

Evaluation des médicaments après la commercialisation

Efficacité réelle, population exposée et impact sur la santé publique

Catherine Le Galès,¹ Abdelkader El Hasnaoui,² Jean-Marie Goehrs³ et les participants à la table ronde n° 2 de Giens XVIII^{†*}

1 INSERM U537/ DGS, Paris, France

2 Laboratoire GlaxoSmithKline, Marly-le-Roi, France

3 Laboratoire MSD, Paris, France

Résumé

La table ronde n° 2 était consacrée à l'évaluation des médicaments après la commercialisation. Les débats ont porté à la fois sur les questions posées par l'évaluation post-mise sur le marché et sur les méthodes permettant d'y répondre. Les grandes catégories de questions susceptibles d'être posées ont été listées : efficacité en situation réelle ; tolérance en situation réelle ; facteurs pronostiques et patients répondeurs ; place dans la stratégie thérapeutique ; impact sur le système de soins ; population rejointe ; et pratiques d'utilisation. En outre, les approches méthodologiques ont été structurées dans trois catégories : l'approche expérimentale, l'approche observationnelle, et l'approche par modélisation. Chacune des approches méthodologiques a été qualifiée au regard de chacune des questions. L'objectif n'était ni de tenter un classement des méthodes selon le niveau de preuve, ni de proposer des recettes méthodologiques. Les participants se sont plutôt attachés à décrire les points forts et les limites des différentes méthodes successivement pour chacune des questions. Les débats ont ensuite porté sur le processus d'identification des questions pertinentes et des méthodes appropriées. Dans ce cadre, les participants de la table ronde ont apporté une analyse du dispositif actuel des projets d'études post-autorisation de mise sur le marché et formulé certaines propositions d'amélioration. Enfin, la place des bases de données existantes dans l'évaluation post-commercialisation a été discutée et les participants ont souligné l'importance de procéder à une expertise minutieuse des informations que pouvaient apporter de telles bases avant la mise en place d'études *ad hoc*.

Mots clés : évaluation, commercialisation, médicaments, efficacité, population exposée, santé publique

Texte reçu le 23 mai 2003 ; accepté le 28 mai 2003

1. Introduction: cadre de la réflexion

Le dispositif français d'inscription d'un médicament au tableau des remboursements et de fixation de son prix résulte d'un processus qui peut être divisé en trois étapes : une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée de plus en plus souvent au niveau européen, l'inscription éventuelle du produit au tableau des spécialités remboursables et la fixation de son taux de remboursement après un avis de la Commission de la Transparence destiné aux Ministres en charge de la Santé et de la Sécurité

Sociale et la fixation du prix de vente au public du produit sur proposition du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Ce processus est maintenant bien établi. Toutefois, au cours des 2 dernières années, plusieurs événements ont conduit à mettre l'accent dans ce dispositif sur l'évaluation de l'intérêt pour la santé publique d'un médicament.

Tout d'abord, le décret du 27 octobre 1999^[1] a clarifié les critères d'appréciation du service médical rendu habituellement utilisés par la Commission de la Transparence : efficacité ; effets

† Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

* Les articles, analyses et propositions issus des Rencontres de Pharmacologie Clinique de Giens n'engagent que leurs auteurs et ne préjugent pas de la position de leur organisme de tutelle.

indésirables du médicament ; gravité de l'affection traitée ; place dans la stratégie et existence d'alternative thérapeutique ; caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement. Le décret a également introduit un nouveau critère : l'intérêt de santé publique (ISP). Ce décret constitue le fondement juridique du processus de l'évaluation.

Le second est la 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.

La lettre de mission envoyée en juin 2001 au président de l'Observatoire National des prescriptions et consommations des médicaments dans les secteurs ambulatoires et hospitaliers précise, de façon complémentaire, certaines des conditions de ce programme d'études *post-mise* sur le marché. L'Observatoire se voit confier la mission de participer au suivi des études *post-mise* sur le marché notamment en assurant, à la demande de la Commission de Transparence ou du CEPS, la validation méthodologique des protocoles construits.

Enfin, en janvier 2002, afin de mieux prendre en compte l'ISP d'un médicament lors des décisions d'inscription au remboursement et de fixation du prix, la Direction Générale de la Santé (DGS) a tenu à définir ce critère et la façon de l'apprécier en intégrant, dans cette appréciation, les priorités de santé publique, la politique de santé et l'organisation du système de soins.

Dans ce rapport, il est précisé que l'ISP d'un médicament s'évalue au travers de son impact sur l'état de santé de la population : 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 documentée sur les critères considérés dans toute intervention en santé publique, et plus particulièrement :

- l'impact sur l'état de santé de la population en termes de mortalité, morbidité et/ou qualité de vie ;
- l'impact sur le système de santé, ce qui repose, notamment, sur la capacité à repérer et à atteindre la population cible.

C'est dans ce contexte largement renouvelé et très riche que s'est tenue en octobre 2002 la table ronde n° 2 de Giens XVIII consacrée à l'évaluation des médicaments après la commercialisation : efficacité réelle, population exposée et impact sur la santé publique. Les débats ont porté de façon privilégiée sur les questions suivantes :

Les études post-commercialisation	
De quoi parle-t-on ?	
Etudes pharmaco-épidémiologiques	Etudes de marché
Etudes observationnelles	Phases IV
Etudes d'ISP	Phases IIIb
Etudes de suivi de cohorte	Enquête
Etudes de morbidimortalité	Observatoires
Etudes de pharmacovigilance	
Etudes d'impact	Etudes pragmatiques

Fig. 1. Les différentes études recouvertes par le terme « post-commercialisation ». **ISP** = intérêt de santé publique.

1. Quelles sont les principales questions posées par l'évaluation du médicament après la commercialisation et quelles sont les principales approches méthodologiques pouvant y répondre (figure 1) ?

2. Une fois les questions et les méthodes listées, les débats ont porté sur le processus d'identification des questions pertinentes et des méthodes appropriées. Dans ce cadre, quelle analyse font les participants de la table ronde du dispositif actuel des projets d'études post-AMM et quelles propositions d'amélioration peuvent-ils formuler ?

3. Quelle place pour les bases de données existantes lors de la définition et de la réalisation de ces projets d'étude ?

2. Méthodologie

Concernant la réflexion sur les questions posées dans le cadre de l'évaluation de l'ISP et les méthodes pouvant être utilisées pour y répondre, l'approche méthodologique a été structurée en deux étapes. Dans un premier temps, les grandes catégories de questions susceptibles d'être posées en aval de la commercialisation des médicaments ont été listées, de même que les principales approches méthodologiques. Par la suite, une matrice Questions / Approches méthodologiques a été construite. L'objectif de cette matrice n'était ni de tenter un classement des méthodes selon le niveau de preuve, ni de proposer des « recettes méthodologiques » mais plutôt de décrire les points forts et les limites des différentes méthodes lorsqu'elles sont appliquées pour répondre aux différentes questions.

Dans ce contexte, un glossaire comportant une définition des principaux concepts a été établi :

- *Approche expérimentale* : en recherche médicale, l'approche expérimentale consiste en la mise en œuvre d'une intervention (par exemple administration d'un traitement) dans un cadre protocolisé, avec comme objectif d'en mesurer l'effet.

Le caractère expérimental concerne différents aspects de la mise en oeuvre et notamment une sélection sur des critères précis des personnes qui vont bénéficier de l'intervention.

- *Approche observationnelle* : cette approche consiste en l'observation naturalistique d'événements de santé sans les influencer (exposition à un facteur de risque, prise d'un traitement, incidence d'une maladie...), avec comme objectifs soit d'en décrire les modalités, soit d'en mesurer l'effet.
- *Approche par modélisation* : en l'absence de données de nature expérimentale ou observationnelle, un événement de santé ou une intervention seront simulés sur la base d'un modèle mathématique en vue d'en estimer les effets.
- *Efficacité en situation réelle* : désigne l'efficacité du médicament auprès de sa population rejointe (celle qui en bénéficie réellement) et dans les conditions réelles de son utilisation par les patients.
- *Tolérance en situation réelle* : désigne la tolérance du médicament auprès de sa population rejointe et dans les conditions réelles de son utilisation par les patients. En outre, l'utilisation élargie du médicament après la commercialisation offre la possibilité d'en étudier les effets secondaires rares.
- *Facteurs pronostiques* : facteurs ayant un lien avec le devenir de la maladie. Les facteurs pronostiques peuvent dans certains cas conditionner l'efficacité et la tolérance du médicament.
- *Impact sur le système de santé* : peut être défini comme les transformations attendues ou induites par la prescription du médicament dans les pratiques médicales et l'utilisation des services de santé par les personnes concernées. La documentation de l'impact sur le système de santé suppose d'une part, de mesurer l'impact de la morbidité évitée par le médicament sur l'utilisation des services de santé et, d'autre part, d'estimer à quel point les niveaux d'efficacité et de risque en pratique réelle dépendent de conditions organisationnelles spécifiques ou de l'existence de compétences particulières dans le système de santé.
- *Population rejointe* : désigne la population qui bénéficie réellement du médicament dans la « vraie vie ». La constitution de cette population dépend notamment de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et des modalités de repérage de la population cible en pratique courante de prescription.
- *Pratiques d'utilisation* : désignent les conditions réelles d'utilisation du médicament. Ces conditions dépendent notamment des conditions de prescription par le médecin et des conditions d'observance par le patient.

Concernant l'analyse du dispositif actuel et afin de structurer les débats pendant l'atelier, un questionnaire avait été adressé à l'ensemble des participants (tableau I).

3. Questions et méthodes

Les questions que pose l'évaluation de l'intérêt d'un médicament pour la santé publique relèvent de plusieurs catégories distinctes : efficacité en situation réelle, tolérance en situation réelle, facteurs pronostiques et patients répondeurs, place dans la stratégie thérapeutique, impact sur le système de soins, population rejointe et pratiques d'utilisation. La seule approche expérimentale ne peut répondre à toutes les questions. Sans remettre en cause la pertinence de cette approche dans la production des connaissances sur le médicament, ce constat a le mérite de faire clairement la distinction entre deux phases de la vie du médicament : d'une part, le développement clinique jusqu'à l'AMM où l'approche expérimentale est incontournable et les études *post*-mise sur le marché où la place des différentes catégories d'approche (expérimentale, observationnelle ou de modélisation) selon le type de question que soulève l'analyse populationnelle nécessite une réflexion au cas par cas.

Des travaux récents ont évalué sur la base d'un certain nombre d'exemples le niveau de preuve des approches observationnelles par rapport aux approches expérimentales.^[2-6] Ces travaux soulignent globalement la complémentarité des deux approches en matière d'évaluation en santé.

L'inventaire des méthodes de la pharmaco-épidémiologie, discipline qui a précisément pour but de proposer des méthodes d'étude de l'impact du médicament en situation réelle d'utilisation correspondrait à un ouvrage dont l'écriture n'est pas l'objectif d'une table ronde.

Tableau I. Questionnaire préalable sur le dispositif actuel

A. Etudes post-commercialisation : état des lieux

- A1. Qui formule les questions et quand dans le processus ?
- A2. Qui fixe les objectifs ?
- A3. Quels types d'études ?
- A4. Qui fixe les méthodes / évalue / choix des prestataires ?
- A5. Qui finance ?
- A6. Comment garantir l'indépendance scientifique – protocole et suivi ?
- A7. Qui les évalue ?
- A8. Quelles finalités pour les différents acteurs ?

B. Circuit des études d'intérêt de santé publique des médicaments : les acteurs institutionnels

- B1. Où situez-vous les possibles interventions de l'industriel ?
- B2. Les points positifs ?
- B3. Les points de blocage ?

C. Propositions d'amélioration

Une précédente table ronde^[7] avait été consacrée spécifiquement aux critères de qualité des études de pharmaco-épidémiologie.

Ici, les débats ont permis de qualifier chaque catégorie d'approche au regard des catégories de question identifiées. Les points forts et les limites de différentes approches lorsqu'elles sont appliquées pour répondre aux différentes questions ont été décrits. Le tableau suivant a alors pu être construit par consensus (tableau II).

4. Le dispositif actuel des projets d'étude ISP

Les participants ont analysé le dispositif actuel à la lumière des retours sur le questionnaire diffusé préalablement. Des pro-

positions ont pu être faites dans l'objectif d'optimiser ce dispositif. Cette partie des débats de la table ronde n'est pas restituée dans le présent article, à la demande du comité de parrainage des rencontres de Giens, dans la mesure où elle s'éloigne des objectifs de ces rencontres.

5. Les bases de données

A l'occasion de la table ronde, l'existence de plusieurs bases de données a été rappelée et leur intérêt dans le cadre de la mise en place d'études post-commercialisation a été souligné. Ceci concerne bien évidemment des bases telles que celle de l'Assurance Maladie et plus particulièrement le SNIIR-AM (Système

Tableau II. Catégories de questions en post-mise sur le marché et approches méthodologiques

	Approches méthodologiques		
	expérimentales	observationnelles	par modélisation
Efficacité en situation réelle ; intérêt en population	Essais pragmatiques ; méga essais cliniques ; essais d'intervention – randomisation par clusters ; intérêt des méta-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 ; <i>cas particuliers</i> : parfois l'approche observationnelle est la seule faisable pour l'évaluation de l'efficacité en situation réelle ; intérêt des méta-analyses	Modélisation à partir de critères de substitution ; modèles de vaccination
Tolérance en situation réelle	Essais pragmatiques ; meilleure fiabilité par rapport aux études explicatives ; méga essais cliniques ; intérêt des méta-analyses	Bases de données possiblement utilisables ; notification des EI (surveillance des EI) apporte des informations qualitatives ; études comparatives cas-témoins et cohortes ; intérêt des méta-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 méta-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 méta-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 être adaptés	Etudes observationnelles descriptives pour documenter les conditions de prise en charge ; études 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 ; conditions de prescriptions ; utilisation par le patient	Méthodes non adaptées	Bases de données utilisables ; représentativité ; biais de modification des pratiques ; <i>études d'usage</i> : quel critère ? qui le définit ? ; discussion et analyse des biais	

EI = effets indésirables.

National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance Maladie).

Le SNIIR constitue un « entrepôt » de l'ensemble des données de l'Assurance Maladie. Il s'agit des données issues des systèmes de remboursement de tous les régimes. Elles sont individuelles mais anonymes pour les bénéficiaires et individuelles mais en clair pour les professionnels de santé et les établissements de santé.

L'alimentation du SNIIR-AM pour le régime général a commencé depuis janvier 2002. Courant 2003, l'ensemble des régimes aura fourni ses données de l'année 2002, considérée comme année de test. Les deux premiers « magasins » ou DATAMART (dépenses de santé et offre de soins) devraient être disponibles au cours du second semestre 2003. L'historique sera conservé pour une durée de 3 ans.

Outre la base de données de l'Assurance Maladie, il existe également les bases de données épidémiologiques recensées sur le site INSERM et d'autres bases de données publiques comme celles de l'INSEE ou du CREDES...

Il existe enfin des bases de données privées : IMS, Thalès, GERS ... Les participants ont souligné l'importance de procéder à une expertise minutieuse des informations que pouvaient apporter de telles bases de données avant la mise en place d'études *ad hoc*.

Participants

M.N. Banzet (Servier, Neuilly-sur-Seine), C. Blachier (Novartis, Rueil-Malmaison), P. Blin (ICARE, Massy-Palaiseau), M. Bouhassira (Lilly France, Saint-Cloud), G. Bouvenot (CHU, Marseille), G. Bréart (INSERM, Paris),

J.P. Daurès (IURC, Montpellier), F. de Cremiers (Wyeth Léderlé, Paris), C. Duguay (Sanofi-Synthelabo, Le Plessis-Robinson), E. Eschwege (INSERM U21, Villejuif), F. Fagnani (CEMKA, Bourg-la-Reine), A. Fontbonne-Bayner (INSERM U500, Montpellier), I. Giri (LIR, Paris), J.M. Hotton (Pfizer, Paris), F. Ichou (Aventis, Paris), P. Jolliet (CHU, Nantes), J.M. Joubert (Produits Roche, Neuilly), R. Koen (Pharmacia SAS, Saint-Quentin en Yvelines), D. Lagarde (Ministère, Direction des Hôpitaux), C. Le Jeune (HEGP, Paris), E. Leutenegger (ABR PHARMA, Paris), T. Marquet (Lunbeck, Paris), J. Massol (CHU, Besançon), F. Meyer (Afssaps, Saint-Denis), J. Micallef (CPCET, Marseille), S. Paulmier-Bigot (LEEM, Paris), P.F. Ploin (HEGP, Paris), Y. Ract (CNAMTS, Paris), A. Rauss (Afssaps, Saint-Denis), M. Ricatte (CNAMTS, Paris), H. Sainte-Marie (Ministère de la Santé, DGS, Paris), S. Tardieu (DRI, Marseille), D. Vesque (Pharmacia et Upjohn, Saint-Quentin en Yvelines), J.M. Vetel (CHR, Le Mans), M. Vray (Institut Pasteur, Paris), P. Watteau (Bayer, Puteaux).

Références

1. Décret du 27 Octobre 1999, n° 99-915. Journal Officiel de la République Française n° 253 du 30 Octobre 1999 [online]. Available from URL: <http://www.legifrance.gouv.fr>
2. Kjell Benson BA, Arthur JH. A comparison of observational studies and randomized controlled trials. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1878-86
3. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research studies. *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1887-92
4. Pocock SJ, Elbourne DR. Randomized trials or observational tribulations? *N Engl J Med* 2000; 342 (25): 1907-9
5. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity: I. Clinical trials. *Lancet* 2001; 357: 373-80
6. MacMahon S, Collins R. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity: II. Observational studies. *Lancet* 2001; 357: 455-62
7. Vray M, Szafir D, Jaillon P, et al. Pharmaco-epidemiology: identification of needs, databases, and study quality criteria. *Thérapie* 2001; 56: 349-53

Correspondance et offprints : Catherine Le Galès, INSERM U537, Hôpital Kremlin-Bicêtre, 80 rue du Général Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France.

E-mail : U537@kb.inserm.fr