

Table ronde n°1

Les comparateurs
(médicamenteux et non médicamenteux)
pour l'AMM, pour la Santé Publique,
pour les payeurs et au niveau Européen

4-6 octobre 2009

Philippe LECHAT (coord.)
Driss BERDAI (comod.)
Jean-Michel HOTTON (comod.)
Alexandre BARNA
Laurent BECQUEMONT
Jean-François BERGMANN
Corine BERNAUD
Isabelle BOUCOT
Isabelle CHEINEY
Michel CUCHERAT
Anne d'ANDON
Jérôme d'ENFERT

Alain FRANCILLON
Elisabeth FRAUGER
Danièle GIRAULT
Jean-Marc HARLIN
Alain JOSEPH
Catherine LASSALE
Florence MAHLBERG GAUDIN
Thierry MOREAU-DEFARGES
Mira PAVLOVIC
Sophie RAVOIRE
Lise ROCHAIX
Eric VICAUT

Deux réunions préparatoires

**30 juin 2009 AFSSAPS
10 septembre 2009 Pfizer**

Les comparateurs

Pourquoi ce sujet ?

- Multiplicité des comparateurs possibles
- Difficultés des promoteurs d'essais cliniques
- Attentes des autorités d'évaluation

Avant 2006, près de 50% des dossiers d'AMM de nouvelles molécules ne contiennent pas de donnée versus comparateur actif

Développements internationaux

Attente des payeurs (qui se basent notamment sur le niveau d'ASMR en France)

Défis :

Diversité des traitements de référence (médicamenteux et non médicamenteux) applicables à des situations cliniques similaires

Plusieurs perspectives, plusieurs objectifs, plusieurs évaluations avec un même comparateur

Variabilité géographique des référentiels de pratique

Evolutivité des AMM, des pratiques et des référentiels dans le temps

Variation de l'usage d'un même médicament (ex. posologie de la metformine)

Quantité d'effet mesuré nécessaire à une pertinence clinique (au delà de la signification statistique)

==> Difficultés méthodologiques

Un sujet d'actualité (1): Considering Usual Medical Care in Clinical Trial Design
In PLoS Med 2009 Dawson L, Zarin DA, Emanuel EJ, Friedman LM, Chaudhari B, et al

“Five types of difficulties can arise in defining a comparison group, and several of these conditions often coexist:

(1) disputes about evidence;

(2) low level of utilization of best methods;

(3) trade-offs relating to physician and patient preferences for different treatments;

(4) an insufficient preexisting evidence base to guide treatment selection;

(5) individually customized medical care for conditions with no standard practice guidelines”

“Choices of control or comparator conditions can become surrogates for debates about the adequacy of current medical practice, about current scientific evidence or about assessment of trade-offs among treatment options”

Un sujet d'actualité (2): *NEJM* Sept 2009: *New, but not improved, Incorporating comparative effectiveness in formation into FDA labelling*

Placebo-Controlled Trials versus Active-Comparator Trials.		
Variable	Placebo-Controlled Trials	Active-Comparator Trials
Required sample size (and study cost)	Minimizes sample size by testing for difference from placebo	Requires greater sample size proportional to the inverse square of response difference
Uncertainty and risk	Greater certainty of favorable results	Greater risk of unanticipated unfavorable findings
Interpretation of findings	Straightforward conclusion about benefit relative to placebo	Possible ambiguity in noninferiority trials: "equivalent" therapies could be no better than placebo
Regulatory threshold for approval	Minimal requirement for FDA approval	Required for life-threatening conditions under some circumstances
Information value for payers, clinicians, and patients	Fails to provide evidence helpful in determining new products' place in therapy	Allows comparison with existing therapies to help prioritize use of new products
Ethical considerations	Lack of equipoise may expose placebo-assigned participants to inferior care	In equipoise if balance of risks and benefits is unknown and safety concerns are mitigated

Qu'est-ce qu'un comparateur idéal?

Tour de table Giens 2009

- **Adapté à l'objectif visé**
- **Le placebo, lorsque son utilisation est possible sans perte de chance démontrée**
- **Référence clinique du moment, conforme aux AMM (posologies, durée de traitement,....) et aux référentiels de pratique professionnelle**
- **Celui qui a le meilleur bénéfice/risque (AMM) et/ou efficacité/effets indésirables (CT)**
- **L'usage (le plus utilisé en conditions réelles)**
- **Reconnu au niveau international**
- **Le meilleur coût/bénéfice**
- **Autres éléments de l'exercice de comparaison:**
 - choix du critère de jugement
 - méthodologie choisie
 - **quantité d'effet minimale** attendue pour démontrer un bénéfice cliniquement pertinent, peu documenté dans les guidelines de développement clinique (contrairement aux critères de jugement)

Un sujet déjà exploré :

Référentiels de développement clinique disponibles (ICH, EMEA, etc.):

- ICH E10: Choice of control group in clinical trials
- EMEA CPMP Position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki
- EMEA/EU standard of medicinal product registration: clinical evaluation of risk/benefit – the role of comparators studies
- ...

Référentiels de pratique médicale de plus en plus nombreux

- RBU
- RBP et guides médecins ALD de l'HAS
- Sociétés savantes
- ...

Recommandation n°0:

La comparaison reste le fondement de toute évaluation. Le comparateur joue un rôle prépondérant

- **Essais cliniques randomisés versus placebo et/ou comparateurs actifs sont généralement nécessaires**
- **Dans les pathologies rares,**
 - **Comparaisons historiques possibles si justifiées**
 - **L'absence de groupe contrôle peut être acceptée à la condition d'un effet clinique majeur (survie)**

Recommandation n°1:

La comparaison avec un comparateur non médicamenteux peut/doit se faire lorsque celui-ci :

- **Représente le traitement de référence validé clairement identifié par des guidelines**

Cependant

- **L'évaluation versus placebo du médicament à l'étude reste indispensable**
- **l'infrastructure nécessaire à l'administration des deux types de traitement peut largement différer et entraîner des problèmes de transposabilité**
- **Le double-aveugle peut être difficile à réaliser et la robustesse des résultats en est fragilisée**
- **Dans certaines situations, ces comparaisons peuvent avoir un intérêt en terme d'élaboration de stratégies thérapeutiques ou pour soutenir des décisions de santé publique:**
 - **Médicaments de la phobie sociale vs psychothérapie comportementale**
 - **Appendicectomie versus antibiothérapie**

Recommandation n°2:

Ne pas attendre le comparateur idéal répondant à toutes les attentes

Le comparateur idéal n'existe pas et son choix est sous la dépendance:

- **Du temps de l'évaluation**
- **Du contexte (médical, culturel,...)**
- **De l'objectif (pharmacologique, économique, politique de santé)**
- **De la méthode de la comparaison (directe ou indirecte,...)**
- **Des conditions d'utilisation du comparateur**
- **Du bénéfice étudié (individuel vs. collectif)**
- **Du contexte épidémiologique (âge des populations visées, chronicisation des pathologies...)**

Recommandation n°3:

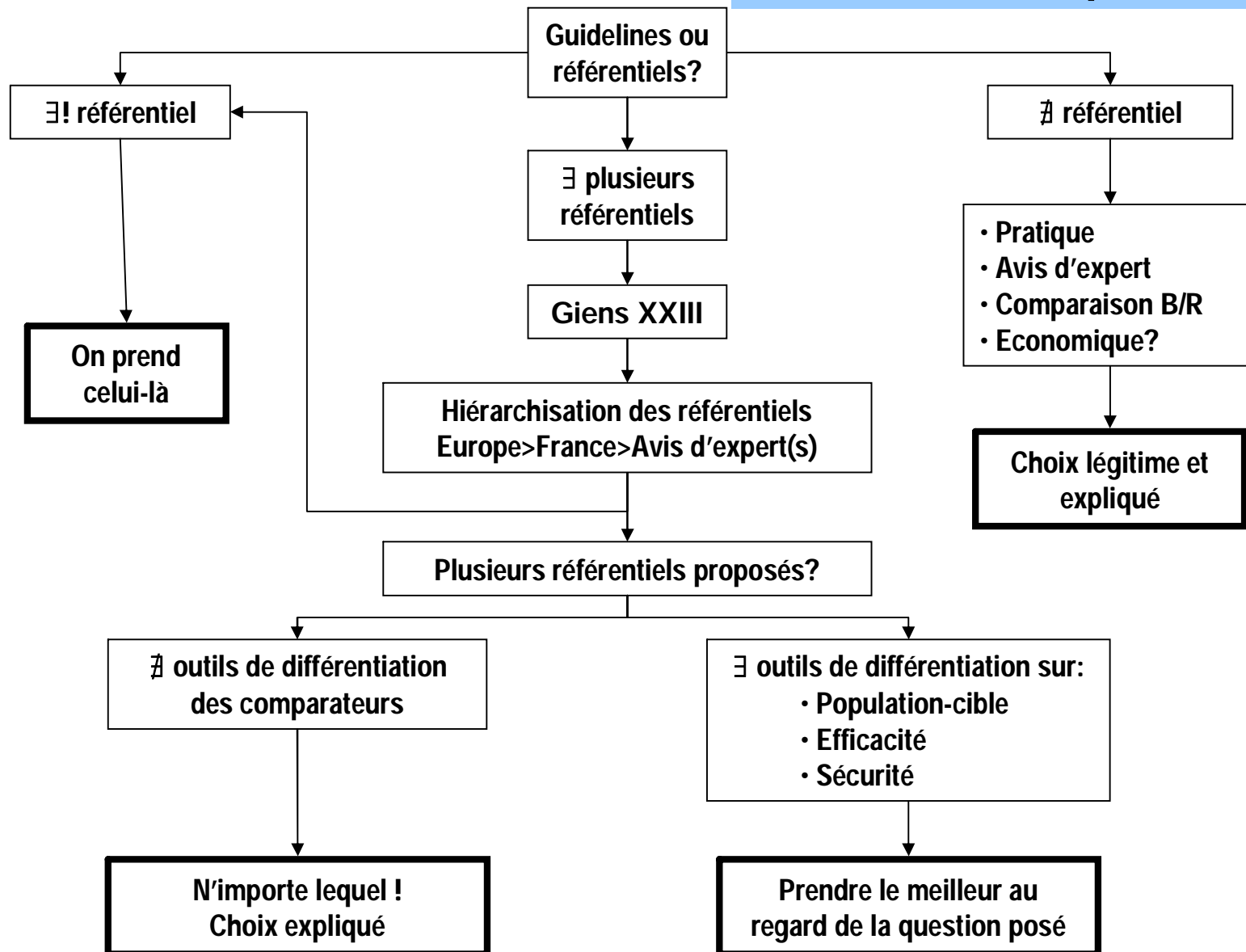
Pour l'AMM, la comparaison au placebo reste indispensable lorsque possible, la comparaison versus comparateur actif de référence est d'autant plus souhaitable que la classe thérapeutique d'appartenance est étoffée

- **Etude versus placebo indispensable sauf si perte de chance démontrée**
- **Besoin d'étude versus comparateur actif proportionnel à l'ancienneté dans la classe, idéalement comparaison au N-1**
- **Comparaison versus produit de même mécanisme d'action**
- **Recherche de populations d'intérêt particulier pour les indications visant de larges populations**
- **Choix du comparateur dépend**
 - **des guidelines (voir recommandation n° 6)**
 - **de la population à l'étude**
 - **du produit en développement**
 - **de la ligne de traitement visée**

Recommandation n°4:

En matière d'évaluation de l'ASMR:

- **La quantification de l'effet ne peut se faire que par comparaison à un traitement actif s'il existe, ou à défaut par rapport à une stratégie thérapeutique**
- **Le comparateur est à choisir en fonction des référentiels de pratique (cf infra)**
- **Les conditions d'utilisation (posologie, durée,...) du comparateur doivent être celles autorisant l'expression maximale de l'efficacité dans le cadre du référentiel (AMM, autres...)**
- ***NB: importance de l'harmonisation internationale des recommandations de pratique professionnelle***



Recommandation n°6:

Mettre en œuvre des méthodologies permettant de montrer une supériorité sur des critères secondaires dans une étude de non infériorité sur le critère principal

- **On peut observer une non infériorité en efficacité, et une supériorité sur la tolérance et/ou sur la qualité de vie**
- ***NB: A ce jour, une démonstration de non-infériorité entraîne, sauf exception, une ASMR V***

Recommandation (constat?) n°7:

Comparateurs pour les payeurs

- **Ce sont ceux de la transparence**
 - **SMR pour la prise en charge**
 - **ASMR pour le prix**
 - **Population-cibles pour les volumes**

Recommandation n°8:

Mettre en place, à l'instar des scientific advices délivrés par l'EMA et l'AFSSAPS, des consultations précoces au niveau de l'HAS

- Echanges sur les plans de développement de phase III
- Choix du comparateur et de ses modalités d'administration (posologies,...)
- Quantité d'effet attendu
- Population(s) visée(s), comorbidité, ..
- Possiblement en relation avec l'EMA et ou les autres agences HTA

Recommandation incidente n°9:

Réfléchir, à un niveau national et/ou européen, au choix du comparateur dans l'analyse des relations précises entre quantité d'effet observée et bénéfice patient attendu

