1Commission de la Transparence

4.1.1Fonctionnement

Les missions qui incombent à la commission de la Transparence sont de donner un avis sur l'inscription, le renouvellement et la radiation des médicaments inscrits sur la liste d'admission au remboursement, ainsi que de procéder aux réévaluations des listes de produits admis au remboursement lorsque nécessaire.

Elle se prononce en rendant des avis où elle détaille deux critères :

- Le service médical rendu (SMR) : ce critère composite prend en compte d'une part la gravité de la pathologie dans laquelle le médicament est indiqué, d'autre part des données propres au médicament lui-même, dans l'indication considérée : efficacité, place dans la stratégie thérapeutique, et le cas échéant intérêt en terme de santé publique.

Il permet une évaluation dans l'absolu de l'intérêt médical d'une spécialité en vue d'un éventuel remboursement. Il est aussi utilisé pour fixer le taux de prise en charge d'un produit.

Cet indice est gradué de majeur à insuffisant.

- L'amélioration du service médical rendu (ASMR) évalue l'apport d'un nouveau médicament par rapport aux produits existants dans cette indication. Ce critère est gradué de 1 (projet majeur) à 5 (n'apporte rien

par rapport aux produits existants). L'ASMR est notamment utilisée par le CEPS pour fixer le prix d'une spécialité.

4.1.2 Réévaluation

4.1.2.1 Remboursement

L'évolution des connaissances sur les pathologies et les effets des médicaments inscrits doit conduire à réévaluer périodiquement l'intérêt de la prise en charge des médicaments remboursés. Or avant 1999, il n'existait pas de procédure permettant de réviser périodiquement la liste des produits remboursés.

En avril 1999, une mission de réévaluation du Service Médical Rendu des spécialités pharmaceutiques remboursables en ville a été confiée à la Commission de la Transparence par le ministre de l'Emploi et de la Solidarité et le secrétaire d'Etat à la Santé. Il s'agissait d'apprécier pour chaque médicament le bien fondé de son maintien au remboursement.

Les spécialités ont été regroupées par indication. Pour chaque ensemble de spécialités, un groupe d'experts médicaux *ad hoc* a été réuni. La pratique clinique, les données bibliographiques reconnues (AMM, recommandations de bonne pratique, conférences de consensus...) ont servi de base aux premières propositions présentées aux membres de la Commission de la Transparence réunis en séance plénière. Un avis a été notifié pour chaque spécialité à l'entreprise titulaire ou exploitante. Afin de garantir l'objectivité et la transparence des décisions, de permettre aux entreprises de faire connaître

leur position, une procédure contradictoire en deux phases a alors été suivie permettant au laboratoire de déposer un dossier de demande de réexamen puis de solliciter une audition. Au terme de ce débat contradictoire, un avis définitif a été rendu.

Au 7 juin 2001, 4490 spécialités avaient été réévaluées. On notera que 2815 spécialités se sont vues attribuer un SMR majeur ou important, 840 un SMR modéré ou faible et 835 un SMR insuffisant.

4.1.2.2AMM

Pour qu'un médicament reçoive une AMM, il est nécessaire que le bénéfice qu'il apporte (efficacité) soit supérieur au risque qu'il entraîne (effets indésirables). Cette évaluation du bénéfice/risque se fait par indication. L'AMM est accordée selon les standards scientifiques et médicaux en vigueur au moment où le laboratoire dépose sa demande. Elle peut être réévaluée, modifiée ou retirée à tout moment si de nouvelles données laissent penser que le rapport bénéfice/risque n'est plus positif. Ceci est en particulier le cas s'il existe des effets indésirables nouveaux ou plus graves que ce qu'il était attendu. Un problème de santé publique peut également justifier la révision ou le retrait d'une AMM : ainsi, une réévaluation des AMM des médicaments contenant des antibiotiques pour administration par voie nasale a conduit l'AFSSaPS à demander aux firmes les fabricant de retirer ces produits du marché ou d'en modifier la composition en supprimant l'antibiotique. Le groupe

de travail a jugé que "leur usage pouvait favoriser en France l'apparition et la diffusion de résistance bactérienne aux antibiotiques" (20 juin 2003).

Cependant, le fait qu'un médicament ait un SMR jugé insuffisant ne signifie pas pour autant qu'il existe un motif de santé publique justifiant son retrait du marché. Les médicaments les plus anciens ont été mis sur le marché à une époque où il n'était pas exigé du laboratoire d'apporter les preuves incontestables d'une efficacité clinique selon les standards actuels. Ces médicaments peuvent ainsi progressivement perdre leur place dans la stratégie thérapeutique, en raison de l'évolution des connaissances et de l'existence de nouvelles alternatives. Cependant, si le médicament en question est bien toléré (effets indésirables rares et bénins), il n'existe pas de motif suffisant pour justifier un retrait d'AMM. En revanche, il est légitime que, dans le cadre d'une politique de santé publique, les pouvoirs publics cherchent à réorienter les médecins et les patients vers des produits plus efficaces et mieux tolérés.

4.2Vers un cadre réglementaire

La notion d'évaluation post-AMM des médicaments est très récente en France. Bien implantée dans de nombreux autres pays, une certaine volonté de rattraper le retard dans ce domaine s'est fait sentir ces dernières années par un ensemble de mesures successives.

4.2.1 Décret du 27 octobre 1999

Ce décret³⁹ définit les missions de la Commission de la Transparence et les conditions de remboursement du médicament. Il a permis de clarifier les critères d'appréciation du service médical rendu habituellement utilisé par la Commission :

- efficacité
- effets indésirables du médicament
- gravité de l'affection traitée
- place dans la stratégie et existence d'alternative thérapeutique
- caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement

Mais surtout, un nouveau critère a été introduit : l'intérêt de santé publique.

4.2.2 Lettre de mission adressée par le Ministre des Affaires Sociales en juillet 2001 au CEPS

Cette lettre ouvre la possibilité d'inclure un programme d'études « post-mise sur le marché » aux conditions d'admission au remboursement de certains produits, et ce dans le cadre conventionnel qui lie l'Etat à l'entreprise pharmaceutique.

4.2.3 Rapport demandé par la DGS sur l'évaluation de l'impact d'un médicament sur la santé de la population (janvier 2002)

En octobre 2001, un groupe de travail a été créé par l'ancien Directeur Général de la Santé Lucien Abenhaïm pour contribuer à la définition des positions prises par la direction générale de la santé à la Commission de la Transparence et au CEPS. Le premier travail de ce groupe consistait à mettre clairement sur le papier ce que la DGS souhaite trouver dans les dossiers d'évaluation pour baser son avis. Le rapport rendu en janvier 2002 a donc précisé que l'appréciation de l'ISP intègre les priorités de santé publique, la politique de santé et l'organisation du système de soins.

Il est explicité qu'un médicament revêt un ISP s'il permet d'améliorer directement ou indirectement l'état de santé de la population. Une évaluation pertinente pragmatique et réaliste de l'ISP d'un médicament doit alors se fonder sur des données rendant compte des pratiques réelles, faire l'objet d'une révision périodique et être documenté sur les critères considérés dans toute intervention en santé publique (mortalité, morbidité, qualité de vie, impact sur le système de santé). L'ensemble de cette évaluation repose sur la capacité à repérer et à atteindre la population cible.

4.2.4 Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament pour la période 2003-2006 (13 juin 2003)

L'accord-cadre⁴⁰ apporte beaucoup de précisions sur les conditions pratiques de réalisation des études post-commercialisation.

Dès le premier article qui concerne les échanges d'informations, les entreprises s'engagent à mettre à disposition du comité, lorsqu'il le demande, les informations dont elles disposent sur les conditions réelles d'utilisation des produits dans les différentes indications de l'AMM. Cet engagement est ensuite de nouveau cité dans l'article 4 où il apparaît comme une contrepartie à la procédure de dépôt de prix.

Mais c'est dans le chapitre III (Amélioration de l'efficience des dépenses de médicaments) et plus particulièrement dans l'article 6 intitulé « Suivi des nouveaux médicaments en pratique médicale réelle – Perspectives de santé publique », que sont réellement précisés les termes de l'engagement. Il est donc indiqué que ces études peuvent être demandées dans trois cas :

- médicaments pouvant être utilisés par une large population
- médicaments pour lesquels il existe une forte probabilité d'utilisation hors des indications qui exposerait la population ainsi traitée à un risque non évalué
- médicaments susceptibles d'avoir un impact significatif sur l'organisation du système de santé

On y trouve également des précisions sur les modalités pratiques pour la réalisation de telles études : utilisation de données CNAMTS, des recommandations de l'Association des épidémiologistes de langue française (ADELF). L'objet, le cahier des charges et le délai dans lequel doivent être entreprises ces études sont définis conventionnellement. La convention prévoit, de plus, la publication obligatoire des études.

L'accord-cadre précise ensuite les différents interlocuteurs supposés recevoir ces études. Il s'agit d'abord de la Commission de la Transparence qui les prendra en compte notamment lors du renouvellement de l'inscription des médicaments concernés. Il s'agit aussi bien sûr du CEPS. Ces deux organismes peuvent faire appel à un comité scientifique spécifique afin de valider la méthodologie et le protocole de l'étude.

Enfin, un point plus en faveur des industriels vient garantir un coût raisonnable de ces études. Le comité est en effet prié de maintenir une proportion raisonnable entre la charge globale que représente pour l'entreprise la dépense relative à l'étude sur l'utilisation en situation réelle d'une spécialité et le chiffre d'affaires hors taxes attendu de sa commercialisation.

L'accord conclut enfin en indiquant que ces nouvelles dispositions n'excluent pas la prise en compte d'autres études présentées à la seule initiative du laboratoire.

4.2.5Création d'un groupe d'Intérêt de Santé Publique⁴¹

Créé par un arrêté daté du 19 mai et mis en place en juin 2004, ce groupe est chargé « d'éclairer la commission de la Transparence sur toute question relative à l'impact de santé publique d'un médicament au moment de sa première inscription (ISP attendu) mais aussi de sa réinscription (ISP rendu).

Il se compose d'un réseau d'épidémiologistes présidé par Jacques Massol.

4.2.6Création d'un groupement d'intérêt scientifique (GIS)

« Évaluation épidémiologique des produits de santé »

Le 6 août 2004, la DGS, la CNAMTS, la Direction de la sécurité sociale (DSS) et l'INSERM ont créé un GIS « Évaluation épidémiologique des produits de santé ». Il a pour mission d'organiser et veiller au bon déroulement d'études médico-épidémiologiques réalisées à partir des données de l'assurance maladie. Ces études devraient permettre de connaître en situation réelle l'utilisation et l'impact sur la santé des médicaments remboursés ainsi que la façon dont les patients recourent au système de soin. L'accent est mis sur la préservation de la confidentialité.

4.2.7Le parcours actuel de la demande d'étude post-AMM

La commission de la Transparence, aidée du groupe ISP, demandera désormais des études d'intérêt de santé publique dans le cadre de toute demande de réinscription. Cette clause sera d'ailleurs négociée dès

l'inscription du produit entre le laboratoire pharmaceutique et le CEPS. La Transparence établira les objectifs de ces études et dira s'il est souhaitable, ou non, de faire appel à la base de données de la CNAMTS. En cas d'étude CNAMTS, l'appel d'offre et la sélection de l'équipe chargée de conduire l'étude sera menée par l'INSERM dans le cadre du GIS « évaluation épidémiologique des produits de santé ».

Dans tous les cas, le comité scientifique *ad hoc* et le synopsis du protocole de l'étude à entreprendre devront être soumis à la commission de la Transparence. Cette dernière donnera également son avis, toujours aidé du groupe ISP, sur l'adéquation de la méthode aux objectifs fixés. Son secrétariat assurera, quant à lui, le suivi des études demandées.

5 Conclusion

Au terme de cette étude, il apparaît clairement qu'une évaluation post-commercialisation est indispensable, en effet, seule une observation du médicament en conditions réelles d'utilisation permet :

- De connaître l'impact réel d'un médicament sur la santé des populations
- De vérifier les conséquences des décisions prises par les pouvoirs publics en matière de mise à disposition d'un médicament en population
- De vérifier la pertinence de leur révision éventuelle si l'écart entre ce qui était attendu et ce qui est observé est trop important.

Les données sur l'évaluation du service effectivement rendu par l'utilisation du médicament en conditions réelles sont actuellement quasi inexistantes en France. Ce retard est mis en relief par les avancées significatives d'autres pays européens dans ce domaine. Ainsi plusieurs pays d'Europe du Nord comme le Royaume-Uni, la Suède ou les Pays-Bas possèdent des bases de données renseignant sur l'utilisation des médicaments et l'impact sur une maladie donnée (General Practitioner Research Database ou GPRD au Royaume-Uni par exemple). De même, l'Italie ou l'Espagne se sont dotées de structures d'évaluation pharmaco-épidémiologiques indépendantes. La France possède pourtant une base de données particulièrement adaptée et complète grâce à l'Assurance Maladie.

Une ébauche d'évaluation post-commercialisation semble pourtant se dessiner en France. Elle est le fruit d'obligations contractées lors d'accords de prix/remboursement ou résulte de la seule volonté d'industriels ou d'équipes de recherche publique. Les récentes créations du GIS et du groupe d'intérêt de santé publique devraient renforcer encore l'importance des études post-inscriptions. En parallèle de la prise de conscience sur la nécessité de mener ces études, des réflexions sur de nouveaux critères d'étude émergent : par exemple, l'observance se trouve placée au centre de débats et fait l'objet d'études spécifiques en post-commercialisation. La qualité de vie est également de plus en plus étudiée et déclinée sous différentes formes. C'est donc un champ élargi qui se développe et vient compléter précieusement les informations recueillies lors des essais cliniques préalables à l'AMM.

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	7
2	SURVEILLANCE INSTITUTIONNELLE : LA PHARMACOVIGILANCE.....	12
2.1	LES CENTRES RÉGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE (CRPV).....	13
2.2	LA PHARMACOVIGILANCE À L'ÉCHELON NATIONAL.....	16
2.3	ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE	17
2.3.1	<i>Circonstances de l'ouverture d'une enquête.....</i>	<i>17</i>
2.3.2	<i>Les différents acteurs de l'enquête</i>	<i>18</i>
2.3.3	<i>Déroutement de l'enquête.....</i>	<i>18</i>
2.3.4	<i>Rapport final et décisions prises</i>	<i>21</i>
2.3.5	<i>Intérêt des enquêtes de pharmacovigilance.....</i>	<i>22</i>
2.4	LA PHARMACOVIGILANCE PAR LES INDUSTRIELS.....	24
3	ETUDES ENTREPRISES PAR LES LABORATOIRES EN POST-AMM.....	27
3.1	ETUDES EXPÉRIMENTALES.....	27
3.1.1	<i>Etudes de supériorité.....</i>	<i>28</i>
3.1.1.1	Introduction.....	28
3.1.1.2	Sources de biais et minimisation.....	28
3.1.1.3	Considérations éthiques et variations de plans d'études.....	29
3.1.1.4	Limites.....	30
3.1.2	<i>Etudes d'équivalence/non-infériorité.....</i>	<i>31</i>
3.1.2.1	Introduction.....	31
	Exemples.....	31
3.1.2.2	Méthodologie.....	32
3.1.2.3	Intervalle de confiance et taille de l'échantillon.....	33
3.1.2.4	Validité interne des essais.....	34
3.1.2.5	Plan d'étude.....	35
3.1.2.6	Analyse des données.....	36
3.1.2.7	Conclusion.....	37
3.1.3	<i>Switch de l'objectif de la comparaison.....</i>	<i>38</i>
3.1.3.1	Interprétation d'une étude de non-infériorité comme une étude de supériorité.....	38
3.1.3.2	Interprétation d'une étude de supériorité comme une étude de non-infériorité.....	41
3.1.3.3	Conclusion.....	43
3.2	ETUDES OBSERVATIONNELLES.....	44
3.2.1	Introduction.....	44
3.2.2	Méthodologie.....	45
3.2.2.1	Index de mesure.....	45
3.2.2.2	Les différents types d'étude.....	48
3.2.2.2.1	Etudes de cohorte.....	48
3.2.2.2.2	Etudes cas-témoins.....	49
3.2.2.3	Les biais.....	50
3.2.2.3.1	Facteurs de confusion.....	51
3.2.2.3.2	Biais de rappel.....	52
3.2.2.3.3	Biais de détection.....	52
3.2.2.4	Efforts de contrôle des biais.....	52
3.2.3	Conclusion.....	53
3.3	ETUDES D'ÉVALUATION MÉDICO-ÉCONOMIQUE	55
3.3.1	Introduction.....	55
3.3.2	Méthodologie.....	55
3.3.2.1	Etude de minimisation des coûts.....	56
3.3.2.2	Etude coût-efficacité	58
3.3.2.3	Etude coût-utilité.....	59
3.3.2.4	Etude coût-bénéfice.....	60
3.3.2.5	Les principaux paramètres des études médico-économiques.....	61
3.3.3	Intérêt.....	62
3.4	ETUDES D'ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DE VIE	65
3.4.1	Introduction.....	65

3.4.2	Méthodologie.....	66
3.4.3	Exemples d'instruments de mesure de la qualité de vie.....	68
3.4.3.1	Le "Short form-36 Health Survey Questionnaire" (SF36),	68
3.4.4	Intérêt.....	69
MÉTA-ANALYSES.....		71
3.4.5	Intérêt.....	71
3.4.6	Méthodologie.....	74
3.4.6.1	Recherche des essais.....	74
3.4.6.2	Sélection des essais.....	75
3.4.6.3	Quantification de l'effet d'un traitement.....	76
3.4.6.4	Les hypothèses de la méta-analyse.....	77
3.4.6.5	Considérations statistiques et tests.....	78
3.5	RÉSUMÉ.....	80
4	ÉVALUATION – RÉÉVALUATION DU MÉDICAMENT.....	83
4.1	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE.....	83
4.1.1	Fonctionnement.....	83
4.1.2	Réévaluation.....	84
4.1.2.1	Remboursement.....	84
4.1.2.2	AMM.....	85
4.2	VERS UN CADRE RÉGLEMENTAIRE.....	86
4.2.1	Décret du 27 octobre 1999.....	87
4.2.2	Lettre de mission adressée par le Ministre des Affaires Sociales en juillet 2001 au CEPS.....	87
4.2.3	Rapport demandé par la DGS sur l'évaluation de l'impact d'un médicament sur la santé de la population (janvier 2002).....	88
4.2.4	Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament pour la période 2003-2006 (13 juin 2003).....	89
4.2.5	Création d'un groupe d'Intérêt de Santé Publique ⁴¹	91
4.2.6	Création d'un groupement d'intérêt scientifique (GIS) « Évaluation épidémiologique des produits de santé ».....	91
4.2.7	Le parcours actuel de la demande d'étude post-AMM.....	91
5	CONCLUSION.....	93

¹Références bibliographiques

- Linden M., Postmarketing Surveillance of Psychotherapeutic Medications : A challenge for the 1990's, *Psychopharmacology Bulletin* 1993;29(1):51-6
- ² Traversa G., Bignami G., Ethics problems in phase IV of drug studies, *Ann. Ist. Super Sanita* 1998;34(2):203-8.
- ³ Goubier-Vial C, Ferry S., Methodological analysis of phase IV clinical trials performed by hospital based on the Huriet Law, *Thérapie* 1995;50(2):151-62.
- ⁴ Rajnchapel-Messai J, Evaluation après commercialisation : Une culture en construction en France, *Pharmaceutiques* 2003 Jan, n°103
- ⁵ Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, AFSSAPS, Saint-Denis, nouvelle édition en cours, sept 2003.
- ⁶ Welsch M, Alt M, Richard MH, Imbs JL, Le réseau de pharmacovigilance français : structure et missions, *La Presse Médicale*, 22 janvier 2000/29/n°2
- ⁷ <http://ead.univ-angers.fr/~pharmaco/pharmacovigilance/organisation.htm>, consulté le 14/01/05.
- ⁸ Imbs J.L., Castot A., Begaud B., Larousse C., Blayac J.P., Alexandre J.M., Le système français de pharmacovigilance, *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1998;182(7):1383-1393.
- ⁹ Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J et al. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Method used in France. *Thérapie* 1985;40:111-18
- ¹⁰ Escousse A, Jean-Pastor MJ, Kreft-Jais C Rétrospective d'enquêtes nationales de pharmacovigilance sur les toxidermies : méthodologie et résultats, *Thérapie* 2002;57(3):269-72.
- ¹¹ Talbot JCC, Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry, *British Medical Journal* 1998;45:427-31
- ¹² Klepper MJ, The periodic Safety Update Report as a Pharmacovigilance Tool. *Drug Safety* 2004;27(8):569-78.
- ¹³ Ligne directrice à l'intention de l'industrie : Principes statistiques pour les essais cliniques, ICH thème 9, 2003
- ¹⁴ Jones B., Jarvis P., Lewis A., Ebbutt F. Trials to assess equivalence : the importance of rigorous methods, *BMJ* 1996;313:36-9.
- ¹⁵ Altman DG., Bland JM., Absence of evidence is not evidence of absence, *British Medical Journal* 1995;311:485.
- ¹⁶ Makuch R., Johnson M., Issues in planning and interpreting active control equivalence studies, *J Clin Epidemiol* 1989;2(6):503-11
- ¹⁷ CPMP, Points to consider on switching between superiority and non-inferiority, EMEA 2000
- ¹⁸ Benson K., Hartz A. J., A comparison of observational studies and randomized, controlled trials *The New England Journal of Medicine* 2000;22:1878-86
- ¹⁹ Le Galès C., El Hasnaoui A., Goehrs J. M., et les participants à la table ronde n°2 de Giens XVIII, Evaluation des médicaments après la commercialisation : efficacité réelle, population exposée et impact sur la santé publique.

- ²⁰ Davies H. T., Crombie I. K., Outcomes from observational studies : understanding the causal ambiguity *Drug Information Journal* 1999;33:153-158.
- ²¹ MacMahon S., Collins R., Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, observational study, *Lancet* 2001;357:455-62.
- ²² Czernichow P., Chaperon J., Le Coutour X., *Epidémiologie*, Masson, Paris, 2001, 443 p.
- ²³ Thumer HL., Lund-Larsen PG, Tverdal A., Is blood pressure treatment as effective in a population setting as in controlled trials ? Results from a prospective study. *J. Hypertens.* 1994;12:481-90.
- ²⁴ Hjalmrson A., Goldstein S, Fagerberg B., et al. For the MERIT-HF Study group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, *JAMA* 2000;283:1295-302.
- ²⁵ Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.
- ²⁶ Parée F., Allenet B., Lebrun T., Les observatoires de la prescription : contexte, mise en oeuvre et perspectives. *Journal d'Economie Médicale* 2000;18,6 :343-8.
- ²⁷ Concato J., Shah N., Randomized, controlled trials, observationnal studies, and the hierarchy of research designs, *The New England Journal of Medicine* 2000;22:1887-92.
- ²⁸ *Pharmacoeconomics* 1996;10(2):179-190.
- ²⁹ http://www.ces-asso.org/docs/France_Guidelines_HE_Evaluation.PDF , consulté le 14/01/05.
- ³⁰ Launois R, Lhoste F. « Quelle place pour l'évaluation économique en matière de politique de santé ? », <http://www.rees-france.com> , consulté le 14/01/05
- ³¹ Ware JE, Brook RH, Davies-Avery A, et al. SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
- ³² Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *British Medical Journal*, 1992;305(6846):160-4,
- ³³ <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>, consulté le 14/01/05
- ³⁴ K. Teo, S. Yusuf, R. Collins, P. Held, et R. Peto. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomized trials. *British Medical Journal*, 1991;303:1499-1503.
- ³⁵ K.L.Woods, S. Fletcher, C. Roffe, et Y. Haider. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *The Lancet*, 1992;339:1553-1558.
- ³⁶ ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Isis-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected myocardial infarction. *The Lancet*, 1995;345:669-685.
- ³⁷ M. Egger et G.D. Smith. Misleading meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995;310:752-754.
- ³⁸ Cucherat M, Boissel JP, Leizorovicz A Manuel pratique de méta-analyse des essais thérapeutiques, Paris, Masson 1997, 390 p

³⁹ Décret n° 99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale, *Journal officiel*

⁴⁰ Accord-cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament pour la période 2003-2006, Paris, 13 juin 2003.

⁴¹ Gabillat C, Evaluation après commercialisation : Une révolution en marche, *Pharmaceutiques* 2004 Nov.

Vu, Le Président du Jury

Vu, Le Directeur de Thèse

Vu, Le Directeur de l'U.E.R

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

**Année de la Soutenance
2005**

Nom – Prénoms : PAJOT François, Jean, Guy

Titre de la Thèse : OBJECTIFS ET METHODES DU SUIVI POST-COMMERCIALISATION D'UN MEDICAMENT

Résumé de la Thèse :

La transposition de l'utilisation d'un médicament de la phase III des essais cliniques à la pratique courante introduit un ensemble de nouveaux paramètres : profils de patients variés, administration chronique durant plusieurs années, multimorbidité, polythérapie... La Pharmacovigilance permet pour partie de répondre aux questions concernant la sécurité d'emploi dans la vie réelle.

D'autres aspects relatifs à l'évaluation des médicaments dans la pratique courante sont pris en charge par les firmes commercialisant des médicaments. Sous-groupes, nouvelles propriétés pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques, qualité de vie, pharmacoeconomie sont autant de sujets d'intérêt que les laboratoires pharmaceutiques peuvent évaluer après l'AMM.

Bien qu'historiquement peu développée en France, l'évaluation post-commercialisation semble prendre un essor certain ces dernières années grâce notamment à un ensemble de mesures prises par les Autorités de santé. Les prochaines années devraient donc voir se développer les études post-commercialisation.

Bibliographie f. 89-91. [41 réf.]

MOTS CLES : **EVALUATION POST-COMMERCIALISATION**
 PHARMACOVIGILANCE
 ESSAIS CLINIQUES DE PHASE IV
 PHARMACOEPIDEMIOLOGIE
 METHODOLOGIE

JURY

PRESIDENT : **M. J-Y. PETIT, Professeur de Pharmacologie**
 Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : **Mme P. JOLLIET, Professeur de Pharmacologie**
 Faculté de Médecine de Nantes
 M. S. SIMON, Pharmacien Responsable
 Laboratoire CHIRON 10 rue Chevreul 92150 Suresnes

Adresse de l'auteur : 6, villa du Bel-Air 75012 Paris