

Définition des populations cibles des médicaments : comment anticiper au mieux la définition des populations cibles en vue du remboursement ?

Françoise F. Hamers¹, Jacques Massol², Patricia Maillère³ et les participants à la Table Ronde n°5 de Giens XXV*

1 Service Évaluation Économique et de Santé Publique, Haute Autorité de Santé, Saint-Denis La Plaine Cedex, France

2 Hôpital Saint Jacques, Besançon, France

3 IRIS, Groupe Servier, Courbevoie, France

Texte reçu le 3 mai 2010 ; accepté le 8 juin 2010

Mots clés :

population cible ;
France ;
assurance maladie ;
remboursement
des médicaments ;
agences de santé ;
prise de décision ;
produits
pharmaceutiques

Résumé – La population cible d'un médicament en vue du remboursement peut inclure différentes populations qui peuvent se recouvrir partiellement : la population qui a été étudiée dans les essais cliniques, celle de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), celle du service médical rendu (SMR), celle de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), etc. Sa définition qualitative et quantitative implique des enjeux importants en termes de santé publique et économique. Des recommandations ont été faites afin de clarifier les définitions, d'éclaircir les souhaits des décideurs publics et d'améliorer les méthodes et les sources permettant une quantification des populations cibles.

1. Introduction

La Table Ronde n°5 était consacrée à la définition des populations cibles des médicaments en vue de leur remboursement par l'Assurance Maladie. La définition, qualitative et quantitative, des populations cibles est liée à des enjeux de santé publique et à des enjeux économiques importants pour les différentes parties prenantes – industrie pharmaceutique, payeurs, décideurs, agences d'évaluation, patients. Plusieurs, parmi les parties prenantes, ont exprimé leur insatisfaction à la fois sur la qualité des estimations des populations cibles ou des données permettant de les estimer, et sur le manque de transparence sur la manière dont ces informations étaient utilisées aux différents niveaux du processus décisionnel de remboursement.

2. Définitions

Une part importante des débats a porté sur la définition même du terme « population cible ». Ce terme est largement utilisé en marketing et désigne une tranche de la population visée par un produit ou un service. Dans l'évaluation du médicament, en particulier dans l'optique de son remboursement, la constatation a été faite que ce terme englobait des populations différentes, partiellement superposables, définies et utilisées à des finalités différentes par les différents acteurs [industrie, Ministère de la santé, Comité économique des produits de santé (CEPS), Commission de la transparence (CT), Agence européenne du médicament (EMA)] à différents moments du processus depuis le développement d'un médicament jusqu'à sa mise sur le marché et son remboursement.

Au moment de la mise sur le marché, la population cible est définie à partir des résultats des essais randomisés du traitement

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

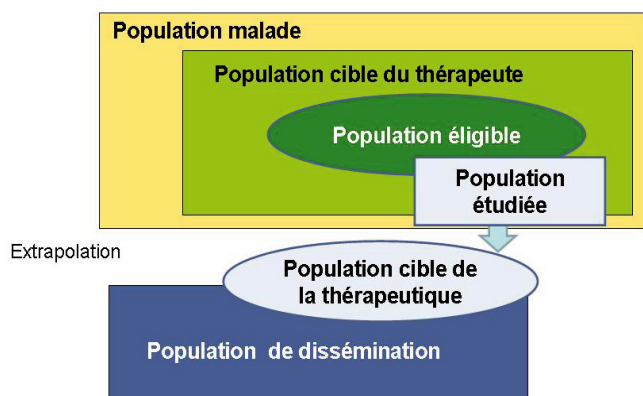


Fig. 1. Les populations d'intérêt. D'après.^[9]

pour un objectif thérapeutique donné. La population de ces essais est censée représenter la population cible du thérapeute mais elle n'en est qu'un sous-groupe (figure 1). On ne pourra jamais être complètement sûr que la même intervention dans les mêmes conditions, sur d'autres individus aboutisse aux mêmes résultats, justement parce que ces individus sont autres (en particulier, les patients inclus dans les essais sont fréquemment à risque moindre). Cependant, la pratique médicale quotidienne repose sur l'inférence de l'efficacité de la thérapeutique à des individus différents de ceux sur lesquels elle a été testée.^[1]

En vue du remboursement, l'Article R 163-18 du Code de la Sécurité Sociale définit la population cible comme suit : « L'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission [de la transparence] estime fondée l'inscription, selon les données épidémiologiques disponibles. Le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises ».

Le dossier type de demande d'inscription au remboursement^[2] précise les populations à décrire de la manière suivante :

« Définir l'ensemble des patients relevant des indications thérapeutiques et susceptibles de tirer un bénéfice du traitement, en excluant notamment :

- les patients pour lesquels un bénéfice n'est pas démontré ;
- les patients présentant une contre-indication.

Décrire ensuite les sous-ensembles de patients tirant un bénéfice particulier de la spécialité, par exemple ceux pour lesquels une ASMR est sollicitée, si elle ne l'est pas pour l'ensemble de la population cible.

Estimation de la population cible relevant de(s) (l') indication(s)

Estimation d'une sous-population pouvant bénéficier plus particulièrement du traitement ».

Il a également été souligné que la population cible d'un produit n'était pas fixée une fois pour toutes mais pouvait évoluer au

fil du temps en fonction de divers facteurs tels que l'évolution des moyens diagnostiques, des stratégies de dépistage, des stratégies de traitement disponibles et des recommandations de traitement.

3. État des lieux

3.1. Circuit de production des populations cibles figurant dans les avis de la CT

Les avis de Commission de la transparence (qui incluent une estimation des populations cibles) sont initialement préparés par le chef de projet du dossier de la Haute Autorité de Santé (HAS), sous la forme d'un document préparatoire et nourris des avis de deux à trois experts cliniciens, discutés et finalisés par la CT (figure 2).

3.2. Revue des populations cibles estimées

Une revue systématique du paragraphe population cible de tous les avis publiés sur le site de l'HAS de janvier à juillet 2009 a été réalisée.

Sur les 130 avis de la CT qui comprenaient un paragraphe « Population cible », celle-ci n'avait pas du tout pu être estimée dans 12 % des cas (n = 15 avis) et n'avait pu être que partiellement estimée dans 7 % (n = 9). Dans un tiers des cas (n = 42), l'avis mentionnait explicitement le recours à l'avis d'experts, soit pour estimer la population cible, soit pour estimer un des paramètres clés de cette estimation (voir exemples ci-dessous).

- Exemple 1 : « la sous-population des patients résistants susceptibles de bénéficier d'un traitement par [médicament x] atteindrait selon les experts un maximum de 3000 patients en France »
- Exemple 2 : « le % de patients présentant une CI à la metformine représente environ 10 % de la population (avis d'expert) ».

Il faut noter que dans 30 % des cas, la population est estimée à moins de 10 000 personnes. La formulation des estimations dans les avis et le niveau de précision sont très variables, reflétant, du moins en partie, la qualité des données disponibles (voir exemples dans le tableau I).

Par ailleurs, au moment de l'inscription, dans plus de 85 % des cas, la population définie par l'autorisation de mise sur le marché du médicament (AMM) correspondait à la population pour laquelle la CT avait jugé le service médical rendu (SMR) par le médicament comme suffisant pour que ce dernier soit remboursé et correspondait également à la population pour laquelle la CT avait qualifié le niveau d'amélioration du service médical

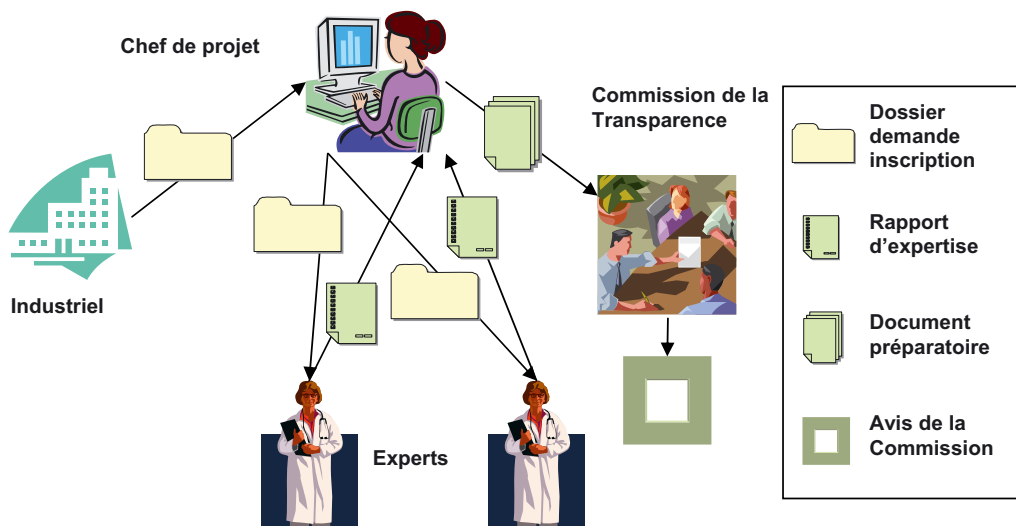


Fig. 2. Circuit de production des avis de la Commission de la Transparence, Haute Autorité de Santé (HAS).

Tableau I. Exemples d'estimations de populations cibles extraites d'avis de la Commission de la Transparence publié sur le site de la Haute Autorité de Santé entre 01/01/2009 et 31/07/2009.

Médicament	Population cible
N...	14 000 à 18 000
E...	180 000 à 580 000
E...	56 000 à 500 000
R...	Maximum 15 000
T...	900
L...	796 000 (758 000 à 910 000)

rendu (ASMR). Dans certains cas, la population du remboursement (SMR) est plus restreinte que celle de l'AMM (figure 3). Dans ces cas de figure, l'estimation de cette population est d'autant plus importante.

Il a également été constaté que, dans la grande majorité des cas, la « population cible » des médicaments n'était pas réévaluée par la CT au moment de l'examen de la demande de renouvellement d'inscription au remboursement. Sur les 83 avis examinés, 72 ne comportaient pas de paragraphe « Population cible ». Cependant, une majorité (66 %) examinait les chiffres de prescription. Ces données de prescription correspondent à des volumes (par ex : nombre de boîtes) et dans la majorité des cas elles étaient extraites de la base de données de l'enquête permanente sur la prescription médicale (EPPM) menée par la société IMS Health. Sur les 11 avis avec un paragraphe « Population cible », les estimations ont été revues sur la base de nouvelles données déposées. Quand cela est pertinent, les résultats des études post-AMM destinées à mieux caractériser la population traitée sont décrits.

Population de l'AMM

« H est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. »

Population du SMR

« La CT considère que le service médical rendu par H est important chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant. »

Fig. 3. Exemple de différence entre la population de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et celle du périmètre de remboursement pour le médicament H...

CT : Commission de la Transparence ; SMR : Service Médical Rendu

3.3. Utilisation des populations cibles à l'étranger

Afin d'explorer l'utilisation des estimations de populations cibles et leurs influences sur le prix des médicaments à l'étranger, un questionnaire a été envoyé par un des participants à la Table Ronde appartenant à l'industrie, auprès de ses homologues à l'étranger. Les six pays suivants ont répondu à l'enquête : Allemagne, Australie, Belgique, Espagne, Italie et Pays-Bas. Les questions posées et réponses obtenues sont présentées ci-dessous :

- Question 1. Une estimation de la population cible par l'industriel en vue de la décision de remboursement et/ou de fixation du prix d'un médicament est-elle requise ? Si oui, par qui ?
Une estimation est requise dans tous les pays ayant participé à l'enquête sauf en Allemagne.
- Question 2. Ces estimations ont-elles une influence directe sur le remboursement et/ou le prix du médicament ?

Tableau II. Influence des estimations de populations cibles sur le remboursement et/ou prix du médicament.

Pays	Influence des estimations de populations cibles sur le remboursement et/ou prix du médicament
Australie	L'industriel doit fournir une estimation de l'impact budgétaire annuel pour les 4 premières années d'utilisation (dans la situation où le médicament est admis au remboursement et dès lors inscrit sur la liste des médicaments remboursés). Un médicament ayant un volume (population cible) important aura potentiellement un impact budgétaire important, ce qui tend à influencer vers le bas le prix demandé par l'industriel, le Pharmaceutical Benefits Pricing Authority (PBPA) recommandant au final souvent un prix inférieur.
Belgique	Un volume important aura un impact budgétaire important pour les autorités, ce qui tend à diminuer le prix.
Espagne	Étant donné que les négociations de prix et de remboursement demandent une analyse de l'impact budgétaire, une estimation du nombre de patients est nécessaire. Il est très important de disposer de la meilleure estimation possible car le Ministère de la santé revoit fréquemment les chiffres fournis par l'industriel et si les volumes vendus sont sensiblement plus élevés que les estimations fournies initialement par l'industriel, il y a risque qu'une réduction de prix soit appliquée.
Italie	Plus large est la part de marché potentielle, plus grands sont les enjeux financiers et plus difficile est la négociation sur le prix.
Pays-Bas	L'estimation de la population cible est un paramètre clé et nécessaire à l'estimation de l'impact budgétaire – impact qui doit être fourni dans les demandes de remboursement de produits revendiquant une valeur thérapeutique ajoutée, les médicaments orphelins ou les produits qui sont les seuls à être remboursés pour une indication donnée. Il n'existe pas de critère/méthode défini pour évaluer l'impact budgétaire, ni de critère formalisé sur la manière dont l'impact budgétaire influence la décision de remboursement.

L'Allemagne ayant répondu non à la première question posée, elle n'est pas incluse dans ce tableau.

Dans les pays où l'industriel doit fournir une estimation de la population cible, l'impact budgétaire attendu a une influence directe sur le prix des médicaments. Dans la mesure où elle constitue un des paramètres qui détermine l'impact budgétaire, la population influence également, mais de manière plus indirecte le prix des médicaments (tableau II).

– *Question 3. Quels éléments les estimations de populations cibles doivent-elles inclure ?*

On constate que dans les 5 pays ayant répondu, les parts de marché doivent être systématiquement fournies. Par contre, une estimation de la taille des sous-groupes ayant des bénéfices attendus supplémentaires (ex : ASMR), n'est requise que dans deux pays sur cinq (tableau III).

– *Question 4. Quels sont les types d'information/données utilisés pour produire/justifier les estimations ?*

Les types d'information ou de données utilisés pour produire et justifier les estimations sont assez variables d'un pays à l'autre (tableau IV). Les cinq pays ayant répondu utilisent fréquemment des données nationales ou locales et quatre pays sur cinq ont recours, plus ou moins fréquemment, à des avis d'experts.

4. Conclusion et recommandations

Il a été conclu que les estimations des populations pouvaient être améliorées et des propositions ont été faites en vue de produire de meilleures estimations qualitatives et quantitatives des

populations qui ont un impact significatif dans les discussions du remboursement. Ces propositions sont les suivantes :

- éclaircir le débat et en particulier ne plus parler de population cible mais définir la population à laquelle on s'intéresse (par ex. population de l'AMM, population éligible au remboursement, population à bénéfice particulier) ;
- améliorer le dialogue entre les parties prenantes pour mieux partager les objectifs, les attentes et les éléments nécessaires à la décision ; déterminer les facteurs (par ex. volumes, prix) qui sont le plus susceptibles d'être discutés et d'influencer l'inscription d'un produit ;
- produire plus de données épidémiologiques utiles à l'estimation des populations d'intérêt et mieux partager ces données : par ex. soutien aux mesures du Comité stratégique des industries de santé (CSIS), portail commun de ressources en épidémiologie, favoriser la recherche dans ce domaine par le crédit impôt recherche, promouvoir la recherche méthodologique et l'utilisation des bases de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) ;
- améliorer les méthodes d'estimation et notamment formaliser le recours à l'avis d'experts le cas échéant ;
- améliorer la transparence des évaluations en décrivant de façon claire et détaillée les méthodes utilisées, y compris en ce qui concerne les avis d'experts ;
- anticiper en se concentrant sur les situations nécessitant un plan d'action particulier pour l'évaluation du dossier de transparence : par ex. médicaments qui se surajoutent à une

Tableau III. Éléments devant être pris en compte dans les estimations des populations cibles.

Pays	Population totale de l'indication	Sous-groupes par gravité de la maladie/condition médicale	Sous-groupes par type de prise en charge thérapeutique	Sous-groupes ayant des bénéfiques supplémentaires attendus du traitement	Parts de marché attendues
Australie	✓	✓	✓	✓	✓
Belgique	✓	✓			✓
Espagne		✓	✓		✓
Italie	✓	✓	✓	✓	✓
Pays-Bas	✓		±		✓
Total	4	4	3-4	2	5

L'Allemagne ayant répondu non à la première question posée, elle n'est pas incluse dans ce tableau.

Tableau IV. Type d'information ou de données utilisées pour produire et pour justifier les estimations de populations cibles.

Pays	Références pour les données sources	Recueil de données spécifiques	Avis d'expert documenté	Données nationales/locales	Justification des hypothèses faites pour aboutir aux estimations
Australie	+++	+	++	+++	+
Belgique	+++	+++	++ (pour les sous-groupes)	+++	+
Espagne	+			++	+
Italie	+++		+	++	
Pays-Bas	+++	+	+	++	

+++ : très fréquemment ; ++ : relativement fréquemment ; + : rarement.

L'Allemagne ayant répondu non à la première question posée, elle n'est pas incluse dans ce tableau.

stratégie thérapeutique existante, situations où les données de fréquence (incidence ou prévalence) sont limitées ou inexistantes, où l'épidémiologie varie rapidement ou quand le bénéfice-risque est hétérogène dans les différentes sous-populations de l'indication.

Participants. Annick Alperovitch (Inserm U 708, Paris), Pascal Auquier (AP-HM, Université de la Méditerranée, Marseille), Marion Bamberger (Laboratoire Bristol Myers Squibb), Marie-Noëlle Banzet (Les Laboratoires Servier), Jean-Pierre Boissel (Faculté de Médecine – RTH Laennec, Lyon), Thomas Borel (Laboratoire Sanofi Aventis), Catherine Denis (HAS, Saint-Denis La Plaine), Antoine Flahault (EHESP, Rennes), Marie-Laurence Gourlay (Afssaps, Saint-Denis), Pascale Jolliet (Institut de Biologie – Service de Pharmacologie Clinique, Nantes), Jean-Michel Joubert (UCB Pharma SA), Michel Lièvre (Faculté de Médecine RTH Laennec, Lyon), Patrick Maison (AP-HP, Université Paris 12, Gentilly), Arlette Meyer (Direction de la Sécurité Sociale, Paris), Nicholas Moore (Hôpital Pellegrin Carreire, Pharmacologie Clinique, Bordeaux), Laure Prestat-Sledziewski (CNAMTS, Paris), Frank Rouby (CIC-UPCET – Hôpital Timone, Marseille),

Nathalie Schmidely (Laboratoire BMS), Anne Solesse (Laboratoire Pfizer), Bernard Teisseire (CEPS), Daniel Vasmant (Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Emploi), Didier Veron (Laboratoire IPSEN), Patrick Villani (AP-HM – Hôpital Sainte Marguerite, Marseille), Laura Zanetti (HAS, Saint-Denis la Plaine), Mahmoud Zureik (Inserm, Paris), Myriam Zylberman (Laboratoire Lilly France).

Références

- Boissel JP. L'information thérapeutique. Paris : Masson ; 2000. 479 p
- HAS. Dépôt de dossier de transparence (Internet). Saint Denis : Haute Autorité de Santé. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412104/depot-de-dossier-de-transparence
- Collet JP, Boissel JP, and the VALIDATA Group. Sick population, treated population: the need for a better definition. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41: 267-71

Correspondance et offprints : Patricia Maillère, Groupe Servier, 6 place des Pléiades, 92415 Courbevoie Cedex, France.

E-mail : patricia.maillere@fr.netgrs.com