

Comment anticiper l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments ?

Jacques Massol¹, Alain Puech², Jean-Pierre Boissel³ et les participants à la table ronde n° 7 de Giens XXII*

1 Institut Phisquare, Fondation Transplantation, Besançon, France et Unité de Thérapeutique, Université de Franche-Comté, Besançon, France

2 Direction du Développement Clinique, Sanofi-Aventis, Gentilly, France

3 Département de Pharmacologie Clinique EA643, Faculté RTH Laennec, Lyon, France

Texte reçu le 30 septembre 2007 ; accepté le 5 octobre 2007

Mots clés :
médicament ;
santé publique ;
bénéfice ;
impact ;
évaluation ;
remboursement ;
anticipation ;
Commission de la
Transparence

Résumé – L'intérêt de santé publique des médicaments (ISP) est un critère d'évaluation récent (décret d'octobre 1999) et spécifiquement français qui, faute d'éléments disponibles au moment de son appréciation, reste à ce jour souvent incomplètement documenté dans les dossiers de transparence. En effet, lors de la demande de première inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables, les données cliniques dont on dispose sont en général les seules contenues dans le dossier d'enregistrement. Ces données sont issues d'un programme de développement désormais global, construit bien longtemps avant le dépôt du dossier d'inscription au remboursement, qui ne prévoit pas de façon systématique de renseigner les données nécessaires à l'évaluation de l'ISP. On comprend donc la difficulté d'anticipation et de documentation de ce critère récent et hexagonal. En France, l'ISP est à la fois l'un des critères d'admission au remboursement des médicaments et un élément de pilotage d'une politique de santé nationale. Son évaluation permet par ailleurs d'identifier les besoins et les objectifs des études post-inscription qui font l'objet d'une clause conventionnelle lors du passage au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Située en aval de l'évaluation de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'évaluation du critère ISP lui fait suite et la complète.

Pour comprendre comment anticiper l'évaluation de l'ISP des médicaments, il faut prendre en compte ce qui le distingue de l'étape préalable de l'AMM. Tandis que l'évaluation en vue de l'AMM cherche à déterminer si le médicament est potentiellement utile dans une indication donnée, l'évaluation de l'ISP cherche à quantifier l'importance du service que ce médicament peut rendre à une population donnée, compte tenu des meilleurs traitements disponibles dans cette population. Alors que l'AMM est octroyée au vu des données de l'enregistrement qui renseignent sur le bénéfice clinique du médicament dans une population limitée qui est celle des essais et dans des conditions d'un essai thérapeutique, l'ISP s'interroge sur l'effet de ce médicament à l'échelle d'une population générale, dans la vie réelle. Les composantes de l'ISP d'un médicament pour lequel une première inscription est sollicitée sont la réponse attendue de ce médicament pour couvrir un besoin de santé publique, son impact attendu sur l'état de santé de la population et éventuellement sur le système de santé. L'impact d'un médicament sur la santé d'une population doit être mesuré sur des critères de santé publique qui peuvent être selon les cas des critères de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie. Or, peu de médicaments comprennent d'emblée dans leur dossier d'enregistrement des données portant sur ces critères et l'on ne connaît pas toujours suffisamment la valeur prédictive des critères intermédiaires utilisés dans les essais pour permettre de quantifier le bénéfice attendu sur ces dits critères. De plus, il est rare de disposer de données permettant de quantifier l'effet du médicament selon les différentes caractéristiques de la population cible. Enfin, il est fréquent de ne pas disposer au moment de l'évaluation de données épidémiologiques précises de la population française correspondant à l'indication du médicament. Dans ces conditions, il est ainsi difficile d'estimer le nombre attendu d'événements évités grâce à la mise à disposition d'un médicament.

Pour mieux documenter l'ISP, les membres de la table ronde ont suggéré : (i) d'adapter le plan de développement clinique en particulier en intégrant, parmi les critères de jugement des essais, des critères pertinents en termes de santé publique et en veillant à une hétérogénéité suffisante des populations incluses dans les essais ; et (ii) de chercher à recueillir suffisamment tôt des données épidémiologiques nationales fiables ainsi que les éléments nécessaires à l'estimation de la transposabilité des données des essais à la population cible française (capacité à repérer les patients à traiter, adaptation du système de santé. . .).

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

Concernant les données épidémiologiques, les membres de la table ronde ont considéré que les besoins étaient diversement couverts selon les pathologies. Pour répondre aux besoins d'estimation des populations cibles des médicaments dans des indications précises, ils ont suggéré de recourir autant que de besoin à des études *ad hoc*. Par ailleurs, les études épidémiologiques à visée de marché, sous réserve d'une méthodologie acceptable ne devraient pas être rejetées systématiquement et mériteraient d'être présentées.

Pour pouvoir estimer la taille de l'impact théorique attendu d'un médicament en population, les membres de la table ronde ont souligné la nécessité de disposer de résultats d'études ayant des critères adaptés à ces objectifs. Dans un premier temps, ils ont suggéré de réaliser un travail consensuel de définition des critères par pathologie. D'une discussion sur la représentativité des populations, il est ressorti qu'il serait souhaitable mais illusoire d'inclure dans les essais une population parfaitement représentative de la population à traiter. L'effet du médicament doit donc être modélisé (modèle d'effet) pour pouvoir être estimé pour l'ensemble de la population. Or, pour pouvoir disposer d'un modèle d'effet fiable, il faut que la population incluse soit suffisamment hétérogène, d'où la demande d'influer sur l'hétérogénéité des populations lors de la décision méthodologique des essais. Lorsque le critère évalué au cours du développement ne correspond pas au critère d'ISP, la seule façon d'estimer le nombre d'événements correspondant au critère d'ISP est de recourir là encore à la modélisation, celle-ci n'étant toutefois possible que lorsque la littérature scientifique a établi un lien fiable entre les deux critères. Dans ce cas, c'est ce nouveau modèle qui devrait être appliqué à une population française cible pour estimer l'effet attendu.

En conclusion, les possibilités d'estimer l'impact attendu des médicaments sur la santé d'une population donnée sont actuellement limitées. Ces limites paraissent d'autant plus regrettables qu'une telle estimation est possible et réaliste sans nécessiter le bouleversement des plans de développement. Les suggestions générales de modifications des plans de développement proposées par les membres de la table ronde ont paru d'autant plus recevables que les ajouts demandés ne devraient pas bénéficier seulement à la France mais à toutes les autorités de santé des pays qui souhaiteraient estimer l'impact attendu d'un médicament sur leur territoire. Anticiper les besoins en termes de compléments de données cliniques, épidémiologiques et de données permettant de juger de la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique est une condition *sine qua non* à l'amélioration des possibilités d'estimation de l'ISP. L'anticipation de ces besoins devrait être effectuée suffisamment tôt par les entreprises pharmaceutiques qui devraient bénéficier d'une concertation avec les autorités de santé et avec les responsables de la politique de santé publique français.

Par ailleurs, en raison de sa vocation universelle il a été proposé que les démarches et publications nécessaires soient entreprises afin que le critère ISP soit reconnu au niveau européen.

1. Introduction

Pour prendre des décisions éclairées, il paraît de plus en plus nécessaire aux responsables de la santé publique de chercher à évaluer *a priori* les actions envisagées en anticipant et en quantifiant le plus précisément possible les conséquences prévisibles de ces actions. De même, lorsque des décisions ayant engagé la santé et les ressources de la collectivité ont été prises, paraît-il de plus en plus légitime de chercher *a posteriori* à en mesurer l'impact. Une telle démarche d'évaluation est devenue une exigence légitime d'une société qui veut être informée des raisons qui ont conduit à décider pour elle.

La mise sur le marché des nouveaux médicaments de même que leur admission au remboursement, qui seule permet leur réelle diffusion à l'échelle des populations, sont des actions de santé publique de première importance. À ce titre, elles n'échappent pas à cet impératif d'évaluation. En France, l'admission au remboursement, qui fait appel à la solidarité nationale, permet une diffusion large et généreuse des médicaments. L'évaluation qui conduit à éclairer les décideurs à propos des conditions d'inscription des médicaments sur la liste des spécialités remboursables est réalisée par la commission de la transparence (CT), commission scientifique indépendante placée désormais auprès de la Haute Autorité

de Santé (HAS). Les critères et les règles d'évaluation conduisant aux avis de la CT sont inscrits dans le décret d'octobre 1999 dit décret de la transparence^[1] et explicités par ailleurs.^[2] Dans ce décret figurent notamment le critère dit de « service médical rendu » (SMR) qui guide les décisions de remboursement, celui dit d'« amélioration du service médical rendu » (ASMR) qui sert d'argument à la négociation du prix du médicament et l'estimation de la population cible pour laquelle un remboursement se justifie qui définit les volumes prévisibles de remboursement.

L'intérêt de santé publique (ISP) créé initialement pour permettre l'admission au remboursement de médicaments que les données scientifiques n'auraient pas permis de justifier et figurant de ce fait parmi l'un des critères du service médical rendu, a pris un sens différent à la suite d'une réflexion menée entre 2000 et 2002 par la Direction Générale de la Santé (DGS), direction du ministère de la santé chargée de mettre en œuvre et de suivre la politique de santé publique de la France.^[3] On considère désormais qu'un médicament revêt un intérêt de santé publique lorsqu'il rend un service à la collectivité soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la population générale, soit parce que, sans modifier sensiblement le niveau de l'état de santé de la population générale il répond à un besoin de santé publique, soit enfin parce qu'il permet de libérer des ressources qui peuvent

être utilisées pour améliorer la santé de la population. Désormais, un paragraphe des avis de la transparence est dévolu à l'ISP pour chaque médicament pour lequel est demandé un remboursement. Cependant, force est de constater que les données contenues dans les dossiers d'inscription limitent en général les possibilités d'évaluer ce critère de façon précise. Et comme il ne peut être question, à ce stade, d'allonger le processus d'évaluation pour permettre de recueillir les informations manquantes, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments présumés innovants, il apparaît préférable voire même indispensable d'anticiper les besoins d'information de l'ISP pour pouvoir en disposer à temps et améliorer son évaluation au moment du passage en commission de la transparence.

Après avoir décrit les composantes de l'ISP et les données attendues pour les documenter, nous ferons état des données manquantes qui nous paraissent les plus fréquentes et les plus limitantes pour l'évaluer en l'état actuel et nous proposerons plusieurs types d'actions d'anticipation pour améliorer son évaluation.

2. Composantes de l'ISP et données attendues pour permettre son évaluation

Les composantes de l'ISP d'un médicament sont son impact attendu/rendu sur l'état de santé de la population, la réponse qu'il apporte pour couvrir un besoin de santé publique et éventuellement son impact sur le système de santé. Documenter ces composantes nécessite d'élargir le champ de l'évaluation au-delà de données portant sur l'effet du médicament dans une population limitée qui est celle des essais et dans des conditions d'un essai thérapeutique pour s'interroger sur son effet à l'échelle d'une population générale, dans la vie réelle, en tenant compte des meilleures thérapeutiques en usage.

2.1. Impact sur la santé de la population

L'impact sur la santé de la population correspond à la modification de l'état de santé induite ou attendue de la part du médicament selon que l'on se place avant sa diffusion (lors de la première inscription sur la liste des spécialités remboursables) ou à distance de son inscription. Il résulte de l'effet du médicament sur la population traitée/cible (on parlera alors d'impact direct) et parfois sur la population non traitée (impact indirect). L'impact direct est lui-même, en théorie, la résultante de l'expression des effets bénéfiques et des effets indésirables du médicament sur la population traitée/cible. Nous nous limiterons ici à examiner l'impact direct attendu sur la population cible.

Les données attendues pour documenter cet impact sont celles qui vont permettre de quantifier le gain d'état de santé apporté par le médicament à l'échelle de la population cible française (figure 1).

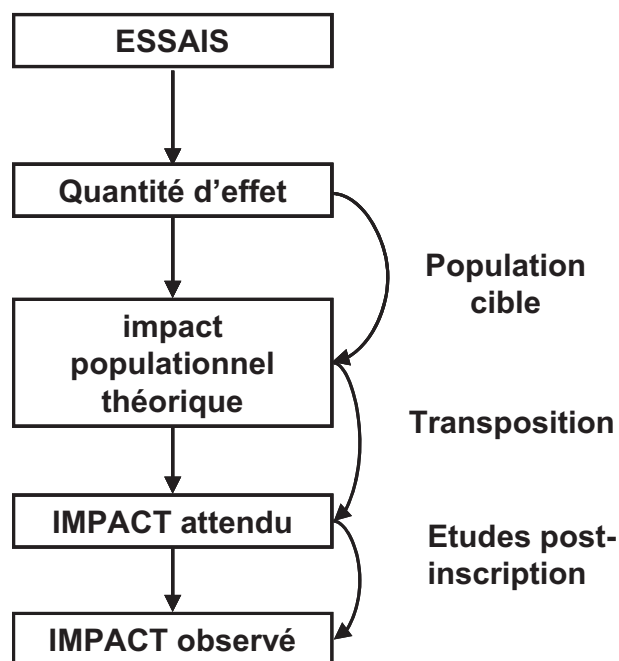


Fig. 1. Séquences de l'évaluation de l'Impact de Santé Publique.

Ces données sont de deux types : (i) celles permettant d'estimer l'impact théorique du médicament, en faisant l'hypothèse (idéale ?) que son effet en pratique réelle soit en moyenne de même quantité dans la population rejointe que dans la population étudiée des essais et que la population rejointe corresponde à la population cible attendue. Cet impact théorique correspond en règle à un optimum. (ii) Celles permettant de corriger l'impact théorique en impact attendu en pratique réelle grâce aux éléments de transposabilité/généralisabilité décrits par ailleurs (table ronde de GIENS 2005).^[4] En l'état actuel et dans un avenir proche, les données de transposabilité ne sont (seront) pas suffisamment documentées pour permettre de corriger de façon quantitative et précise l'impact théorique. En revanche, elles sont et devraient être de plus en plus utilisées comme facteur de pondération semi-quantitatif de l'impact théorique.

L'estimation de l'impact théorique nécessite en tout premier lieu de connaître la quantité d'effet du médicament ainsi que celle de son meilleur comparateur, les comparaisons entre le médicament et son meilleur comparateur devant permettre une extrapolation du gain de santé à attendre pour la population cible française. Compte tenu de la difficulté de comparer quantitativement des rapports bénéfice/risque des médicaments,^[5] les comparaisons doivent porter dans un premier temps sur les seules données d'efficacité. Les différences de tolérance - qui concernent souvent des éléments de nature différente selon les médicaments - sont prises dans un second temps comme facteurs de pondération de l'impact. Pour estimer l'ISP, les données d'efficacité doivent être

documentées sur des critères pertinents en termes de santé publique, c'est-à-dire, selon les cas, sur des gains de mortalité, de morbidité, de handicap évité et/ou de qualité de vie. Lorsque les critères principaux de jugement des essais ne correspondent pas aux critères d'ISP, ce qui est souvent le cas et à défaut, des données portant sur des critères intermédiaires peuvent être retenues pour une première étape de modélisation à condition que les critères intermédiaires soient prédictifs d'évènements pertinents en termes de santé publique. À défaut de comparaisons directes entre le médicament et son meilleur comparateur, des comparaisons indirectes de qualité méthodologique recevable devraient être disponibles. Les méta-analyses peuvent avoir un intérêt pour améliorer l'estimation de l'impact théorique. Cet intérêt tient déjà, par nature, à l'augmentation de la puissance statistique et de la précision de l'estimation de la taille de l'effet des traitements mais aussi et plus spécifiquement, au fait qu'elles permettent une estimation proche de l'effet attendu du médicament en pratique réelle grâce à l'intégration de données portant sur un large éventail de patients. De plus, les méta-analyses peuvent aussi apporter quelquefois des éléments de réponse à des questions portant sur des critères d'ISP non initialement posées dans les essais. Pour pouvoir extrapoler le gain attendu de la part d'un médicament à la population cible française, il est nécessaire de disposer, outre des données d'efficacité, des données épidémiologiques françaises (la taille et les caractéristiques de la population cible) ou, à défaut, de données épidémiologiques offrant des garanties d'extrapolabilité à la population française. L'ensemble de ces données est nécessaire pour recourir à la modélisation, seule méthode utilisable à ce stade pour quantifier l'impact théorique, par exemple à partir du « modèle d'effet ».^[6,7] Les modèles attendus doivent offrir les garanties méthodologiques en vigueur (données documentés et justifiées, analyses de sensibilité...) décrites par ailleurs. Pour des traitements de durée prolongée pour lesquels on ne dispose jamais de données sur la période de traitement prévue, plusieurs hypothèses réalistes doivent être formulées sur l'effet des traitements dans le temps.

L'impact théorique doit être exprimé en nombre d'évènements évités et idéalement en termes d'allègement attendu du fardeau de la maladie en nombre de DALYs (« Disability Adjusted Life Years » : index populationnel synthétique permettant d'estimer la gravité de la maladie en combinant morbi-mortalité et handicap/qualité de vie).^[8]

Pour passer de l'impact théorique à l'impact attendu en pratique réelle, les données attendues sont les données de transposabilité. Contrairement aux types de données précédentes qui sont de même nature quel que soit le médicament (quantité d'effet et caractéristiques épidémiologiques de la population cible), les données attendues pour documenter la transposabilité varient selon les médicaments et les pathologies. Dans les cas où aucune modification substantielle n'est à prévoir entre la quantité d'effet consta-

tée dans les essais et celle attendue dans la population cible française dans la vraie vie (transposabilité assurée), un argumentaire doit être disponible. Dans les cas où une modification substantielle est prévisible (populations étudiées ou conditions des essais différentes de la vie réelle, capacité de repérage des patients non assurée, inobservance prévisible importante...), des données sont attendues à propos des facteurs de variabilité les plus significatifs. Par exemple, lorsque l'effet du médicament est susceptible de varier grandement selon la façon dont les patients cibles de la thérapeutique vont être repérés, il est nécessaire de disposer des performances diagnostiques de la méthode qui va permettre le repérage des patients à traiter. De même, lorsque l'effet d'un médicament nécessite une organisation particulière pour exercer son plein effet (ex : fibrinolyse dans les accidents cérébrovasculaires), l'impact attendu en pratique réelle ne peut résulter de l'extrapolation des données d'un essai effectué dans des conditions optimales à la population cible française. Cet impact doit être corrigé selon l'état d'organisation du système et en formulant éventuellement des hypothèses selon l'évolution prévisible de ce système (quel part de handicap pourrait-on prévenir grâce à la fibrinolyse compte tenu de la prise en charge actuelle des accidents cérébrovasculaires en France ?).

2.2. Réponse attendue pour couvrir un besoin de santé publique

Indépendamment de leur fréquence, certaines affections graves représentent des besoins de santé publique du fait de l'absence d'alternative thérapeutique ou de leur inscription dans le cadre de priorités de santé publique en France. Tout médicament permettant d'apporter une réponse à ce type de besoin présente un ISP même si le bénéfice que l'on peut en attendre est quantitativement faible. Dans ce cas, les données attendues sont d'une part la description de la façon dont le médicament, dans les indications qui lui ont été attribuées par l'AMM, s'inscrit en tant que véritable besoin de santé publique sur notre territoire - l'importance de ce besoin devra alors être appréciée en terme quantitatif (fardeau de la maladie visée en DALYs) - d'autre part, la démonstration fiable de son impact attendu sur l'état de santé de la population cible sur des critères pertinents en termes de santé publique : avec quelle confiance peut-on attendre du médicament qu'il améliore la morbidité, la mortalité, la qualité de vie des patients de la population cible ?

2.3. Impact d'un médicament sur le système de santé

Les médicaments peuvent épargner, mobiliser des ressources ou avoir un effet neutre sur celles-ci. En épargnant des ressources

de façon notable et indépendamment de leur impact sur la santé de la population, certains médicaments peuvent ainsi revêtir un intérêt de santé publique. Par ailleurs, lorsqu'un médicament nécessite une organisation particulière ou que son effet paraît étroitement dépendant du système de santé, il importera au décideur d'en être averti le plus tôt possible afin que, le cas échéant, il puisse organiser le système d'une façon optimale pour le recevoir. Les données attendues sont d'une part celles qui renseignent sur la dépendance de l'effet du médicament en fonction du système de santé, d'autre part celles qui permettent d'affirmer et le cas échéant de quantifier les épargnes de ressources attendues de la part du médicament.

3. Données manquantes dans les dossiers de la Transparence

Lors de la demande de première inscription d'un médicament sur la liste des spécialités remboursables, les données cliniques disponibles sont essentiellement celles contenues dans le dossier d'enregistrement auxquelles s'ajoutent les données permettant d'estimer la population cible française. Les données d'enregistrement sont issues d'un programme de développement désormais global, construit bien longtemps avant le dépôt du dossier d'inscription au remboursement, programme qui ne prévoit pas de façon systématique de renseigner les données nécessaires à l'évaluation de l'ISP.

Une analyse rétrospective des dossiers de la transparence sur la période de mai 2004 à octobre 2005 a montré que 35 % des médicaments s'étaient vus attribuer un ISP attendu faible, 3 % un ISP attendu modéré et 62 % n'avaient pas d'ISP attendu. Seuls 38 % des dossiers disposaient d'informations permettant d'évaluer l'ISP, l'absence d'information ayant pour conséquence une sous-estimation de l'ISP ou une absence d'ISP.

Parmi les éléments permettant d'expliquer les ISP attendus faibles et l'absence d'ISP, figuraient avant tout l'insuffisance de disponibilité des informations pour quantifier l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

- Peu de médicaments comprenaient d'emblée dans leur dossier d'enregistrement des données portant sur des critères valides en termes de santé publique et l'on ne connaissait pas suffisamment la valeur prédictive des critères intermédiaires utilisés dans les essais pour permettre de quantifier le bénéfice attendu sur ces dits critères ;

- il était rare de disposer de données permettant de quantifier l'effet du médicament selon les différentes caractéristiques de la population cible ;

- il était fréquent de ne disposer d'aucune comparaison directe ou indirecte par rapport aux meilleurs traitements disponibles ou aux comparateurs usuels alors que les affections à traiter

faisaient l'objet d'un traitement standard ou usuel reconnu sinon par l'autorisation de mise sur le marché, au minimum par des recommandations de pratique clinique ;

- la population cible était exceptionnellement quantifiée de façon précise du fait du manque de données épidémiologiques pour certains domaines pathologiques ou du manque d'accès à des données épidémiologiques existantes pour d'autres ;

- dans les cas où l'on aurait pu quantifier le gain d'efficacité attendu avec des données épidémiologiques acceptables, il était exceptionnel de disposer d'une modélisation de l'impact attendu en nombre d'événements évités (quantité de bénéfice à attendre d'un médicament à partir des résultats d'efficacité obtenus dans la population étudiée des essais cliniques, rapportée à une population cible théorique) ;

- enfin, bien souvent, du fait d'un manque de documentation de la transposabilité des résultats des essais à la vie réelle et face à une plausibilité de perte d'effet, l'évaluateur, considérant que la transposabilité n'était pas assurée, était contraint de diminuer le niveau d'impact et donc le niveau final d'ISP attendu.

La diffusion du dossier type et la diffusion du document du groupe ISP sur les principes et méthodes d'évaluation de l'ISP (document interne non encore diffusable) a permis d'améliorer sensiblement la situation. Ont été notées notamment une amélioration de la documentation de la population cible selon les données épidémiologiques disponibles ainsi qu'une amélioration de la documentation du critère « besoin de santé publique ». [9, 10] La documentation de ces éléments reste toutefois très insuffisante. Parmi les données encore insuffisamment documentées figurent aussi la quantification du fardeau de la maladie en France en DALYS (« burden of disease » de l'Organisation Mondiale de la Santé [8]) qui, contrairement à la documentation de la gravité individuelle ne s'est pas encore améliorée ; de plus, la quantification de l'impact attendu du médicament sur la morbi-mortalité et la qualité de vie, comparativement aux alternatives disponibles n'est pas encore réalisée, faute de données qui ne pourront être obtenues que par une démarche d'anticipation ; la démonstration de la capacité à répondre à un besoin de santé publique identifié reste insuffisante et l'impact sur le système de santé est peu documenté.

4. Propositions pour anticiper l'évaluation de l'ISP

Les données contenues dans les dossiers de transparence n'étant pas à ce jour suffisantes pour évaluer l'ISP et en particulier pour quantifier l'impact attendu, il est proposé de mener plusieurs types d'actions afin de disposer des données nécessaires au moment du passage en CT. Certaines des actions proposées relèvent des pouvoirs publics et de ses agences, d'autres des entreprises

pharmaceutiques. L'action principale consiste en une concertation précoce entre les pouvoirs publics et les entreprises pour définir et prévoir au cas par cas les données qui seront nécessaires.

4.1. Adapter les plans de développement des médicaments

Les possibilités d'estimer l'impact attendu des médicaments sur la santé d'une population donnée sont actuellement limitées. Ces limites paraissent d'autant plus regrettables qu'une telle estimation est possible sans nécessiter le bouleversement des plans de développement ni la prolongation de leur durée qui ne seraient ni utiles ni souhaitables. Une adaptation réaliste des plans de développement consisterait à intégrer, parmi les critères de jugement des essais, des critères pertinents en termes de santé publique (critères dits d'ISP), en veillant à une hétérogénéité suffisante des populations incluses dans les essais pour être le plus proche possible de la population à traiter. De plus, il serait recommandé de ne pas omettre les sous-groupes dont on pense qu'ils bénéficieraient le plus du traitement (ex : par stratification).

Un travail consensuel de définition des critères d'ISP par pathologie devrait être réalisé au préalable. À défaut de voir les critères d'ISP reconnus comme des critères principaux nécessaires à l'enregistrement, il paraît important à chaque fois que possible de les voir figurer en tant que critères secondaires d'efficacité au cours des essais cliniques de pré-inscription et, au minimum, que soient recueillis des événements pertinents pour la santé publique au cours de ces mêmes essais. Afin que des demandes concrètes puissent être formulées, il est proposé qu'un travail préalable définisse les événements pertinents, pathologie par pathologie. Les suggestions générales de modifications des plans de développement proposées paraissent d'autant plus recevables que les ajouts demandés ne devraient pas bénéficier seulement à la France mais à toutes les autorités de santé des pays qui souhaiteraient estimer l'impact attendu d'un médicament sur leur territoire.

4.2. Améliorer les possibilités d'obtention de données épidémiologiques

L'insuffisance de données épidémiologiques est une des limites les plus importantes à la définition de la population cible et à la quantification de l'impact attendu des médicaments. En France, les besoins en données épidémiologiques sont diversement couverts selon les pathologies. Il est suggéré de poursuivre le recensement des données épidémiologiques déjà entrepris par l'Institut National de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), de favoriser l'émergence de nouvelles données épidémiologiques utiles, d'organiser un meilleur accès aux données épidémiologiques existantes (répertoire et mode d'accès aux bases

de données et cohortes) et de recourir autant que de besoin à des études *ad hoc* dont les besoins devraient être identifiés le plus précocement possible dès que se dessine l'indication revendiquée du médicament. Par ailleurs, les études épidémiologiques à visée de marché, sous réserve d'une méthodologie acceptable ne devraient pas être rejetées systématiquement et mériteraient d'être présentées voire modifiées pour répondre aux exigences des bonnes pratiques épidémiologiques.

4.3. Améliorer la recevabilité de la modélisation comme méthode de référence pour évaluer l'impact attendu théorique

La seule façon d'estimer quantitativement l'impact attendu d'un médicament pour l'ensemble d'une population est de recourir à la modélisation. Cette modélisation nécessite de disposer au préalable de données d'efficacité sur des critères d'ISP (morbimortalité, qualité de vie). Pour ce faire, la méthode utilisable peut-être celle du modèle d'effet.^[6,7] Or, pour pouvoir disposer d'un modèle d'effet fiable, il faut que la population incluse soit suffisamment hétérogène, d'où la demande d'influer sur l'hétérogénéité des populations et sur les critères d'efficacité lors de la décision méthodologique des essais.

Concernant les critères d'efficacité, il serait toutefois illusoire de penser que l'on puisse disposer constamment, lors de la demande de première inscription d'un médicament, de données sur des critères d'ISP. Lorsque le critère évalué au cours du développement est un critère intermédiaire, la seule façon d'estimer le nombre d'événements correspondant au critère d'ISP est de recourir à une modélisation en deux temps, la première partie de cette modélisation n'étant toutefois possible que lorsque la littérature scientifique a établi un lien fiable entre le critère intermédiaire utilisé et le critère d'ISP. Dans ce cas, c'est ce nouveau modèle qui devrait être appliqué à une population française cible pour estimer l'effet attendu.

Afin d'améliorer la recevabilité de la modélisation comme méthode de référence pour évaluer l'impact attendu théorique, il est proposé d'élaborer et de diffuser un guide méthodologique et de mettre à disposition des exemples de modèles utilisables pour estimer l'impact de santé publique. Et pour que ces modèles puissent être considérés comme recevables, il est par ailleurs suggéré que l'évaluation/exploitation des modèles soit confiée à des tiers (figure 2).

4.4. Mieux définir la notion de besoin de santé publique en matière de médicament

La politique de santé publique dispose d'objectifs, d'indicateurs et de plans mais les priorités de santé publique

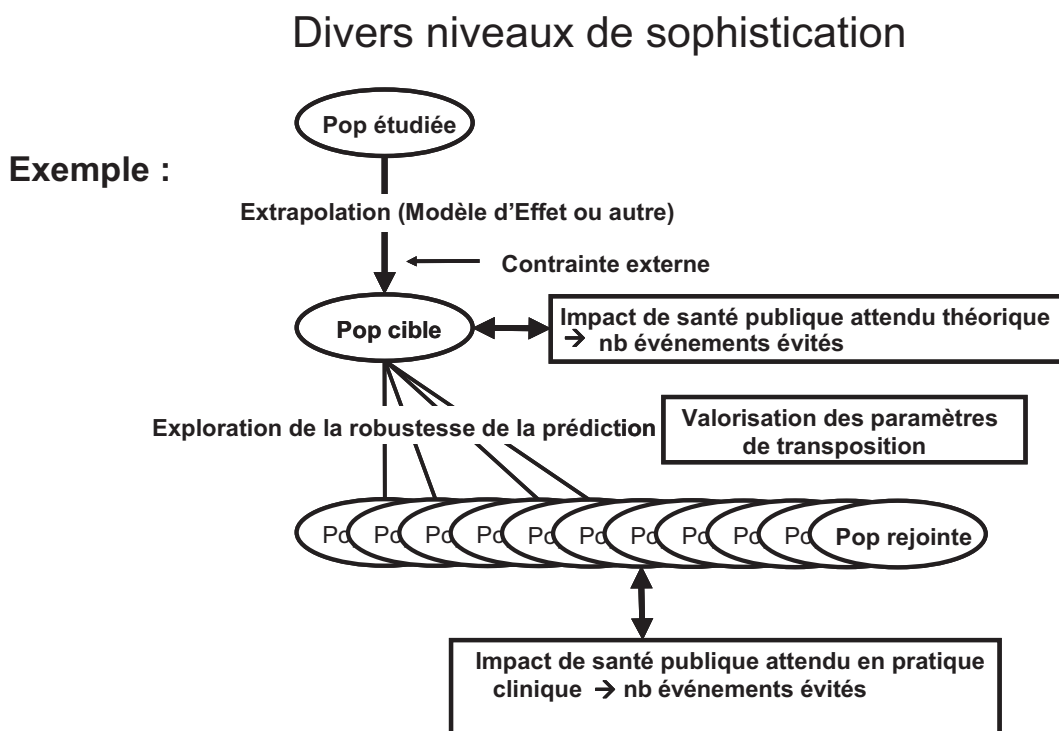


Fig. 2. Le recours à la modélisation. **pop** : population, **nb** : nombre.

particulièrement mal couverts sur un plan thérapeutique, ne sont pas, sauf cas particuliers (pathologies rares, formes pédiatriques de médicaments...), clairement explicités. C'est pourquoi, il est proposé de mettre au point une méthodologie pour identifier les besoins de médicament non couverts (ou insuffisamment) importants en termes de santé publique. Dans un second temps, un objectif pourrait être de déterminer une dizaine de pathologies dont les besoins de recherche et de développement de médicament peuvent être considérés comme prioritaires.

4.5. Établir une concertation précoce avec les entreprises pharmaceutiques

Anticiper les besoins en termes de compléments de données cliniques, épidémiologiques et de données permettant de juger de la transposabilité des résultats des essais à la pratique clinique voire d'impact sur le système de santé est une condition *sine qua non* à l'amélioration des possibilités d'estimation de l'ISP. Une meilleure diffusion des attentes des autorités devrait permettre, dans une certaine mesure, une meilleure documentation systématique de l'ISP lors des dépôts de dossiers (cf. propositions supra). Toutefois, les plans de développement doivent être adaptés aux cas pour répondre aux questions de santé publique ne figurant pas actuellement dans les dossiers d'inscription et il ne saurait être question pour un industriel de consentir des choix et un investis-

sement qui seraient inutiles ou infructueux. Pour chaque dossier, l'identification précoce des besoins spécifiques à la documentation de l'ISP mérite une concertation entre les firmes pharmaceutiques, les responsables de santé publique et les évaluateurs. Une consultation, initiée en fin de phase II du développement, permettrait à l'industriel de faire le point pour savoir dans quelle mesure le plan de développement prévu permettra de recueillir à temps les éléments de l'ISP attendu? Quelles sont les études *ad hoc* nécessaires pour déterminer la population cible? Quels sont les éléments à recueillir pour modéliser l'impact attendu théorique? Pour s'assurer de la transposabilité des données des essais à la population cible française (capacité à repérer les patients à traiter, adaptation du système de santé...) et, lorsque nécessaire, comment documenter l'impact sur le système de santé? Dès ce stade, pourraient être partiellement anticipés aussi les besoins d'études post-AMM.

Un travail préalable à la mise en route d'une telle consultation devrait être réalisé afin de déterminer la faisabilité, les moyens humains, le volume de travail, les conditions d'accès des firmes à cette consultation, les règles de confidentialité et les responsabilités prises lors de ces consultations. Compte tenu des conséquences prévisibles de cette consultation qui aurait un impact à la fois sur les données d'enregistrement et sur les données d'inscription et par souci de cohérence, il serait utile que l'ensemble

des évaluateurs du médicament et décideurs de santé publique y soient représentés.

4.6. Valorisation des médicaments en fonction de leur intérêt de santé publique

Outre le fait que les dossiers de CT ne permettent pas d'évaluer précisément l'ISP des médicaments lors du passage en commission, force est de constater qu'actuellement, il n'apparaît pas de différence dans la façon dont sont valorisés les médicaments avec et sans ISP. Même si le fort impact de santé publique des médicaments est pris en considération au moment du passage au CEPS de façon implicite, l'absence d'explicitation des règles de valorisation des médicaments en fonction de leur intérêt de santé publique n'incite pas les entreprises pharmaceutiques à mieux documenter l'ISP. Pour favoriser l'effort d'anticipation et de recueil des données nécessaires par les entreprises pharmaceutiques, et dans un simple souci de logique, il serait donc important d'une part que le futur décret accorde une place plus logique au critère ISP pour lui permettre d'être valorisé et d'autre part que soit explicitée la façon dont il pourrait l'être.

5. Conclusion

L'évaluation de l'ISP d'un médicament apparaît comme une préoccupation naturelle et légitime des responsables de santé publique d'un pays qui souhaite bâtir une politique de santé éclairée par des données factuelles, anticiper et évaluer les conséquences de ses décisions et utiliser au mieux les ressources de la collectivité. Pour franchir cette étape supplémentaire dans l'évaluation du médicament, les industriels ont besoin d'avoir des consignes et un « mode d'emploi » clair et transparent.

Les données contenues dans les dossiers d'enregistrement sont actuellement insuffisantes pour évaluer l'ISP. Au moment de son évaluation, il est trop tard pour recueillir les données manquantes. Aussi est-il indispensable d'anticiper le plus précocement possible, à partir de la fin de la phase II, les besoins de données complémentaires nécessaires. Pour améliorer la situation, il est certes nécessaire que les industriels se posent la question des besoins et des manques dans les dossiers, dès ce stade. Mais, parallèlement, il convient aussi que les autorités de santé s'ouvrent à un dialogue précoce avec les entreprises pharmaceutiques pour anticiper les besoins de données nécessaires et vérifier que soient incluses dans les plans de développement les données nécessaires à la quantification de l'ISP en proposant de les adapter.

En préalable, il serait nécessaire de dresser un bilan plus précis des éléments manquants dans les dossiers actuels pour permettre d'évaluer l'ISP, d'entreprendre une étude de faisabilité et

d'édicter des règles pour ouvrir une consultation entre les firmes pharmaceutiques et les autorités de santé et de développer les méthodes de modélisation pour estimer l'impact attendu des médicaments.

Enfin, le critère ISP qui reste encore trop hexagonal et pris en compte de façon insuffisamment explicite dans la valorisation des médicaments devrait être « exporté » et pris en compte de façon explicite. Sans mobiliser davantage de moyens, et compte tenu du fait que les données contenues dans les dossiers de transparence sont, à ce jour, insuffisamment exploitées pour évaluer l'ISP attendu, il est suggéré que le concept et les méthodes d'évaluation de l'ISP soient diffusés et expliqués plus largement y compris au plan international. En raison de sa vocation universelle il serait utile que les démarches et publications nécessaires soient entreprises afin que le critère ISP soit reconnu dans un premier temps, au moins au niveau européen. Enfin, il est attendu, en France, une modification du décret de la transparence qui donne à ce critère sa place logique.

Remerciements. Merci à Claire Latruffe (Fondation Transplantation) pour son aide dans la traduction et la finalisation de cet article.

Participants

A. Alperovitch (INSERM U708, Hôpital Salpêtrière, Paris), M. Bamberger (BMS, Rueil Malmaison), B. Bégaud (CHU Pellegrin, Bordeaux), O. Blin (Hôpital Sainte Marguerite, Marseille), P. Blin (Paris Biotech, Paris), G. Bréart (INSERM U149, Villejuif), C. Brun Strang (Novartis Pharma, Rueil Malmaison), M. Buyse (Institut National du Cancer, Boulogne Billancourt), A. Castot (AFSSAPS, Saint-Denis), M. Chauvenet (Aremis Consultants, Neuilly), A. Chicoye (Aremis Consultants, Neuilly), N. David (Direction Générale de la Santé, Paris), F. De Bels (Haute Autorité de Santé, Saint-Denis la Plaine), R. De Sahb Berkovitch (Roche, Neuilly-sur-Seine), E. Dohin (Merck Sharpe & Dohme Chibret, Paris), F. Fagnani (Cemka, Bourg la Reine), B. Falissard (INSERM U669, Hôpital Cochin, Paris), C. Gastaldi-Menager (Direction Générale de la Santé, Saint-Denis), I. Giri (Access, Verrières le Buisson), M. Haim (Merck Sharp & Dohme, Paris) J.M. Joubert (Schwarzpharma, Paris), M. Lapeyre-Mestre (CHU Purpan, Toulouse), C. Lassale (LEEM, Paris), I. Marchant Ramirez (UMR CNRS 5558, Bron), F. Meyer (Haute Autorité de Santé, Saint-Denis la Plaine), J. Micallef (Hôpital Sainte Marguerite, Marseille), M. Mollimard (CHU Pellegrin, Bordeaux), T. Moreau-Defarges (Janssen-Cilag, Issy les Moulineaux), L. Pazart (CHU Saint-Jacques, Besançon) L. Perret (Servier, Neuilly-sur-Seine), M. Pigeon (CNAM, Paris), C. Rumeau Pichon (Haute Autorité de Santé, Saint-Denis la

Plaine), Ph. Tchong (Sanofi-Aventis, Paris), M. Woler (Janssen-Cilag, Issy les Moulineaux), L. Zanetti (AFSSAPS, Saint-Denis), M. Zylberman (Lilly France, Suresnes).

Références

1. Décret « de la Transparence » n° 99-915, 27 Octobre 1999 <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=MESS9923357D>
2. Massol J, Le Jeune C. Comment évaluer l'intérêt des médicaments ? *Presse Med* 2007 ; 36(3 Pt 2) : 505-511
3. Direction Générale de la Santé. « L'évaluation de l'impact d'un médicament sur la santé des populations et la santé publique ». Janvier 2002 http://www.rees-france.com/IMG/pdf/DOC_evaluation_dgs.pdf
4. Massol J, Zylberman M, Goehrs JM et les participants à la table ronde n°1 de Giens XXI. Utilisation des études étrangères : transposition des résultats, prédiction des effets thérapeutiques en population française, modélisation de l'Intérêt de Santé Publique. *Thérapie* 2006 ; 61(6) : 481-9
5. European Medicines Agency London, Committee for Medicinal Products for Human Use. "Report of the CHMP working group on benefit-risk assessment models and methods" (réf. EMEA/CHMP/15404/2007). 19 Janvier 2007 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/brmethods/1540407en.pdf>
6. Boissel JP, Collet JP, Lievre M, *et al.* An effect model for the assessment of drug benefit : Example of antiarrhythmic drugs in postmyocardial infarction patients. *J Cardiovasc Pharm* 1993 ; 22 : 356-63
7. Boissel JP, Cucherat M, Nony P, *et al.* New insights on the relation between untreated and treated outcomes for a given therapy. Accepted for publication in *J Clin Epidemiol*
8. World Health Organization's Global Burden of Disease Project <http://www.who.int/healthinfo/bodabout/en/index.html>
9. Direction Générale de la Santé, rapport GTNDO 2003 http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/rapport_integral.pdf
10. Loi n° 2004-806, 9 Août 2004 sur la « Politique de Santé Publique » <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANX0300055L>

Correspondance et offprints : Jacques Massol, Jacques Massol, Centre Hospitalier Universitaire Saint-Jacques, Hôtel Montmartin, 25030 Besançon, France.
E-mail : jacques.massol@univ-fcomte.fr