

Méthodologie d'évaluation et de mesure du progrès thérapeutique

Didier Guillemot,¹ Georges France,² Pierre Fender³ et les participants à la Table Ronde n° 4 de Giens XX*

1 CeRBEP, Institut Pasteur/Unité en Réseau U 657, INSERM, Paris, France

2 Laboratoires Wyeth, Paris, France

3 Assurance Maladie, Paris, France

Résumé

Dès lors qu'un nouveau médicament est susceptible d'être commercialisé, la question de l'évaluation du progrès thérapeutique se pose en deux temps. Tout d'abord quelle est la quantité de progrès thérapeutique attendu ? Ce premier temps nécessite de confronter aux besoins thérapeutiques les résultats issus des études cliniques sur lesquelles reposent l'autorisation de mise sur le marché, afin d'anticiper le progrès thérapeutique attendu. Ensuite survient l'évaluation du progrès thérapeutique effectif. Celui-ci s'inscrit dans le suivi de l'usage du médicament, et sera issu de données d'observations en population. Destiné à être confronté au pari et aux incertitudes initiales (en termes de bénéfice et de risque), ces objectifs et les méthodes mises en oeuvre doivent être déterminés avant que le médicament ne soit mis à la disposition de la collectivité.

Mots clés : progrès thérapeutique, épidémiologie, évaluation

Quand la pénicilline G a été introduite en thérapeutique humaine, le progrès thérapeutique était tel que nul n'a probablement envisagé d'en tenter la mesure. Cette question n'a d'ailleurs vraisemblablement effleuré aucun médecin, ni aucun scientifique de l'époque, tant l'innovation thérapeutique était majeure et le progrès tangible. L'expérience clinique suffisait à observer que son administration permettait de guérir de certaines infections dont les malades mourraient auparavant quasi-systématiquement. Si la question du progrès thérapeutique ne s'est donc pas posée, tant celui-ci paraissait important, celle de la démonstration de son efficacité non plus.

Le contexte a changé. Tout d'abord, il est vraisemblable que la grande majorité des progrès thérapeutiques ne seront désormais qu'incrémentaux, c'est-à-dire bien en deçà de ce que la pénicilline a pu apporter, mais aussi que la dynamique de progrès soit plus régulière. Il devient, de ce fait, nécessaire d'apprendre à mesurer le progrès lié à chaque innovation, même s'il est reconnu que certains besoins sont majeurs (maladie d'Alzheimer, par exemple). De plus, personne n'envisagerait aujourd'hui de proposer une nouvelle molécule sans une argumentation de l'efficacité reposant sur les résultats d'essais thérapeutiques, même si dans certains cas récents, cette argumentation a pu

initialement être minimaliste. De la même manière, anticiper le gain thérapeutique d'un candidat médicament et mesurer le progrès thérapeutique réel obtenu par son utilisation, sont dorénavant devenus indispensables.

1. Il est indispensable de ne pas confondre progrès thérapeutique et innovation pharmacologique

Comment définir ce qu'est le progrès thérapeutique ? Le dictionnaire Littré^[1] peut dans une première approche nous aider à cerner le cadre de cette notion :

- progrès : toute sorte d'augmentation, d'avancement en bien ;
- thérapeutique : qui a rapport au traitement des maladies.

Dès lors, il apparaît que le progrès thérapeutique doit être considéré comme une notion faisant référence non aux caractéristiques pharmacologiques intrinsèques du médicament mais à ce que ce médicament permet d'apporter dans le traitement d'une maladie.

Progrès thérapeutique et innovation pharmacologique ne doivent pas être confondus. Le premier est relatif à ce qu'il sera possible d'atteindre en termes d'amélioration du bénéfice ou de diminution du risque pour les patients ou pour les populations, le

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

second fait référence à la nature biotechnologique de la nouveauté pharmacologique. L'innovation fait référence au progrès de la connaissance ou à l'apparition de nouveaux concepts (Copernic, Galilée, Einstein, Freud) mais aussi à la mise au point d'un produit ou d'un procédé « qui potentiellement modifie le rapport de l'homme à son environnement » (Akrich). On mesure le caractère majeur de l'innovation lorsque Fleming identifie le pouvoir antibactérien de la pénicilline G mais le caractère majeur du progrès thérapeutique ne peut s'objectiver qu'au regard des infections bactériennes que l'utilisation de la pénicilline G a permis de guérir et du nombre de décès qu'elle a pu permettre d'éviter. Le progrès thérapeutique porte sur la réalité du gain lié à l'utilisation d'un nouveau médicament, gain thérapeutique ou préventif. L'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) en offre un bon exemple puisque les premiers médicaments antirétroviraux connus depuis un peu plus de 10 ans pour les plus anciens d'entre eux, étaient des innovations thérapeutiques importantes. Mais ce sont les recherches sur le suivi des malades traités par des combinaisons thérapeutiques qui ont su identifier le caractère majeur du progrès thérapeutique relatif aux trithérapies. Il y a une dimension universelle à l'innovation thérapeutique, mais celle-ci alimente seulement le champ des possibles progrès thérapeutiques. Le progrès thérapeutique est quant à lui contextuel et conjoncturel, à savoir dépendant de pratiques thérapeutiques (ou préventives) dans la population concernée et au moment où le nouveau médicament est rendu disponible pour les thérapeutes et les malades. Ce point est important puisqu'il permet d'ores et déjà de préciser que le progrès thérapeutique est nécessairement évolutif, donc devant faire l'objet de réévaluation régulière, et que sa mesure doit être comparative aux autres pratiques thérapeutiques du moment.

2. Les trois temps de la mesure du progrès thérapeutique

Ces trois temps sont : analyse des besoins, quantification du progrès thérapeutique attendu et mesure du progrès thérapeutique observé.

Lorsqu'on se pose la question du progrès thérapeutique d'un nouveau médicament, il est indispensable de considérer à la fois la dimension médicale du bénéfice et du risque de cette nouvelle molécule, mais aussi sa dimension sanitaire.^[2] Les questions relatives à la mesure du progrès thérapeutique se posent à deux moments très distincts de l'histoire d'un médicament.

Tout d'abord très tôt dans le développement d'un candidat médicament, se pose la question de la quantité de progrès thérapeutique attendue. Ce premier temps est essentiel puisqu'il impose (i) de préalablement caractériser les besoins

thérapeutiques, (ii) de confronter ce que nous connaissons du candidat médicament afin d'évaluer comment celui-ci peut répondre aux besoins identifiés, (iii) de faire un pari quantifié sur ce que le médicament devrait permettre d'apporter de plus, c'est-à-dire sur la partie de besoin non couvert, que le médicament auquel le candidat médicament est susceptible de répondre. Ici les deux termes sont importants : « quantifié » parce qu'il est nécessaire de pouvoir disposer d'une estimation préalable qui ne soit pas exclusivement qualitative et « pari » parce qu'il est tout aussi indispensable de savoir quel est le niveau de crédibilité que l'on peut accorder à cette prédiction.

2.1 Premier temps : l'analyse des besoins

Il faut souligner que la caractérisation des besoins est un exercice qui impose de disposer d'informations épidémiologiques et pharmacoépidémiologiques descriptives précises et détaillées : par exemple des estimations fiables du nombre de malades ; la caractérisation et la distribution des stades de gravité ; l'évolution clinique et le pronostic, notamment en termes de mortalité mais aussi en termes de handicap des malades qui vont constituer la future population cible de la molécule selon des évolutions épidémiologiques récentes ; la description des pratiques thérapeutiques et de leur influence sur le pronostic. L'absence (ou l'extrême rareté) de telles données, explique que la formalisation préalable (qualitative ou quantitative) des besoins (d'un point de vue clinique ou d'un point de vue épidémiologique) n'existe que très rarement. A ce titre, la vaccination est peut-être un bon exemple, notamment en raison d'une dimension épidémiologique forte du progrès thérapeutique que l'on attend de son utilisation, mais aussi parce que le travail d'anticipation des besoins a déjà été initié.^[3]

Néanmoins, quel que soit le niveau de rationalisation de l'analyse des besoins et de sa nécessaire actualisation régulière, il est un problème qui ne peut se résoudre ni par la pharmacologie expérimentale, ni par la recherche clinique, ni par l'épidémiologie : le facteur humain. Ce facteur peut avoir une influence importante sur l'issue de cette analyse, puisque la subjectivité des différents points de vue intervient nécessairement dans la hiérarchie des niveaux de priorité de certains choix qui peuvent de plus être compétitifs. Il ne va pas de soi que les points de vue de l'industriel qui entend développer le candidat médicament, des thérapeutes, des patients, mais aussi d'autres acteurs institutionnels, soient naturellement et spontanément convergents sur cette analyse. Pourtant peuvent en dépendre les modalités de développement du candidat médicament, par exemple pour privilégier une indication ou une population plutôt qu'une autre. Une solution pourrait être d'organiser très tôt dans

le développement du candidat médicament, des panels consultés sur cette analyse et sur les choix de développement à privilégier.

La caractérisation épidémiologique du besoin thérapeutique auquel une nouvelle molécule pourrait répondre reste souvent peu précise, ceci en raison de l'absence de mise en oeuvre précoce de travaux ou d'analyses épidémiologiques relatives à la population au sein de laquelle le médicament sera mis à disposition. Dès lors, il apparaît que la question du progrès thérapeutique ne doit pas attendre que le candidat médicament ait obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM), mais doit être initié dès les stades les plus précoces du développement clinique de la molécule.

2.2 Deuxième temps : le pari de progrès thérapeutique attendu

Un deuxième problème se pose concernant la formalisation du pari de progrès thérapeutique attendu. Ce problème est relatif à la nature de l'information utilisée lors de l'exercice de scénarisation du progrès thérapeutique attendu. Par exemple, combien de décès ou d'événements morbides sont susceptibles d'être évités par la mise sur le marché d'un nouvel hypocholestérolémiant ? Alors même que les informations disponibles à ce stade concernant le médicament sont issues presque exclusivement des études cliniques ayant été versées au dossier de l'AMM, la réponse à cette question nécessite que le pari soit crédible et que les incertitudes liées, par exemple, à la variabilité possible de l'utilisation future de ce produit, soient anticipées. Il s'agit (i) des enjeux de sécurité notamment sur les risques graves et rares qui, par nature, n'ont pas été identifiés au moment du développement clinique, (ii) de la réalité et des conditions d'optimisation du gain thérapeutique notamment au regard de la vraisemblance de l'observance et de la population qui sera effectivement exposée au médicament, (iii) de l'évolution du contexte thérapeutique ... Parce que les conditions de réalisation des essais thérapeutiques sont très éloignées de ce que sera la réalité de l'utilisation du médicament, n'utiliser que leurs résultats ne permet pas d'aboutir à la formalisation d'un pari crédible. Il n'y a probablement pas de solution idéale à ce problème. Mettre en oeuvre très tôt dans le développement du candidat médicament des travaux visant à estimer le gain thérapeutique dans des conditions plus proches de la future réalité, pourrait constituer une réponse à ce problème. Mais le réalisme de cette solution n'est pas sans faiblesse, puisque tant qu'un candidat médicament n'a pas son AMM, il est impossible d'imaginer des conditions d'expérimentation en population s'approchant des futures conditions réelles. Dès lors c'est la modélisation mathématique combinée à des données épi-

démiologiques et pharmacoépidémiologiques fiables qui doit permettre de fournir des scénari selon différentes hypothèses de modalités réalistes de la future utilisation du médicament.

A ce stade, une autre difficulté de nature méthodologique doit être surmontée. La grande majorité des essais cliniques ont été construits dans l'intention de conclure à la non-infériorité du candidat médicament comparativement à un médicament de référence. Les résultats issus de ce type d'approche (non-infériorité) ne permettent pas de conclure à la supériorité du candidat médicament. Il sont intrinsèquement inaptes à signer un progrès thérapeutique, sauf si un gain apparaît sur d'autres critères que celui sur lequel l'efficacité a été évaluée lors de la phase de recherche clinique. Néanmoins, il peut n'y avoir d'autres solutions que d'en utiliser les résultats.

Ensuite, le choix des critères sur lesquels porte le progrès thérapeutique attendu est un élément particulièrement important. Il faut d'abord souligner que les aspects économiques n'ont rien à faire avec les aspects thérapeutiques et que si la dimension économique reste un élément important pour éclairer la décision de santé publique, il s'agit d'un point de vue indépendant de la dimension thérapeutique. C'est d'abord la survie quelle qu'en soient les modalités de mesure, qui doit être considérée, ensuite le risque de survenue d'une maladie ou le handicap consécutif à un événement morbide. Mortalité et morbidité constituent à ce titre les indicateurs les plus solides et les plus pertinents d'un point de vue clinique et d'un point de vue de santé publique. Après cela, le gain thérapeutique attendu peut être évalué sur des critères de qualité de vie, ou par l'impact attendu sur l'organisation des soins.

Quel que soit le ou les critères retenus, il est nécessaire de fixer *a priori* la pertinence clinique et la pertinence épidémiologique du gain thérapeutique attendu. Ce travail, dont la nécessité apparaît encore une fois très tôt dans le développement du candidat médicament, pourrait s'appuyer sur la constitution des panels que nous avons évoqués au moment de l'analyse des besoins.

Enfin, tout ceci montre l'importance d'aborder la question du progrès thérapeutique attendu le plus tôt possible dans les phases de développement des futurs médicaments. La formalisation de ce pari pourrait comporter trois parties :

1. une quantification de ce qui est attendu sur des indicateurs pertinents du point de vue clinique et du point de vue épidémiologique ;

2. une formalisation concertée d'un cahier des charges portant notamment sur les informations indispensables à la visibilité du contexte thérapeutique au sein duquel le médicament (données épidémiologiques et pharmacoépidémiologiques) viendra s'insérer et pour « protocoliser » un suivi des patients non

inclus dans les essais dont les informations sont certainement de nature à mieux cerner les populations par lesquelles le médicament sera réellement utilisé, pour envisager la mise en oeuvre d'analyse fine des groupes placebo ;

3. une caractérisation *a priori* des populations cibles et des populations rejointes ;

4. une formalisation quantifiée du pari avec une description détaillée de la méthodologie, notamment s'il s'agit de modélisation mathématique, une quantification de l'incertitude et une définition des objectifs du suivi de l'usage du futur médicament, notamment au regard des enjeux de sécurité, de l'adaptation des populations, de la réalité du gain thérapeutique et de l'évolution du contexte.

2.3 Troisième temps : le progrès thérapeutique observé

Confronter le pari de progrès thérapeutique attendu à des données visant à mesurer le progrès thérapeutique observé est essentiel puisque sans cela il est impossible de :

- diminuer l'incertitude du pari et de rendre visible des événements nouveaux concernant tant le risque que le bénéfice thérapeutique du médicament ;
- réviser le pari, notamment en prenant en compte les modalités réelles d'utilisation (notamment des différences entre les recommandations thérapeutiques et la réalité de l'usage : population cible/population rejointe, observance ...) et la dynamique temporelle de l'évolution du contexte thérapeutique.

Pour cela, il n'y a pas de méthode unique, mais différentes possibilités qui dépendent des objectifs fixés initialement; d'où l'importance de la formalisation et de l'argumentation (i) du progrès thérapeutique attendu et (ii) des objectifs du suivi de l'usage du médicament ; et ceci dans leurs dimensions de bénéfice et de risque. C'est dans ce cadre que peuvent se discuter la mise en place de cohortes, d'essais pragmatiques ou du recours aux bases de données permettant le suivi de l'usage des médicaments, surtout si celles-ci évoluent en intégrant des informations de nature clinique et évolutive.

3. Conclusion

Il faut donc à la fois caractériser les besoins, développer les méthodes de mesure du progrès thérapeutique, mais aussi mettre en oeuvre les outils susceptibles de permettre de statuer sur les quantités de progrès considérés par la collectivité (professionnels du soin, malades et acteurs institutionnels du système de santé publique) comme utiles ou nécessaires.

Nous restons actuellement trop souvent dans une situation peu satisfaisante qui contraint à utiliser les résultats des essais cliniques pour qualifier le progrès thérapeutique attendu d'un nouveau médicament, tout en sachant que l'extrapolation des résultats de ces essais à ce que sera la réalité de l'usage de la molécule reste hasardeuse. C'est pour cela que cette table ronde s'est principalement attachée à montrer qu'anticiper le plus tôt possible, dans le développement d'un candidat médicament, ce que celui-ci pourra apporter en termes de progrès thérapeutique, est essentiel.

Participants

J.-M. Alexandre (Afssaps, Saint-Denis), O. Amede-Manesme (Paris Biotech, Paris), J.-P. Bader (Vidal, Issy-les-Moulineaux), M. Bouhassira (Lilly France, Suresnes), B. Calles (LIR, Paris), A. Castaigne (Hôpital Henri Mondor, Paris), M. Chauvenet (Aremis, Neuilly), B. Diquet (CHU, Angers), I. Giri (Consultant, Verrières-le-Buisson), F. Ichou (Sanofi Aventis, Paris), P. Jolliet (Institut de Biologie, Nantes), J.-M. Joubert (Roche, Neuilly-sur-Seine), J.-P. Lehner (Sanofi Synthelabo, Gentilly), M. Lièvre (Faculté de Médecine, Lyon), H. Mathiex-Fortunet (Beaufour Ipsen Pharma, Paris), M. Marty (CNAMTS, Paris), F. Meyer (HAS, Paris), J. Micallef (Hôpital La Timone, Marseille), M. Pigeon (CNAMTS, Paris), B. Rouveix (Hôpital Cochin Saint-Vincent de Paul, Paris), F. Zannad (Hôpital Jeanne d'Arc, Dommartin les Toul).

Références

1. Littré E. Dictionnaire de la Langue Française. Paris: Gallimard-Hachette, 1973
2. Déclaration de l'ISDB sur le progrès thérapeutique dans le domaine des médicaments. Paris: International Society of Drugs Bulletins, 2001
3. Vaccinations : actualités et perspectives. Expertise collective INSERM. Paris: INSERM, 1999; XIV: 349 p

Correspondance et offprints : *Didier Guillemot*, Centre Ressources Biostatistiques, Epidémiologie et Pharmaco-Epidémiologie appliquées au risque infectieux, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 13, France.
E-mail : guillemo@pasteur.fr