

Table Ronde n°1 Giens 2005

Utilisation des études étrangères : transposition des résultats, prédiction des effets thérapeutiques en population française, modélisation de l'ISP.

Jacques Massol, Myriam Bouhassira, Jean-Marie Goehrs

Les essais cliniques sont, de façon générale, peu transposables à la pratique clinique, le caractère étranger des études ne constituant qu'un élément de la question de la transposabilité. Cette question se pose en particulier à deux moments clés du parcours médico-administratif du médicament en France; lors de l'AMM puis lors du passage en commission de la Transparence. Elle est également évaluée par les autorités de santé, le cas échéant, lors de l'élaboration de recommandations pour la pratique clinique.

Pour juger de l'acceptabilité de résultats d'études étrangères en vue de l'obtention de l'AMM, il convient de déterminer si des différences entre les résultats des études étrangères et ceux attendus dans la pratique clinique dans les pays pour lesquels l'AMM est demandée sont de nature à compromettre le caractère globalement favorable du rapport bénéfice/risque.

Des facteurs dits «ethniques», à prendre en compte pour cet exercice, ont été définis par la conférence internationale d'harmonisation (ICH). Celle-ci distingue des facteurs intrinsèques qui caractérisent la population cible (âge, sexe, poids, taille, co-morbidités, polymorphisme génétique du métabolisme des patients visés) et des facteurs extrinsèques qui concernent l'environnement de la prescription (définition et signification de la pathologie visée dans le contexte culturel régional, facteurs socio-économiques, différences de pratique médicale, ou de stratégie thérapeutique etc.). Ces éléments de jugements sont utilisés aussi bien en AMM qu'en Transparence pour répondre à des questions différentes et complémentaires.

Pour faciliter l'enregistrement des médicaments dans les pays concernés par l'ICH (USA, Europe, Japon), un guide, daté de février 1998 (ICH-E5), a été élaboré. Ce guide permet de juger de la sensibilité du médicament aux facteurs « ethniques » et d'anticiper les demandes d'information complémentaires susceptibles d'être formulées par les autorités d'enregistrement. En particulier, il permet de savoir dans quels cas des études «de pont» (*bridging studies*) sont nécessaires pour obtenir l'AMM. Selon les cas, ces études peuvent être des études pharmacologiques (PK/PD) ou des études cliniques. Il est à noter cependant que, jusqu'à présent, la question de la transposabilité pour des facteurs « ethniques » n'a pas représenté à l'EMA, un facteur limitant dans la délivrance d'AMM et qu'aucune étude de pont n'a été demandée par l'autorité d'enregistrement depuis l'avènement des recommandations.

Lors du passage en Transparence, la question de la transposabilité se pose dans une autre optique : il s'agit de savoir si les différences entre les résultats des études étrangères et ceux attendus en pratique clinique sur le territoire français sont de nature à modifier substantiellement le niveau de SMR, d'ASMR, de place dans la stratégie thérapeutique et la population cible pour laquelle l'admission au remboursement se justifie. Cette question est évoquée de façon explicite et systématique lors de l'évaluation de l'impact de santé publique (ISP) et se décompose en 2 étapes : la première consiste à prédire l'ISP attendu théorique à partir des données des essais, en appliquant les résultats des essais cliniques à la population cible. La seconde étape cherche à prédire l'ISP attendu en pratique réelle en corrigeant l'ISP attendu théorique grâce aux éléments de transposabilité. Le caractère étranger des études ne fait qu'accentuer le besoin d'effectuer cette seconde étape, en particulier lorsqu'il s'agit de médicaments «ethniquement sensibles». Les éléments analysés sont alors essentiellement les facteurs extrinsèques de l'ICH-E5 qui conduisent à tenir compte des

spécificités nationales telles que modalités de prise en charge, accès aux soins et alternatives thérapeutiques disponibles, médicamenteuses ou non. Il est par ailleurs nécessaire d'évaluer les différences épidémiologiques entre population étudiée et population cible française dans la mesure où une transposition non assurée dans tout ou partie de la population cible peut conduire la commission de la transparence à redimensionner la population cible admise au remboursement par rapport à celle définie par le libellé de l'AMM et/ou à demander une étude post-inscription dite d'intérêt de santé publique. Dans ce cadre, sur 108 dossiers examinés entre juin 2004 et juillet 2005 par la commission de la transparence, la transposabilité a été jugée discutable pour 24 d'entre eux (22%) par le groupe ISP de la commission. Les difficultés de transposition étaient liées en partie à la présence de données étrangères dans 12 dossiers sur 24.

Les essais étant de plus en plus souvent réalisés dans des pays émergents en matière de recherche clinique (Chine, Inde, pays d'Amérique du sud, pays de l'Europe de l'est) et les autorités de santé françaises ayant affiché leur volonté de prédire le plus précisément possible les effets des médicaments admis au remboursement en population française, il est devenu de plus en plus nécessaire d'évaluer de façon rigoureuse et méthodique le caractère transposable des résultats des études étrangères.

En pratique, les participants de la table ronde ont proposé plusieurs pistes d'amélioration relatives à la question posée qui concernent à la fois les Autorités de santé et les entreprises pharmaceutiques :

- en premier lieu la question de la transposabilité devrait être discutée d'une façon très précoce, au cours du développement, puis à chaque étape du circuit médico-administratif de l'accès du médicament au marché ainsi qu'après sa commercialisation. Inclure des populations suffisamment hétérogènes et larges

dans les essais avec, autant que faire se peut, des contingents de patients français, est une première réponse à cette question. Les entreprises pharmaceutiques pourraient avec bénéfice, chercher à anticiper cette question dans leurs plans de développement et à mieux documenter dans les dossiers d'AMM et de transparence les éléments à prendre en compte pour juger du caractère transposable. Aussi, la mise à disposition ou l'exploitation par les entreprises des données individuelles des essais cliniques et de données épidémiologiques fiables devraient permettre de modéliser l'impact attendu des médicaments en tenant compte des éléments de transposabilité, apportant ainsi un élément prédictif précieux pour juger, à distance de la mise sur le marché, du service réellement rendu par les médicaments. Lors du passage de médicaments en Commission AMM, la question du caractère « ethniquement sensible » des médicaments, lorsqu'elle se pose, devrait être documentée dans les rapports publics d'évaluation de même que les raisons d'accepter ou non la transposition des résultats des études étrangères aux pays pour lesquels l'AMM est demandée. Pour faciliter l'évaluation de la transposabilité lors du passage en Transparence, un effort important devrait être porté par les autorités de santé et les épidémiologistes sur le développement et la mise à jour des données épidémiologiques françaises ainsi que leur accessibilité et leur mise à disposition. Il s'agirait notamment de mieux apprécier le fardeau de santé publique des pathologies visées par les médicaments sur le territoire français (fréquence et gravité). Les principes et méthodes de l'évaluation de l'ISP attendu devraient aussi être diffusés aux entreprises pharmaceutiques et le concept d'ISP attendu dans une population donnée, intégrant la question de transposabilité, mériterait d'être partagé avec les pays dans lesquels se posent

les mêmes questions. Enfin, les efforts conjugués de tous les partenaires devraient aussi permettre de mieux connaître les différences culturelles ou organisationnelles susceptibles de modifier l'impact des médicaments selon les pays.

Pistes de réflexion pour les différentes autorités de santé et les entreprises

Pour les entreprises :

1.

Règles méthodologiques : il existe des règles méthodologiques

