

# Place relative des essais cliniques comparatifs et des suivis de cohorte dans l'évaluation pré et post AMM des médicaments

Modérateur : Bernard Hamelin / Patrice Jaillon

Coordinatrice : Muriel Vray

## 1. Introduction

La place relative des essais cliniques comparatifs et des études observationnelles (cohorte ou études cas-témoins) a été étudiée dans l'objectif d'une évaluation de l'efficacité, la tolérance et l'intérêt de santé publique d'un médicament.

## 2. Mesure de l'efficacité

2.1. L'essai randomisé comparatif réalisé en double insu est la meilleure méthode pour estimer l'efficacité d'un traitement. Il permet l'estimation la moins biaisée et la plus robuste de la relation causale. Cependant, les essais randomisés comparatifs et les études observationnelles ne permettent une estimation de l'efficacité que si certains critères sont analysés et contrôlés.

Les principaux critères auxquels ces études doivent répondre sont les suivants :

- Une méthodologie correcte :
  - Extrapolation des résultats possibles
  - Détection des biais et prise en compte dans l'analyse
  - Choix du comparateur
- Un essai de supériorité plutôt qu'un essai de non infériorité
- Une bonne qualité de la réalisation de l'essai
- La largeur de l'intervalle de confiance fournie
- La robustesse des résultats
- Une bonne reproductibilité (nombre d'études convergentes)
- Une prise en compte de l'importance de la différence

2.2. Pour déterminer l'efficacité pré et post AMM d'une nouvelle molécule, plusieurs cas de figure associant essais comparatifs et études observationnelles peuvent être envisagés

- Une cohorte isolée permet exceptionnellement d'établir un niveau de preuve suffisant pour valider l'enregistrement d'une nouvelle molécule ou d'une nouvelle indication. Le CPMP a établi les critères requis pour justifier de l'impossibilité de faire autrement qu'un essai non comparatif en l'état actuel des connaissances :
  - Une maladie grave présentant une amélioration spontanée improbable ou rare,
  - Une efficacité exceptionnelle avec un résultat individuel évident,
  - Un profil de toxicité documenté et acceptable,
  - L'absence d'autre traitement,
  - La recherche de données sur des témoins historiques.

# Place relative des essais cliniques comparatifs et des suivis de cohortes dans l'évaluation pré et post AMM des médicaments

Andréjak, Benamouzig, Boissel, Brémard-Oury, Brun-Strang, Caulin, Cellier, Costagliola, Daurat, El Hasnaoui, Goehrs, Hamelin, Jaillon, Jouan-Flahault, Montastruc, Moore, Puech, Ricatte, Ricordeau, Rodde-Dunet, Rouffiac, Simon P, Simon T, Spriet, Tardieu, Van Ganse, Velicitat, Vray.

**Modérateurs** : B. Hamelin, P. Jaillon

**Coordonnatrice**: M. Vray

Définitions

Efficacité

Tolérance

Intérêt de santé Publique

Conclusions

# Définitions

# Cohorte (1)

- n Sujets indemnes de l'évènement (prévalent exclus)
- n Exposés (avec ou sans groupe témoin non exposé)
- n Suivi prospectif
- n Détection cas incidents
- n Hypothèse :  
évènement plus fréquent chez les exposés ?

Exposés → évènement ? oui

Exposés → évènement ? non

Sans exposés → évènement ? oui

sans exposés → évènement ? non

## Cohorte (2)

n Cohorte prospective → biais si risque suspecté?  
détection plus efficace chez exposés ?

ou au contraire

mesures de prévention chez ces sujets ?

n Cohorte reconstituée rétrospectivement

information recueillie chez tous sujets

prescriptions, facteur de risque, événements

(ex. base de données dans un autre but)

# Cas – témoins (1)

- n "Cas" avec événement
- n (dont on recherche la cause)
- n Témoins indemnes
- n mais comparables
- n Recherche rétrospective  
de l'exposition  
au facteur incriminé
- n Comparaison des expositions
- n >> causalité ?

## Cas – témoins (2)

### Sélection des cas (+ limites)

sans relation avec

n prescription

(ou contre-indication)

n signes précoces

n autre facteur de risque

### Sélection des témoins comparables

Sans l'évènement étudié

Sans maladie provoquant  
ou contre-indiquant,  
ou prévenue par

la prescription du produit

### Recherche de l'exposition

identique cas + témoins

(Exposés ? Oui) ? Événement

(Exposés ? Non) ? Événement

(Exposés ? Oui) ? Sans évènement

(Exposés ? Non) ? Sans évènement



# EFFICACITE

## Critères de niveau de preuve

Plus de 40 échelles décrites.....

Principaux critères retenus

n Options méthodologiques

n Extrapolation

n Détection des biais et prise en compte dans l'analyse

n Choix du comparateur

n Equivalence vs supériorité

n Qualité des données

n Largeur de l'intervalle de confiance

n Robustesse

n Reproductibilité (nombre d'études convergentes)

n Différence ou progrès important

## Preuve d'efficacité : cohorte et/ou essai comparatif (1)

n 1 - Seulement cohorte

conditions = exceptionnelles

n 2 - Cohorte puis essai comparatif

exploratoire, si prometteur : confirmation

n 3 - Essais population large

+ cohorte indication rare

(ex. antibiotique + germes multirésistants)

## Preuve d'efficacité : cohorte et/ou essai comparatif (2)

- n 4 – Essai contrôlé en parallèle avec essai à un bras  
(non éligibles, graves, choix)  
risque : efficacité liée à ce facteur
- n 5 - Essais puis cohorte d'utilisation (très long terme, conditions réelles, critère direct) = aussi efficace dans les conditions réelles ?
- n 6- Essais pragmatiques (randomisation avec deux bras)

# Efficacité admise sans essai comparatif

## Conditions (CPMP)

- n Circonstances exceptionnelles
- n Impossibilité de faire autrement en l'état actuel des connaissances
- n Activité exceptionnelle (outstanding )
- n Profil de toxicité documenté et acceptable
- n Critère = direct ou substitution justifiée
- n Évaluation risque-bénéfice acceptable

# Efficacité admise sans essai comparatif

## Autres conditions

- n Maladie grave
- n Amélioration spontanée improbable ou rare
- n Résultat individuel évident
- n Absence d'autre traitement
- n Efforts pour obtenir des témoins historiques  
(par ex. cohorte reconstituée rétrospectivement  
/base de données)

# Tolérance

# Sécurité d'emploi

- n Essais cliniques contrôlés en pré et post-AMM
  - n Données poolées pré-AMM
  - n Intérêt dans les effets identifiés et « fréquents »
  - n Problème de puissance (tolérance= critère secondaire)
  - n Potentiellement différent de la vraie vie



# Sécurité d'emploi

## Données observationnelles (en Post-AMM)

- n Données de pharmacovigilance (système d'alerte)

Série de cas : faible niveau de preuve et pas de calcul d'incidence

- n Etudes observationnelles

- n études non comparatives (calcul d'incidence mais faible niveau de preuve)

- n études de cohortes (mesure de l'association et mesure de la fréquence)

- n études cas-témoins (mesure de l'association)

# Les « critères » de Sir Austin Bradford Hill (1965)

- z Répétabilité de l'association
- z Spécificité de l'association
- z Temporalité
- z Relation dose-effet
- z Plausibilité biologique / Cohérence
- z Données expérimentales
- z Analogie
- z Force de l'association

# Quels sont les types d'études et les données à réunir pour approcher une relation causale en épidémiologie ?

- n Il n'y a pas de règles
- n Une simple déclaration de cas peut amener au retrait d'un médicament
- n Le problème principal tient aux différents biais
- n Il peut y avoir des biais même dans un essai avec tirage au sort
- n Les biais sont classiquement plus importants dans les études d'observations

Une association peut-être non causale et significative

Une association peut être causale et non-significative

Odds-ratio et intervalle de confiance

# Intérêt de Santé Publique

n **Définition** : Nombre d'événements évités grâce aux traitements

n **Evénements**

n Mortalité

n Morbidité

n Critères qualitatifs (qualité de vie)

n **Impact sur le système de santé**

# Les questions posées

## Pré-Commercialisation

Prévalence et impact de la maladie

Concordance population étudiée- population cible

Intérêt attendu en population

## Post-commercialisation

La population rejointe

Efficacité/tolérance en situation réelle

Intérêt en santé publique

# Les méthodes

## Pré-commercialisation

Etudes épidémiologiques

Les modèles d'effet

## Post-commercialisation

Etudes d'usage

Etudes d'impact

Essais pragmatiques + + +

Etudes observationnelles comparatives

## Tordre le coup à certaines idées

Mieux vaut une bonne cohorte qu'un mauvais essai randomisé (qualité au cas par cas)

Une étude cas-témoin n'est pas toujours facile à réaliser

Le tirage au sort n'est pas la panacée universelle

L'exhaustivité de la population analysée n'est jamais indispensable

Il n'y a pas que la CNAM qui possède des bases de données

Si une base ou des bases (chaînage) de données peuvent répondre à la question posée une étude ad hoc est inutile

Une méthodologie sophistiquée ne remplace pas une question mal posée



## Conclusions

- n **L'essai clinique randomisé reste la référence pour l'évaluation de l'efficacité, l'étude observationnelle a une valeur confirmatoire**
- n **L'étude observationnelle est plus adaptée pour évaluer la sécurité d'emploi dans les conditions réelles d'utilisation, l'essai clinique a des indications limitées**
- n **Pour l'intérêt de santé publique, la modélisation est l'approche de choix en pré-commercialisation. En post-commercialisation, les essais pragmatiques et les études observationnelles sont les références**

- Une cohorte exploratrice permettant de détecter un signal suivi d'un essai comparatif confirmatoire (phase II ou III)
- Un essai comparatif randomisé dans une indication fréquente suivi par une cohorte dans une indication rare, par exemple la documentation d'un antibiotique dans une pathologie de germes multi résistants faisant suite à une évaluation de son efficacité dans une pathologie infectieuse à germes plus courants.
- Un essai comparatif randomisé effectué en parallèle d'un essai non comparatif, par exemple pour les patients non éligibles ou graves
- Un essai comparatif randomisé suivi d'une cohorte ou d'un essai pragmatique d'utilisation permettant de confirmer l'efficacité en suivi long terme et en conditions réelles d'utilisation.

### 3. Mesure de la tolérance

3.1. Les études cliniques randomisées comparatives en pré et post AMM permettent d'identifier les effets indésirables « fréquents » et de les comparer au traitement de référence.

Avant l'AMM, les données des différents essais comparatifs sont "poolées" sur les données de tolérance. En effet, ces essais dont l'objectif principal n'est pas la tolérance ne sont individuellement pas suffisamment puissants pour estimer la fréquence des événements indésirables rares.

De plus, l'essai clinique comparatif randomisé étant par nature expérimental, les données de tolérance recueillies sont potentiellement différentes de celles observées en vraie vie. Il peut en effet être difficile d'extrapoler les données de tolérance observée dans ces essais à l'ensemble de la population rejointe.

3.2. Les données observationnelles (en post-AMM)

On distingue :

#### Les données de pharmacovigilance :

Il s'agit de séries de cas qui ont une valeur de système d'alerte mais qui nécessitent le plus souvent confirmation par des études observationnelles. En effet, le mode de recueil ne permet pas de déterminer une vraie incidence dans la population traitée.

#### Les études observationnelles :

- Les études non comparatives prospectives permettent un calcul d'incidence, mais représentent un niveau de preuves faible,
- Les études de cohortes comparatives, et les études de type cas témoin mesurent l'existence d'une association et d'une fréquence,

Pour estimer le lien de causalité en épidémiologie, les données observationnelles doivent remplir les critères de Bradford Hill (1965) : respectabilité de l'association,

spécificité de l'association, temporalité, relation dose effet, plausibilité biologique, cohérence avec les données expérimentales, analogie et force de l'association.

Cependant, il n'y a pas de règles absolues pour l'interprétation des données. Une simple déclaration de cas peut amener au retrait d'un médicament. Le problème principal de l'analyse tient aux différents types de biais (sélection/classification). Il peut y avoir des biais même dans des essais avec tirage au sort.

#### **4. Mesure de l'Intérêt de Santé Publique**

L'intérêt de Santé Publique a été défini comme le nombre d'évènements susceptible d'être évité grâce à un traitement (mortalité/morbidité/critères qualitatifs de type qualité de vie) et l'impact sur le système de soin (hospitalisation....).

Avant la commercialisation d'un produit, les questions qui se posent concernent la prévalence et l'impact de la maladie, la concordance entre population étudiée, population AMM, population en valeur ajoutée et population cible et enfin l'intérêt attendu en population.

Les méthodes pour y répondre sont habituellement des études épidémiologiques avec le recours éventuel à une modélisation pour estimer l'effet attendu.

Après commercialisation d'autres questions se posent telles la définition de la population rejointe, l'efficacité et la tolérance en situation réelle et l'intérêt en Santé Publique.

Les études d'usage et les études d'impacts, mais aussi les essais pragmatiques et les études observationnelles comparatives permettent de répondre à ces questions.

#### **Conclusions**

- L'essai clinique randomisé reste la référence pour l'évaluation de l'efficacité, l'étude observationnelle ayant une valeur confirmatoire
- L'étude observationnelle est plus adaptée pour évaluer la sécurité d'emploi dans les conditions réelles d'utilisation, l'essai clinique ayant des indications limitées
- Pour l'intérêt de santé publique, la modélisation est l'approche de choix en pré-commercialisation. En post-commercialisation, les essais pragmatiques et les études observationnelles sont les références.