

Synthèse courte

XXVIII Ateliers de Giens _ Table Ronde n°5

Etudes pharmaco-épidémiologiques : quels niveaux de preuve et comment les atteindre ?

Modérateur « académique » : Maryse Lapeyre Mestre

Modérateur « industriel » : Claudine Sapède

Coordinateur : Nicholas Moore

Introduction :

Sur la base du constat qu'il existe de nombreux manuels et recommandations décrivant les différentes méthodes d'études pharmaco-épidémiologiques ainsi que leurs critères de qualité, le groupe de travail s'est donné pour objectif de développer des recommandations concrètes pouvant être mises en œuvre en pratique courante. Il a décidé d'aborder le thème à partir de la question posée (par les institutions) dans la mesure où c'est la nature de la question qui détermine l'optimisation du niveau de preuve en fonction des contraintes (de temps, coût..) pour y répondre.

Les questions posées peuvent être regroupées en 3 domaines principaux:

- Les conditions d'utilisation/population rejointe
- L'« effectiveness » (performance du médicament en condition réelles de prescription/utilisation)
- La sécurité

Pour chacun de ces domaines, le groupe de travail a discuté des types d'études les plus appropriées pour répondre à la question, en s'appuyant sur les critères de causalité de Bradford Hill.

Approche classique Force de conviction d'une étude



- Notifications de cas
- Séries de cas
- Associations temporo-spatiales (ex: trithérapies)
- Etudes cas-témoins
- Etudes sur base de données
- Etudes de cohorte
- Essais pragmatiques (large simplified trails)
- Essais Thérapeutiques randomisés
- Meta-analyses

Critères de Bradford Hill (causalité)

Conditions minimales pour fournir une preuve adéquate d'une relation causale entre deux événements (1985).

1. Force de l'association (risque relatif / odds ratio) ;
2. Cohérence : reproductibilité des résultats (méthodologies différentes, populations différentes)
3. Spécificité (une cause produit un effet)
4. Relation temporelle (chronologie). Les causes doivent précéder les conséquences
5. Relation dose-effet
6. Plausibilité (biologique)
7. Preuve expérimentale
8. Analogie (possibilité d'explications alternatives).

Population rejointe/modalités d'utilisation :

Question : La question porte le plus souvent, pour un produit ou une pathologie déterminés, sur les aspects suivants : Le diagnostic et/ou le stade de la maladie, les caractéristiques des patients traités, les antécédents médicaux, les comorbidités, les traitements associés au médicament étudié, la posologie, fréquence et motifs des arrêts de traitement...

Approche : Dans ce cadre, l'approche permettant de répondre à la question est essentiellement de nature descriptive transversale ou longitudinale à partir de données locales (France) issues de :

- Bases de données (ex : EGB, SNIIRAM; base Disease Analyzer/Thales; registre ex registre des cancers...) et /ou
- Des études ad hoc terrain

Recommandations:

- Dans le cas d'un nouveau médicament, il convient de s'assurer que le produit soit suffisamment représenté pour pouvoir conduire une étude descriptive ; un délai de *6 à 12 mois après le lancement pourrait se révéler nécessaire pour refléter des pratiques de prescription « stables »*.
- Pour s'assurer d'un niveau de preuve acceptable, il convient par ailleurs de s'assurer de la prise en compte dans le protocole de:
 - o La représentativité de l'échantillon sur lequel porte l'étude
 - o La discussion et analyse de l'impact des biais de sélection et d'information

Effectiveness (performance):

Question : La question peut chercher à investiguer et comparer la performance d'un nouveau produit en situation post AMM versus l'efficacité documentée lors du programme de phase 3 (données pré-AMM) ou encore versus des alternatives thérapeutiques autres que celles utilisées comme comparateur en pré-AMM.

Approche: les méthodes pouvant être mises en œuvre sont :

- Cohorte de pathologie/classe thérapeutique / sur produit étudié (*sur base de données ou terrain*)
- Essais pragmatiques
- Etude cas témoin (prévention ex vaccination, outcome très rare)

Recommandations :

Afin de déterminer le type d'étude à mettre en œuvre, il convient de :

- définir a priori, à partir des données disponibles, l'hypothèse d'effectiveness
- de vérifier, les conditions d'utilisation du/des produits dans les bases de données disponibles (cf champ précédent)

Un bénéfice inattendu devra toujours être confirmé par un essai randomisé en bonne et due forme.

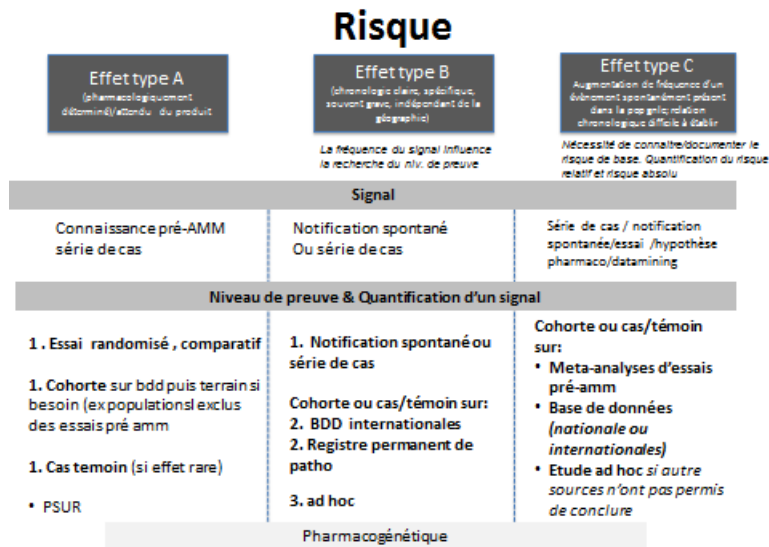
Risque et sécurité:

L'approche permettant de répondre à une question portant sur la sécurité d'un médicament, dépend du type du ou des effets indésirables constatés.

3 grands types d'effets ont été identifiés :

- cas d'un effet pharmacologiquement déterminé et/ou attendu du produit (effet de type A)

- la chronologie d'apparition de l'effet est claire, l'effet est spécifique, généralement grave ; et se manifeste de manière identique quelque soit la géographie (effet de type B)
- Augmentation de fréquence d'un évènement spontanément présent dans la population générale avec une relation chronologique difficile à établir (effet de type C)



Selon le type d'effet, et selon le signal observé, la méthode / l'étude à mettre en œuvre pour atteindre le niveau de preuve attendu et pouvoir quantifier le signal peut varier.

Discussion/ considérations générales :

- En post AMM, l'évidence acquise dans les essais en pré-AMM (y compris effet de classe) sert de référence pour la génération des hypothèses
- Les recommandations de bonnes pratiques d'étude doivent être suivies : « ENCePP like criteria » (auditable, reproductible, transparence des données..), guide méthodologique de la HAS
- Identification des biais potentiels et analyse de l'impact positif ou négatif sur le résultat (analyses de sensibilité/modélisation; ce qui serait de nature à modifier la confiance dans le résultat)
- Importance de l'intégration qualitative ou quantitative de l'ensemble des données « TéléoAnalysis » (pharmacologie fondamentale, essais cliniques, série de cas..). Le cas échéant la combinaison de plusieurs approches complémentaires (issues de sources différentes) pourrait se révéler préférable à une seule étude. Ceci est à discuter et optimiser en fonction de la faisabilité, des délais (imposé pour l'étude et nécessaire pour la mesure du critère intermédiaire ou de substitution, critère final d'évaluation) et du coût.

Plus qu'un niveau de preuve ; c'est un faisceau de preuve qui va permettre de prendre la décision.