

# Les Ateliers de Giens

*Rencontres Nationales  
de Pharmacologie et de Recherche Clinique  
pour l'Innovation Thérapeutique et l'Évaluation des Technologies de Santé*



Comment mesure-t-on le  
bénéfice net d'un traitement ?

Giens 2016

# Participants

(**modérateur** – coordonnateurs – *représentant bureau*)

- AVOUAC Bernard
- **BERGMANN Jean-François**
- BOREL Thomas
- BOUSSAGEON Rémi
- BRASSEUR Patrick
- BRUN STRANG Catherine
- BRUNOT Alain
- BRUNSTEIN David
- CAZENEUVE Béatrice
- DIVINE Marine
- DUFOUR Patrick
- GIRERD Nicolas
- **GUEYFFIER François**
- LAIGLE Valérie
- **LE JEUNNE Claire**
- LIARD François
- MARSOT Amélie
- MONTASTRUC Jean-Louis
- **PIEDBOIS Pascal**
- TRINH DUC Albert
- VICAUT Eric

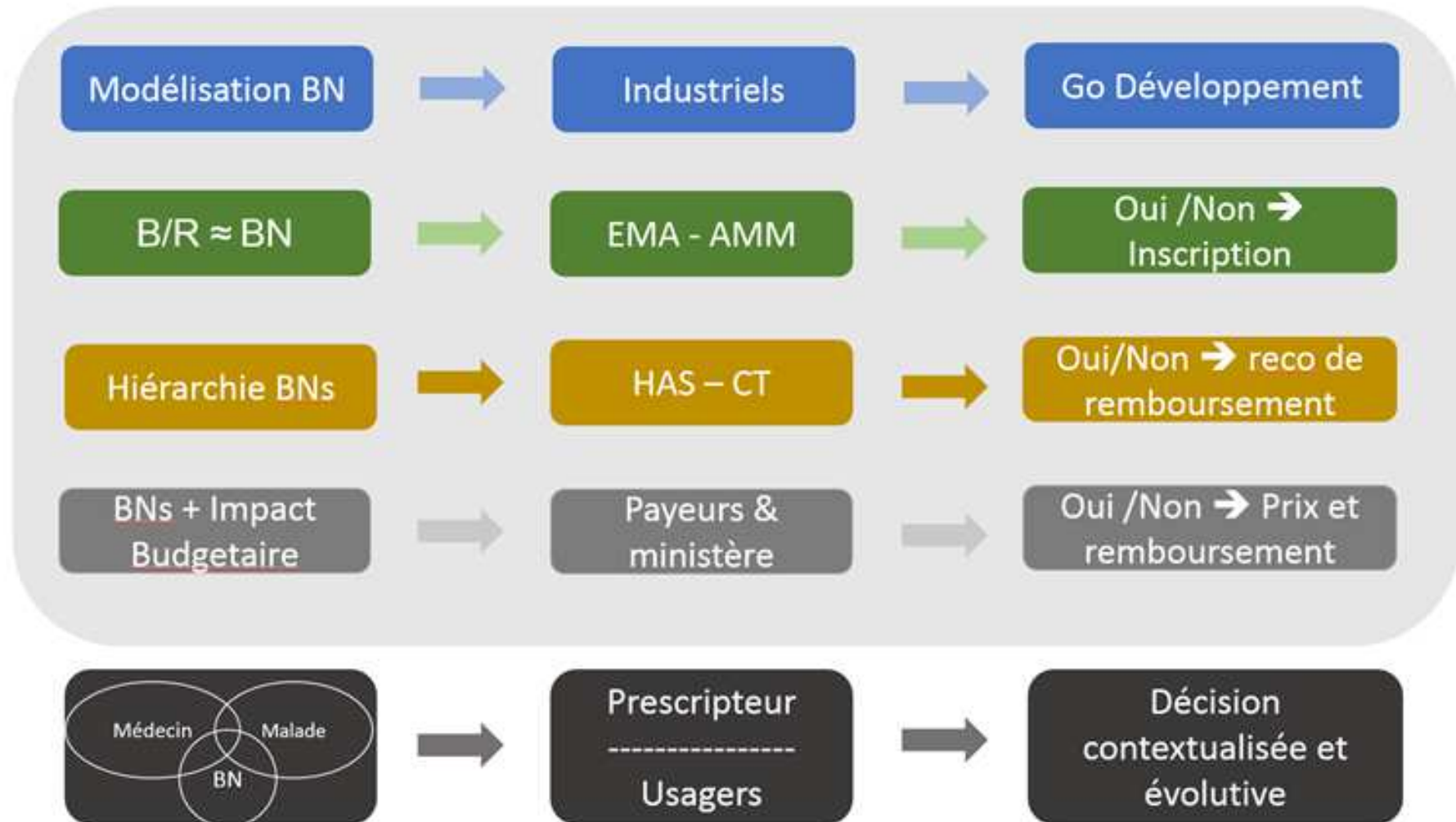
# *Agenda*

- Remarques liminaires
- Décideurs concernés et types de décision
- Populations concernées
- Estimation du bénéfice net
  - Echelle
  - Méthodes de calcul
  - Réévaluation permanente
  - Pondération
- Typologie
- Propositions/Recommandations

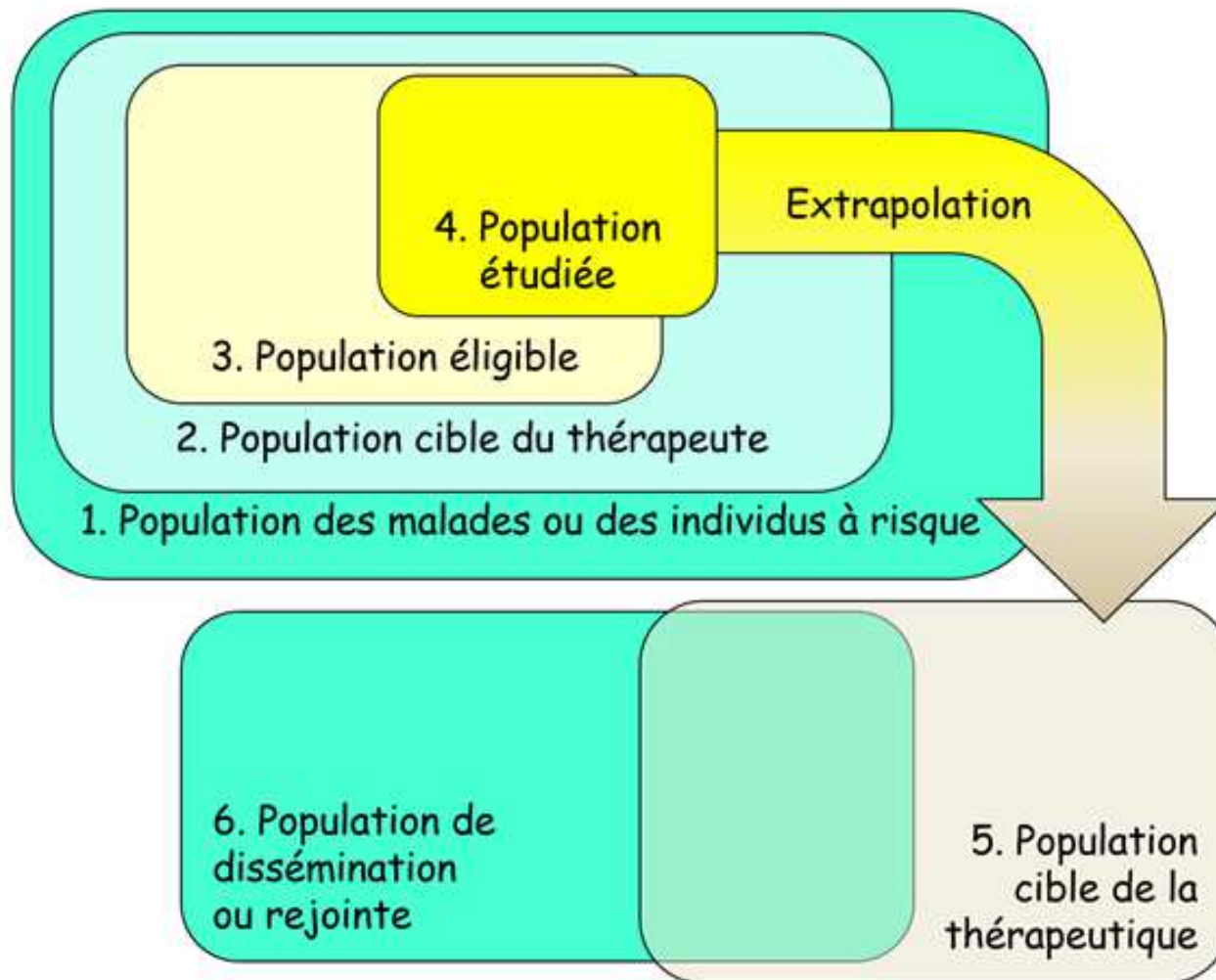
## Remarques liminaires

- **Définition** : Le Bénéfice Clinique Net (BCN ou BN) est une estimation synthétique et quantitative des bénéfices et des risques médicamenteux sur une échelle absolue
- **5 conditions** doivent être pré-spécifiées:
  - nature du médicament
  - situation clinique
  - critères d'estimation des bénéfices et des risques
  - horizon de temps adopté pour l'estimation
  - contexte d'utilisation du bénéfice net, individuel ou populationnel.
- S'inscrit dans la dynamique de l'**Evidence Based Medicine**
- Ont été **exclus** du champ de réflexion de la TR:
  - Critères intermédiaires (SEP)
  - Considération médico-économiques

## *Décideurs concernés, et types de décision*



# Populations concernées



**La population cible est constituée des individus ressemblant à la population étudiée et pour lesquels est attendu un BN favorable; la population de dissémination ou rejointe est celle exposée à la thérapeutique**

## *Estimation du BN : quelle échelle?*

- **Echelle multiplicative**

- rapport bénéfices-risques
- AMM (« le bénéfice surpasse le risque au regard de la sévérité de la pathologie »)
- Peu explicatif...

- **Echelle additive**

- $BN = BM - RM$
- Autres formulations faisant appel à NNT, NNH, mais nécessitant de donner un poids aux événements à prévenir et à éviter (notion d'utilité)

# *Prospect*

- Groupe de travail européen
- Propose une exégèse des techniques disponibles et une méthode générale de raisonnement
- Techniques mises en œuvre par le NICE
- Mais...
  - Aucune méthode universellement applicable
  - Problème des pondérations
  - Nécessité de distinguer des grandes catégories de critères



## *Méthode simple en 5 étapes pour éléments factuels*

1. Choix des critères de bénéfice (CB) et de risque (CRM)
2. Calcul des probabilités de bénéfice et de risque
3. Calcul des risques relatifs (RR) pour CB et CRM
4. Calcul du bénéfice par  $B=Rt-(CB)\times(1-RR[CB])$  et du risque par  $RM=Rt-(CRM)\times(1-RR(CRM))$
5. Calcul du BN par  $BN=B-RM$

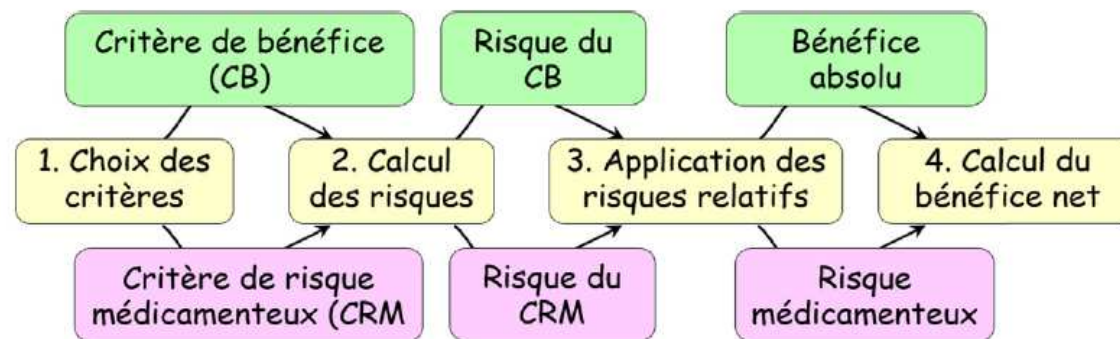


Figure 3. Les étapes de calcul du bénéfice net selon Pocock.

Rt- est la différence des risque sans traitement

## *Prise en compte de la dimension temporelle – exemple du TWiST en cancérologie*

- *TWiST= time without symptoms of toxicity*
- *Q-Twist = quality adjusted survival relative to TWiST*
- Mais...
  - Peu de succès après émergence années 80
  - Complexe
  - Recul nécessaire (+++) car les toxicités peuvent être tardives
  - Application à l'individu?

**Nécessité de contextualiser : l'estimation d'un BN n'est pas une caractéristique intrinsèque à un médicament, mais varie en fonction des caractéristiques des malades**

## *Réévaluation permanente*

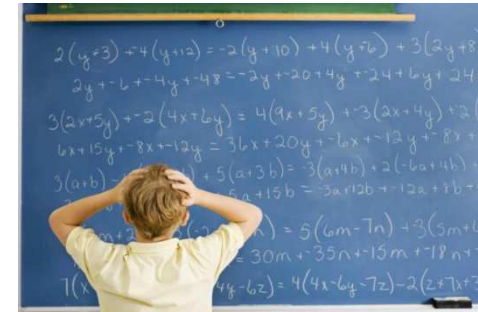
- Amélioration des connaissances
- Apparition de toxicités à long terme modifiant l'appréciation du risque
- Chez un malade donné, rencontre (ou pas!) de toxicités modifiant le poids de certains risques, dans un sens (ou dans l'autre!)
- Formation des malades à la bonne gestion des médicaments

## *Un peu de pondération...*



- Toute pondération garde une part de subjectivité, même définie a priori
- Malade = meilleur juge (?)
- Exemple d'approche :
  - donner aux accidents leur poids en fonction du nombre d'années de vie que les malades sont prêt à perdre pour revenir en bonne santé
  - prendre en compte la distribution des poids (et non leur moyenne) au sein d'une approche bayésienne

# Limites du calcul (1/2)



- **Fiabilité du risque relatif**

- L'analyse en ITT (*gold standard*) intègre les aléas de l'exposition thérapeutique après randomisation (→ sous-estimation de l'effet bénéfique chez les malades parfaitement observants?)
- Intérêt de synthèses méta-analytiques (vraies)

- **Globalité et hétérogénéité des bénéfices et des risques**

- **Précision du risque relatif**

- D'autant plus pertinente (et intéressante) qu'essais puissants (MA)
- Exemple : le bénéfice relatif de l'aspirine sur le risque d'IdM est en moyenne de 18% avec un IC95% allant de 10 à 25%

## Limites du calcul (2/2)



- **Existence de marqueurs prédictifs**
  - Si un déterminant de l'intensité de l'effet (facteur prédictif) est mis en évidence, le calcul doit être modifié pour un groupe de malades ainsi identifiés
- **Maniement intellectuel du « risque »**
  - Un malade « à haut risque » correspond souvent à une probabilité de survenue d'un événement inférieure à 50%, et une « forte probabilité de bénéfice » correspond souvent à un bénéfice inférieur à 10% dans la pratique
- **Imprécision du risque sans traitement**
  - Certaines caractéristiques sont rarement prises en compte dans l'établissement du risque sans traitement (ex: indicateurs socioprofessionnels, facteurs géographiques...)

## Au-delà des calculs



- **Remise en cause du réflexe médicament**

- Une présentation détaillée et quantifiée de l'information laisse plus de place à la décision (à assumer)
- Formation des acteurs à l'incertitude pour une décision éclairée et partagée
- La fréquente modestie des bénéfices et l'incertitude à l'échelle individuelle doivent nourrir la réflexion sur le « réflexe médicament »

- **Participation du malade**

- Mouvement de « démocratie sanitaire »
- Modèle « délibératif » avec décision médicale partagée
- Mais...
  - Les malades surestiment souvent les bénéfices et sous-estiment les risques
  - Les médecins ne sont pas très à l'aise avec la quantification des bénéfices et des risques

# Typologie

**Tableau 3** Équilibre ou déséquilibre entre bénéfices et risques médicamenteux selon leur niveau de preuve et de gravité respectifs.

Pour un médicament dans une indication donnée	Bénéfice majeur attendu (gravité de la pathologie, démonstration d'efficacité de morbi-mortalité)	Bénéfice(s) mineur(s) (traitements symptomatiques ou bénéfice sur critères intermédiaires)
Risque majeur (gravité ou prévalence) prédominant	Herceptin® dans le cancer du sein HER2+ Insuline dans le DT1 Anticoagulants oraux dans la prévention de l'AVC en cas de FA Natalizumab et LEMP	Olmesartan et hypertension artérielle Sulfamides hypoglycémiant dans le diabète de type 2 Neuroleptiques et troubles du sommeil
Risque(s) mineur(s) (gravité ou prévalence) acceptables (patient)	Morphine et métastases osseuses Prednisone dans l'artérite à cellules géantes Glivec® et leucémie myéloïde chronique	Alphabloquants et hypertrophie bénigne de prostate Bosentan et hypertension artérielle pulmonaire

AVC : accident vasculaire cérébral ; FA : fibrillation auriculaire ; DT1 : diabète de type 1 ; LEMP : leuco-encéphalopathie multifocale progressive.



## *Propositions/Recommandations*

- **Formation des praticiens** à la gestion de l'incertitude et aux bases techniques de l'estimation du BN
- **Initiation de la population** à la gestion de l'incertitude et information sur le BN
- **Formation des décideurs** de santé publique
- Investissement dans la **recherche sur le transfert d'information**
  - des préférences du malade vers le médecin
  - des informations du médecin vers le malade
- L'utilisation du BN comme support à la décision individuelle nécessite l'**accès à un système complet d'informations** nécessaires
- Utilisation de critères de substitution réservée aux **situations orphelines**, et encadrée par un plan de gestion de risques