

Les comparateurs (médicamenteux et non médicamenteux) pour l'autorisation de mise sur le marché, pour la santé publique, pour les payeurs et au niveau européen

Driss Berdai¹, Jean-Michel Hotton², Philippe Lechat³ et les participants à la Table Ronde n°1 de Giens XXV*

1 CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

2 Pfizer, Paris, France

3 Afssaps, Saint-Denis, France

Texte reçu le 29 mars 2010 ; accepté le 8 juin 2010

Mots clés :

essai clinique ;
groupe contrôle ;
comparateur ;
bénéfice clinique ;
assurance maladie ;
recommandation

Résumé – La comparaison est un fondement de l'évaluation du médicament. Se pose dès lors le problème du choix du comparateur de tout nouveau traitement, ce d'autant plus qu'existent de larges disparités des pratiques médicales et des conditions d'utilisation des comparateurs, en fonction des aires géographiques et de leur évolution dans le temps. Le choix du ou des comparateurs doit répondre aux attentes parfois différentes des autorités d'enregistrement puis de prise en charge assurantielle. Le comparateur universel permettant de répondre à toutes les questions d'évaluation clinique n'existe pas. Le placebo lorsqu'il est utilisable reste une référence pour le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) mais n'exclut pas l'utilisation du médicament de référence disponible sur le marché et prescrit dans des conditions d'efficacité optimales. Le traitement de référence est parfois de choix difficile dû à l'absence de recommandation thérapeutique validée ou lorsque ces recommandations sont différentes selon les territoires. Un étoffement et une harmonisation internationale des référentiels de prescription (de bon usage) renforceront la robustesse et l'efficacité des efforts de recherche clinique quant à la pertinence de l'exercice de comparaison aux traitements de référence. Ce principe est tout aussi applicable à l'utilisation d'un comparateur non médicamenteux lorsqu'il est reconnu comme le comparateur de référence dans la prise en charge de la pathologie en question. Dans la mesure du possible, la recherche de consensus doit de la même façon viser à définir dans les recommandations de développement clinique des seuils de significativité de quantité d'effet. L'optimisation des informations mises à disposition suite à essais cliniques pourra en outre être aidée par le développement de l'usage de méthodologies permettant lors d'une étude de non infériorité sur le critère principal d'évaluer une supériorité sur des critères secondaires. Enfin, le développement des consultations précoces de la Haute Autorité de Santé contribuerait à mieux adapter les essais cliniques de phase III aux questions relatives à l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu.

1. Introduction

L'exercice de comparaison est à la base de la méthode d'évaluation scientifique en médecine, notamment dans le cadre des essais thérapeutiques contrôlés.^[1]

Cette démarche expérimentale est toutefois rendue difficile par la diversité des comparateurs médicamenteux et non médi-

camenteux applicables à des situations cliniques similaires. Pourtant, cette méthode est essentielle afin d'apporter, lors du développement clinique des médicaments, des réponses pertinentes aux questions de prise en charge optimale des patients traités. Au-delà, les informations fournies par les essais cliniques doivent permettre de constituer les dossiers d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM),^[2] de répondre aux questions relatives à leur prise en charge par la collectivité et lors de la fixation de leur prix,^[3,4]

* Pour la liste des participants, voir en fin d'article.

ces étapes réglementaires étant incontournables avant la mise à disposition des médicaments à une majorité des patients pouvant en bénéficier.^[5]

2. Les contraintes identifiées

2.1. L'absence de consensus sur la méthode de prise en charge optimale des patients et des pathologies visées (exemple : absence de consensus de pratique médicale)

Le progrès thérapeutique repose en particulier sur les données mises à disposition suite à plusieurs milliers d'essais cliniques nouveaux initiés chaque année.^[6] Au-delà des limites à extrapoler les résultats observés en situation expérimentale à la vie réelle,^[7] une autre difficulté posée aux cliniciens consiste à traduire ces résultats en données opérationnelles applicables au quotidien.^[8,9] Cette difficulté est tempérée par le produit de l'évaluation des médicaments par les autorités compétentes. Ces dernières valident et mettent à disposition des documents opposables présentant une réelle valeur pratique (exemple : résumés des caractéristiques des produits ou RCP, avis et synthèses d'avis de la Commission de la Transparence, fiches d'information thérapeutique, etc.). Cet effort considérable d'évaluation systématique et de codification des usages a permis un important progrès au fil du temps dans l'harmonisation des pratiques.

Cependant, les pratiques professionnelles restent variables pour des conditions médicales similaires. Ces différences peuvent en particulier être expliquées par l'absence de recommandations valides de pratique médicale (référentiel de bon usage) ou par des recommandations divergentes entre pays ou entre institutions. Or, des pratiques cliniques validées et mises à jour régulièrement seraient des plus pertinentes à considérer lorsqu'il s'agit de choisir un groupe de comparaison lors d'un essai clinique d'un nouveau médicament.^[10,11] On comprend alors mieux l'importance du développement de référentiels de pratique clinique harmonisés au niveau international ou Européen au minimum afin d'optimiser les essais cliniques pivots.

2.2. La variabilité géographique des pratiques médicales de référence

Un important effort d'harmonisation internationale est mené depuis de nombreuses années dans le domaine de l'évaluation des médicaments,^[12] que ce soit par la mise à disposition de recommandations de développement clinique [à l'échelle européenne au travers de l'*European Medicines Agency* (EMA) et du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), ou internationale au travers du processus *International Conference on Harmonisation* (ICH)] mais aussi par la mutualisation des moyens

d'évaluation des dossiers d'AMM aboutissant notamment à une homogénéité croissante des résumés des caractéristiques des produits au sein de l'Union Européenne. Cependant, seuls les médicaments les plus récents ont fait l'objet de telles procédures. En outre, en pratique clinique, les recommandations de développement clinique ainsi que les recommandations de prise en charge thérapeutique sont établies par pathologies et non par spécialités pharmaceutiques particulières. Il en résulte une disparité toujours excessive d'usages cliniques des médicaments selon les territoires, sans pour autant pouvoir être expliquée par des raisons médicalement valides (exemple : profils génétiques différents nécessitant un mode d'administration adapté). Au-delà, certains référentiels recommandent même des pratiques thérapeutiques différentes selon les territoires bien que les pathologies visées soient d'expression clinique similaire (exemple : asthme).

2.3. Les variations de conditions d'utilisation des traitements de référence selon les territoires (formulations, posologies...)

Au-delà des considérations développées dans le paragraphe précédent, le choix d'un comparateur unique lors d'un essai clinique pivot de phase III peut être compliqué par des modes d'utilisation différents d'un même principe actif selon les territoires considérés tels que : formes pharmaceutiques (solution, forme solide retard, etc.), posologies, chronologies des prises ou voies d'administration. Ceci est notamment le cas de comparateurs dont les AMM ont pu être différentes d'un pays à l'autre au sein de l'Union Européenne avant application de la procédure centralisée.

2.4. L'évolution des pratiques dans le temps (exemple du médicament de référence dont l'AMM est octroyée sur la période de développement clinique d'un médicament visant la même indication)

Dans les domaines à forte activité de recherche clinique, le rythme d'innovation peut être tel que la référence thérapeutique peut changer sur la période de temps d'un développement clinique. De la sorte, un comparateur valide au moment de l'élaboration d'un protocole peut devenir obsolète lors de la soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché ou, *a fortiori*, lors de la demande de prise en charge par les organismes d'assurance maladie.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2579255>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2579255>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)