

TR 5

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

Giens 2012

Contributeurs

Coordinateur	Nicholas	MOORE
Modérateur académique	Maryse	LAPEYRE MESTRE
Modérateur industriel	Claudine	SAPEDE
	Joelle	MICALLEF-ROLL
	Emmanuel	OGER
	François	GUEYFFIER
	Patrice	VERPILLAT
	Muriel	MALBEZIN
	Pascal	BILBAULT
	David	EVANS
	Yannick	PLETAN
	Sophie	MULLER
	Dana	MORLET VIGIER
	Caroline	VIGNEAU
	Patrick	BLIN
	Laure	LACOIN
	Damien	CHOPY
	Gerard	PONS

3 Thèmes

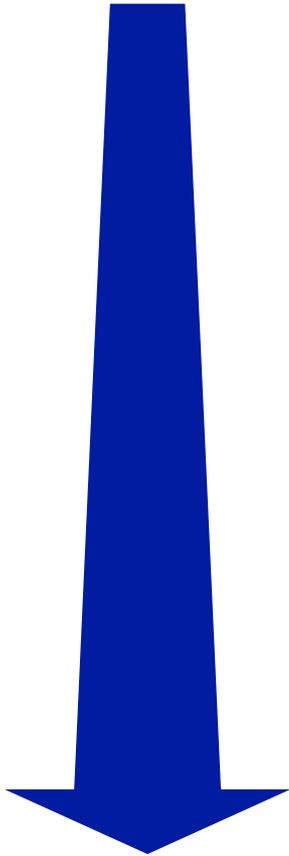
**Population Jointe/
Utilisation**

Effectiveness

Risque

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 évènements (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

Descriptive en transversal ou longitudinal conduite en France sur

- **Bases de données** (EGB sniram; base disease analyzer/Thales; registre ex registre des cancers...)
et /ou
- **Etude ad hoc terrain**

Questions: Diag/stade de la maladie; caractéristiques des patients; antécédents; Comorbidités; Traitements associés, posologies, fréquence et motifs des arrêts de traitement

NB: Nécessite que le produit étudié soit suffisamment représenté. Pour un nouveau produit 6 à 12 mois après lancement pourrait être nécessaire pour refléter des pratiques de prescription « stable ».

Critères pour un niveau de preuve suffisant, prise en compte dans le protocole de:

- **Représentativité**
- **Discussion et analyse de l'impact des biais de sélection, d'information**

Effectiveness

Comparaison de l'effectiveness d'un nouveau produit post amm:

- **vs les données pre amm**
- **vs les autres alternatives thérapeutiques non explorés pré-amm**
- Définir a priori l'hypothèse d'effectiveness a partir de données disponibles
- Avant mise en œuvre d'étude, de vérifier les conditions d'utilisation du/des produits dans les bases de données disponibles



Recommandation:

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

NB: Un bénéfice inattendu nécessitera toujours d'un essai randomisé pour obtenir une AMM

Risque

Effet type A

(pharmacologiquement déterminé)/attendu du produit

Effet type B

(chronologie claire, spécifique, souvent grave, indépendant de la géographie)

Effet type C

Augmentation de fréquence d'un événement spontanément présent dans la population; relation chronologique difficile à établir

La fréquence du signal influence la recherche du niv. de preuve

Nécessité de connaître/documenter le risque de base. Quantification du risque relatif et risque absolu

Signal

Connaissance pré-AMM
série de cas

Notification spontanée
Ou série de cas

Série de cas / notification spontanée/essai /hypothèse pharmaco/datamining

Niveau de preuve & Quantification d'un signal

1. Essai randomisé, comparatif

1. Cohorte sur bdd puis terrain si besoin (ex populations exclus des essais pré amm)

1. Cas témoin (si effet rare)

- PSUR

1. Notification spontanée ou série de cas

Cohorte ou cas/témoin sur:

2. BDD internationales

2. Registre permanent de patho

3. ad hoc

Cohorte ou cas/témoin sur:

- **Meta-analyses d'essais pré-amm**

- **Base de données (nationale ou internationales)**

- **Etude ad hoc si autres sources n'ont pas permis de conclure**

Pharmacogénétique

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
- Importance d'adapter de bonnes pratiques d'études: ENCePP like criteria (auditable, reproductible, transparence des données..); guide méthodologique 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
- Le choix d'une ou plusieurs méthodologies : optimisation en fonction de la faisabilité, du délai (imposé pour l'étude et nécessaire pour la mesure du surrogate endpoint ou outcome final) et du coût

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

Critères de Bradford Hill (causalité)

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