

Qu'apporte un médicament au service rendu par un médecin à un patient ?

Quelques questions à poser pour mieux se repérer

DMG - Lyon – 7 mars 2019

Philippe Schilliger – membre de la Rédaction de Prescrire

Absence de liens d'intérêts (Art. L4113-13 du CSP)



Prescrire

Qu'apporte un médicament ?

Évaluer l'intérêt d'un médicament en matière de soins consiste à considérer les progrès qu'il apporte aux patients :

- En termes **d'efficacité**
- En termes de **profil d'effets indésirables**
- En termes de **praticité**
- Par rapport aux autres options disponibles : traitements médicamenteux, absence de traitement sous surveillance attentive, etc.

Une démarche méthodique

- Qui consiste à **se documenter solidement**
- Afin de chercher les réponses, ou éléments de réponses, à une **série de questions** qui aident à garder le cap de l'intérêt d'un médicament pour les patients

Se documenter solidement

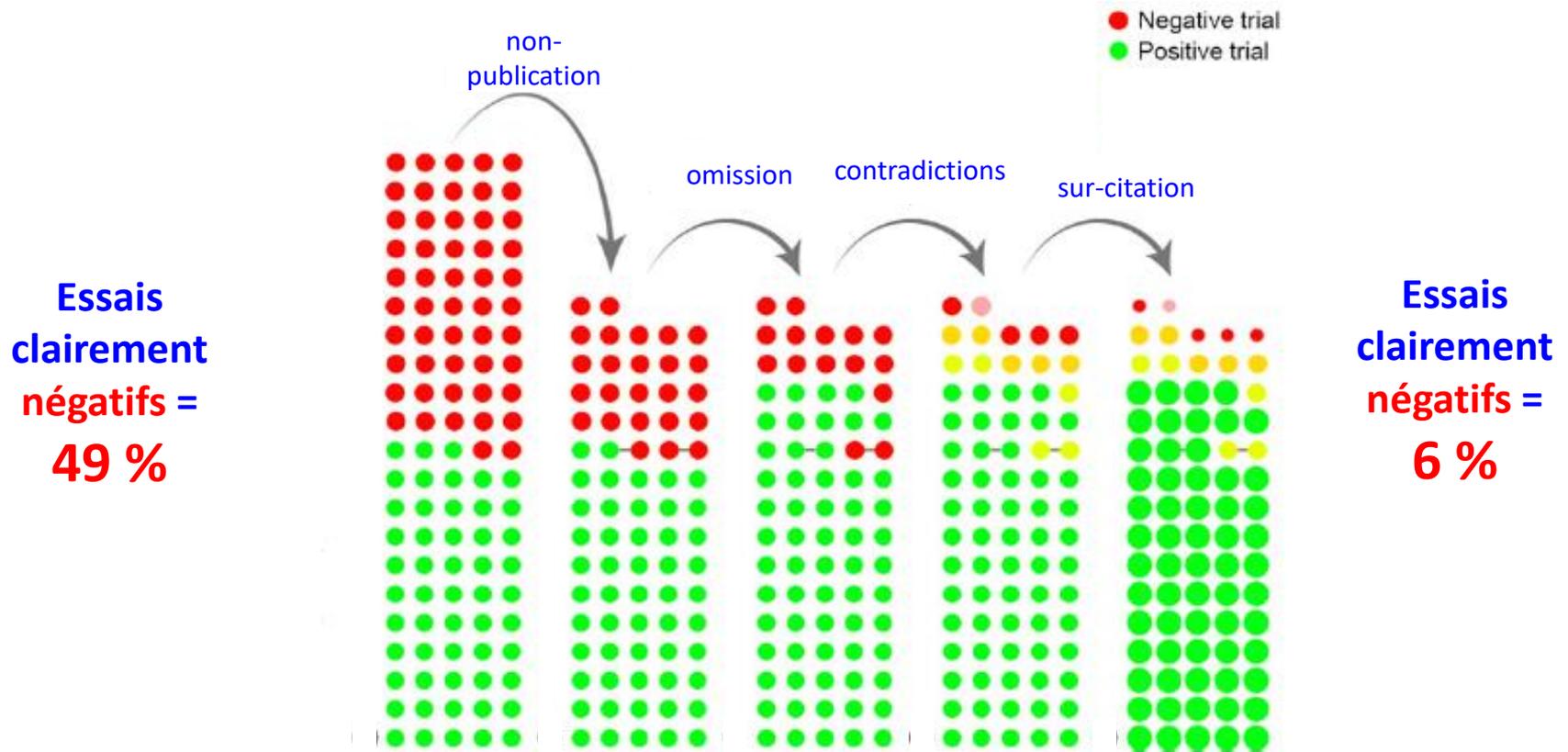
- **Objectif** : rassembler les **données utiles** pour évaluer l'intérêt d'un médicament
- Des éléments de pharmacologie et surtout des données **cliniques**
- Auprès de **multiples sources**
- Afin de tenir compte des divers biais et influences, notamment les **biais de publication**

Biais de publication : l'exemple des antidépresseurs

- De 1987 à 2016 : 105 essais comparatifs versus placebo présentés à l'Agence américaine du médicament (FDA) avant mise sur le marché
- **53** essais "**positifs**" en faveur du médicament et **52** essais "**négatifs**" soit 49 %
- Les auteurs de l'étude ont ensuite recherché la publication des résultats dans les revues médicales

de Vries YA et coll. "The cumulative effect of reporting and citation biases on the apparent efficacy of treatments: the case of depression" *Psychological Medicine* 2018 ; 48, 2453–2455. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001873>

Biais de publication : l'exemple des antidépresseurs



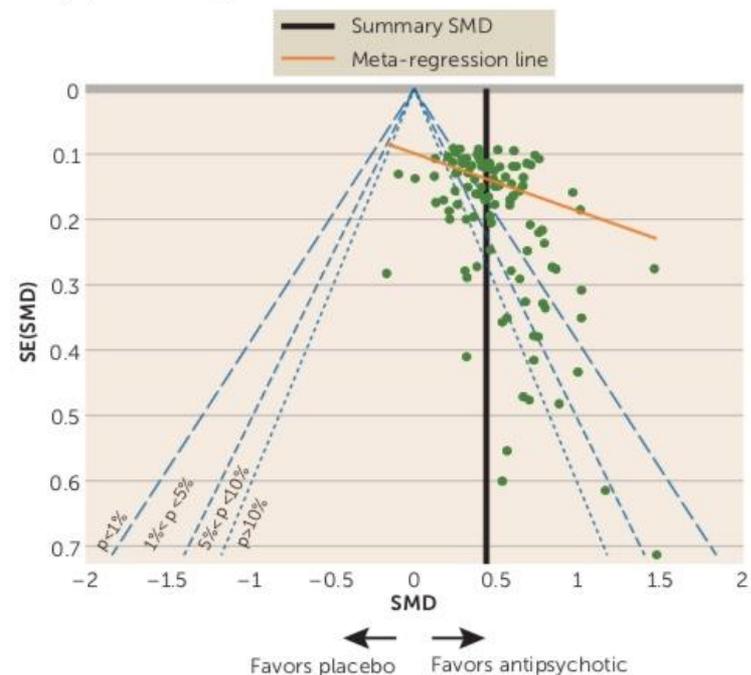
de Vries YA et coll. "The cumulative effect of reporting and citation biases on the apparent efficacy of treatments: the case of depression" *Psychological Medicine* 2018 ; 48, 2453–2455. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001873>

Biais de publication : dans les méta-analyses

L'exemple d'une méta-analyse de 167 essais comparatifs randomisés neuroleptiques versus placebo chez environ 28 000 patients au total

Les résultats publiés des essais ne sont pas répartis de façon symétrique par rapport à la moyenne calculée. Ceux éloignés de la moyenne sont beaucoup plus nombreux parmi les résultats supérieurs à la moyenne. Autrement dit, les résultats sont d'autant plus publiés qu'ils sont favorables au médicament

FIGURE 6. Contour-Enhanced Funnel Plot for Correlation Between Probability of Publication and Magnitude of Effect for Antipsychotic Drugs^a



^aSE=standard error; SMD=standardized mean difference.

Leucht S et coll. "Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors" *Ann J Psychiatry* 2017 ; 174 (10) : 927-942 + supplément : 112 pages.

En bref : Penser à ce que l'on ne voit pas !

- Quand on examine seulement les données publiées dans les revues médicales, **on manque une part importante de la réalité**, et on **surestime l'efficacité des médicaments**
- Une "nouvelle" étude doit être examinée en tenant compte de celles déjà disponibles
- Même chose pour les **méta-analyses**

Se donner les moyens de se documenter solidement

DOCUMENTATION PRESCRIRE :

- une dizaine de personnes expérimentées et spécialisées
- Plus de 500 000 euros par an
- Abonnements à plus de 250 périodiques, bases de données, etc.
- De multiples veilles thématiques
 - Nouveaux médicaments (agences, littérature médicale, firmes, etc.)
 - Nouvelles synthèses méthodiques (Cochrane, etc.)
 - Nouvelles données de pharmacovigilance
 - Femmes enceintes et médicament
 - Etc.

Une recherche "sur mesure" pour chaque synthèse

Extrait du n°424, février 2019
Dupilumab (Dupixent®) et
eczéma atopique chez les
adultes

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé : sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire ; sur la consultation systématique d'un ouvrage de base en pharmacologie clinique (Martindale The complete drug reference) ; sur la consultation systématique des sites internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne pour la dernière fois le 7 décembre 2018.

Nous avons par ailleurs interrogé les bases de données Adis Insight Safety Reports, Embase (1980-semaine 47 de 2018), Medline (1950-19 novembre 2018), NIHR - CRD, Reprotox, The Cochrane Library (CDSR : 2018, issue 11 ; Central : 2018, issue 11) ; et consulté les sites internet des organismes suivants : Cadth, Iqwig, KCE, NICE, NIHR Innovation Observatory, Scottish Consortium, SIGN et Zorginstituut Nederland ; ainsi que ceux des registres d'essais cliniques suivants : ClinicalTrials.gov et Ictrp pour la dernière fois le 20 novembre 2018.

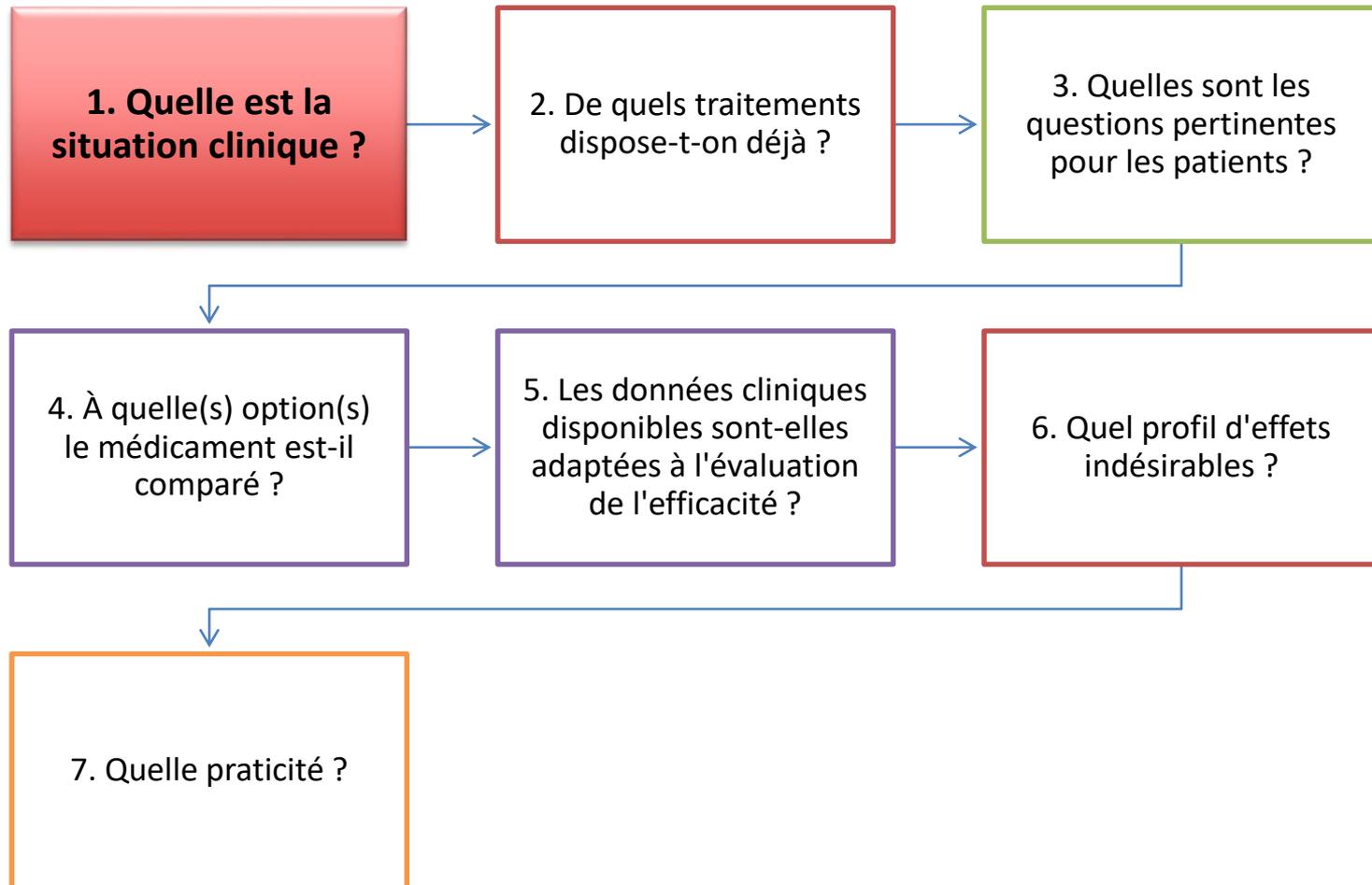


La firme Sanofi Aventis, que nous avons interrogée, n'a pas été en mesure de nous fournir de documentation.

Quelques questions à poser

Quelques questions aident à garder le cap pour déterminer l'intérêt d'un médicament pour les patients

Quelques questions à poser



Quelques questions à poser

1. Quelle est la situation clinique ?

- Quelle est l'**histoire naturelle** de la maladie :
 - Que se passerait-il sans traitement ?
 - **Quel est l'objectif du traitement** : guérir, éviter des complications, raccourcir la durée d'une maladie, l'intensité de symptômes, maintenir la meilleure qualité de vie possible ?
 - C'est une connaissance importante afin de **déterminer les critères cliniques pertinents** pour évaluer les effets utiles aux patients
 - Par exemple, pour un rhume : la diminution de la gêne et de sa durée
 - Par exemple pour une maladie souvent mortelle : la durée de vie et sa qualité

Quelques questions à poser

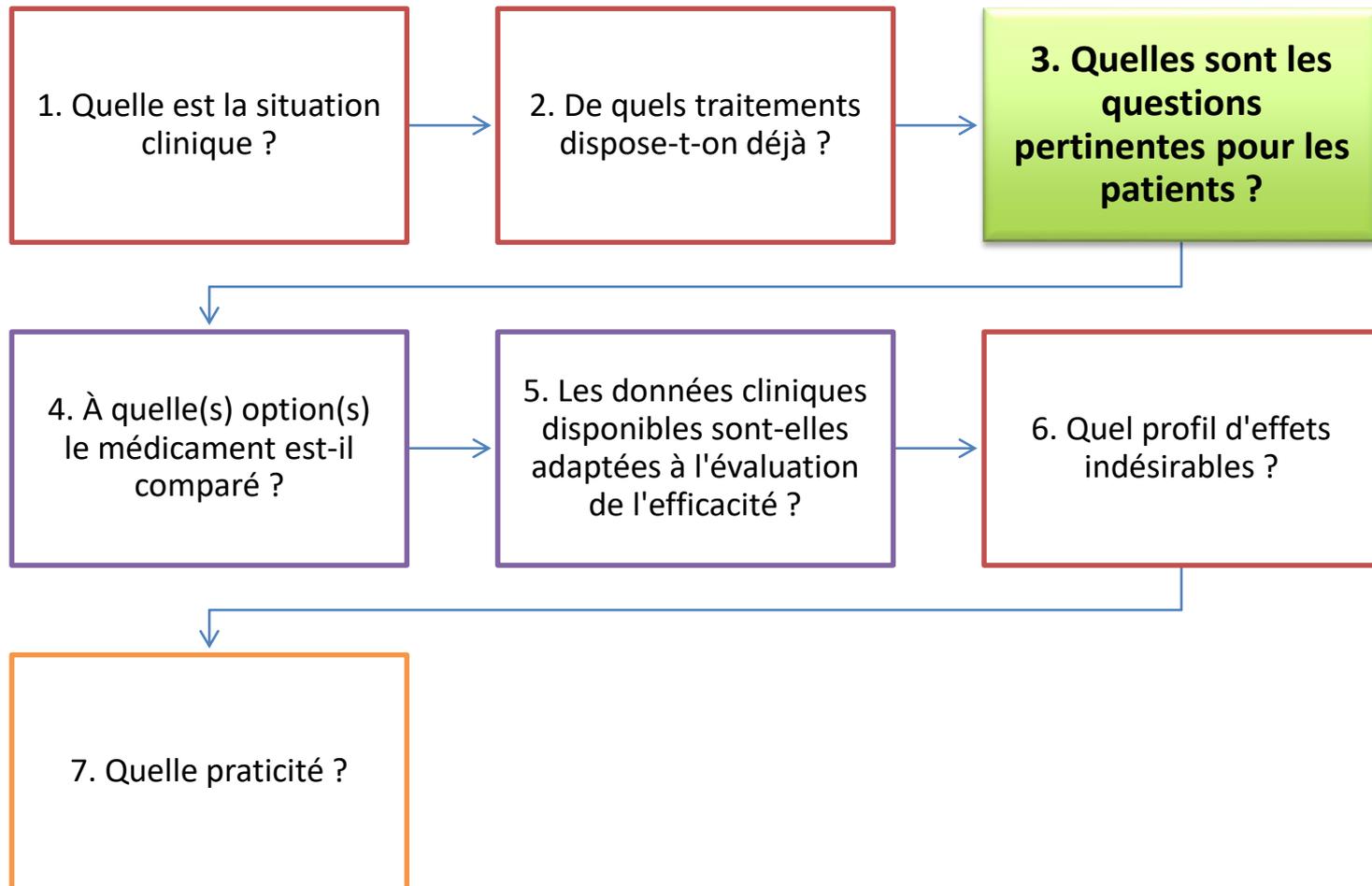


Quelques questions à poser

2. De quels principaux traitements dispose-t-on déjà dans cette situation ?

- Médicamenteux ou autres ?
- Avec quelle balance bénéfices-risques : plutôt favorable ? incertaine ?
- Quelle est l'**option de référence**, c'est-à-dire qui rend le mieux service au patient, quelles sont ses limites ?
- Ceci afin de déterminer à **quoi comparer un médicament à évaluer**

Quelques questions à poser



Quelques questions à poser

3. Quelles sont les questions pertinentes pour les patients ?

UN EXEMPLE : cancers du sein avancés ou métastasés chez des femmes ménopausées

- Pas de traitement curatif
 - traitement de premier choix : hormonothérapie
- Le **ribociclib** (Kisqali°)(1) un antitumoral inhibiteur des protéines kinases CDK 4 et 6, a fait l'objet d'une demande d'AMM européenne en ajout à un inhibiteur de l'aromatase

Quelles sont les questions pertinentes pour les patientes ?

1- Prescrire n°421, octobre 2018, pages 818-820.

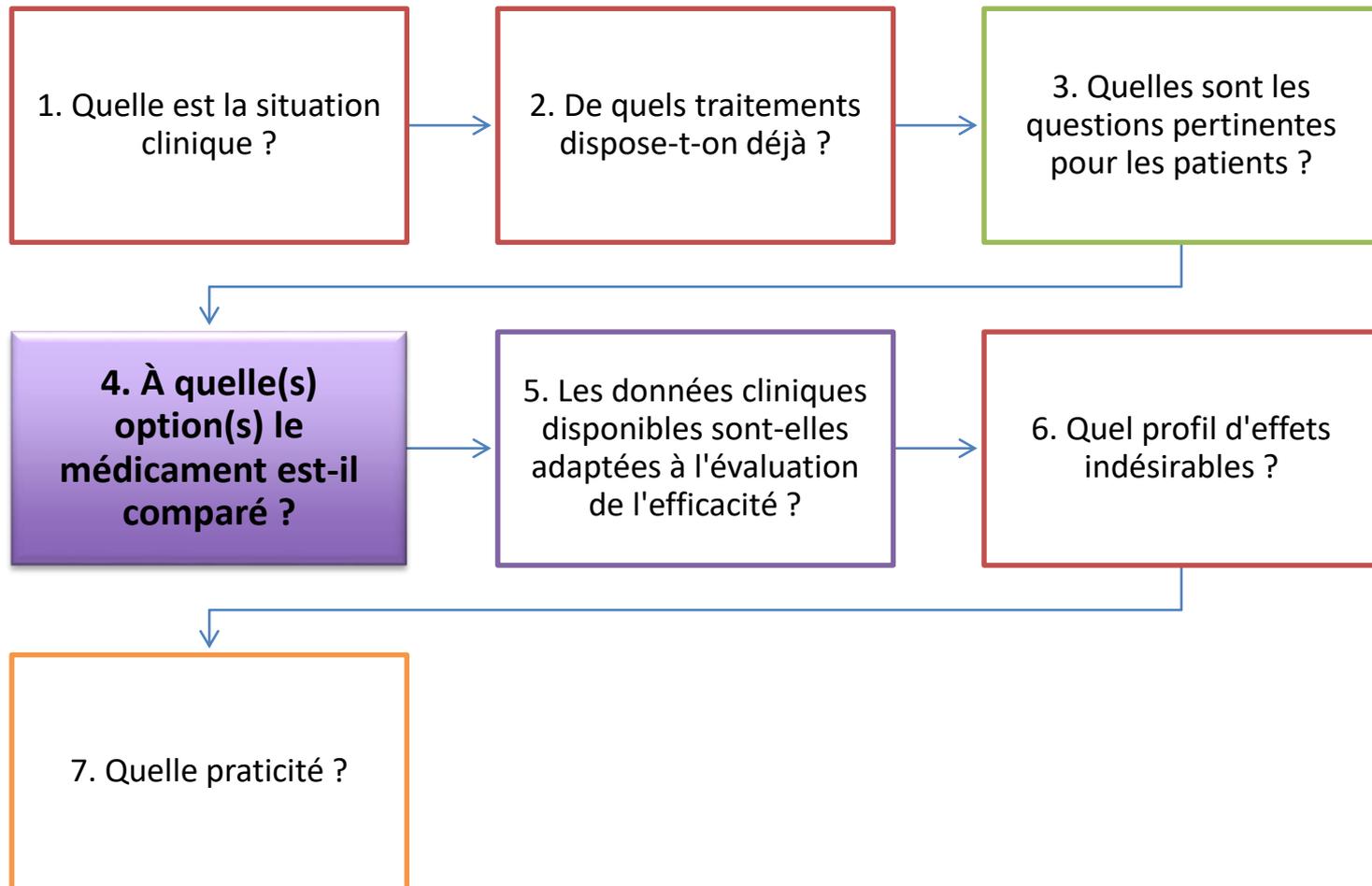
Quelques questions à poser

3. Quelles sont les questions pertinentes pour les patients ?

Dans l'exemple **des cancers du sein avancés ou métastasés**

- Est-ce que ce médicament (le *ribociclib*) augmente la **durée de vie** quand il est ajouté à un inhibiteur de l'aromatase ?
- Avec **quelle qualité de vie** ?
- À quels **effets indésirables** expose-t-il ?

Quelques questions à poser



Quelques questions à poser

4. À quelle(s) option(s) le médicament est-il comparé ?

- **placebo** : ne devrait pas être utilisé quand il existe un traitement éprouvé
 - DÉCLARATION D'HELSINKI : « *les avantages, les risques, les contraintes et l'efficacité d'une nouvelle méthode doivent être évalués **par comparaison avec les meilleures méthodes** diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention en usage* »(1)
- **absence d'intervention** : seulement dans des situations bien particulières
 - Il est exceptionnel qu'un progrès majeur d'efficacité manifeste rende non éthique la mise en œuvre d'un essai comparatif.

1- www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains

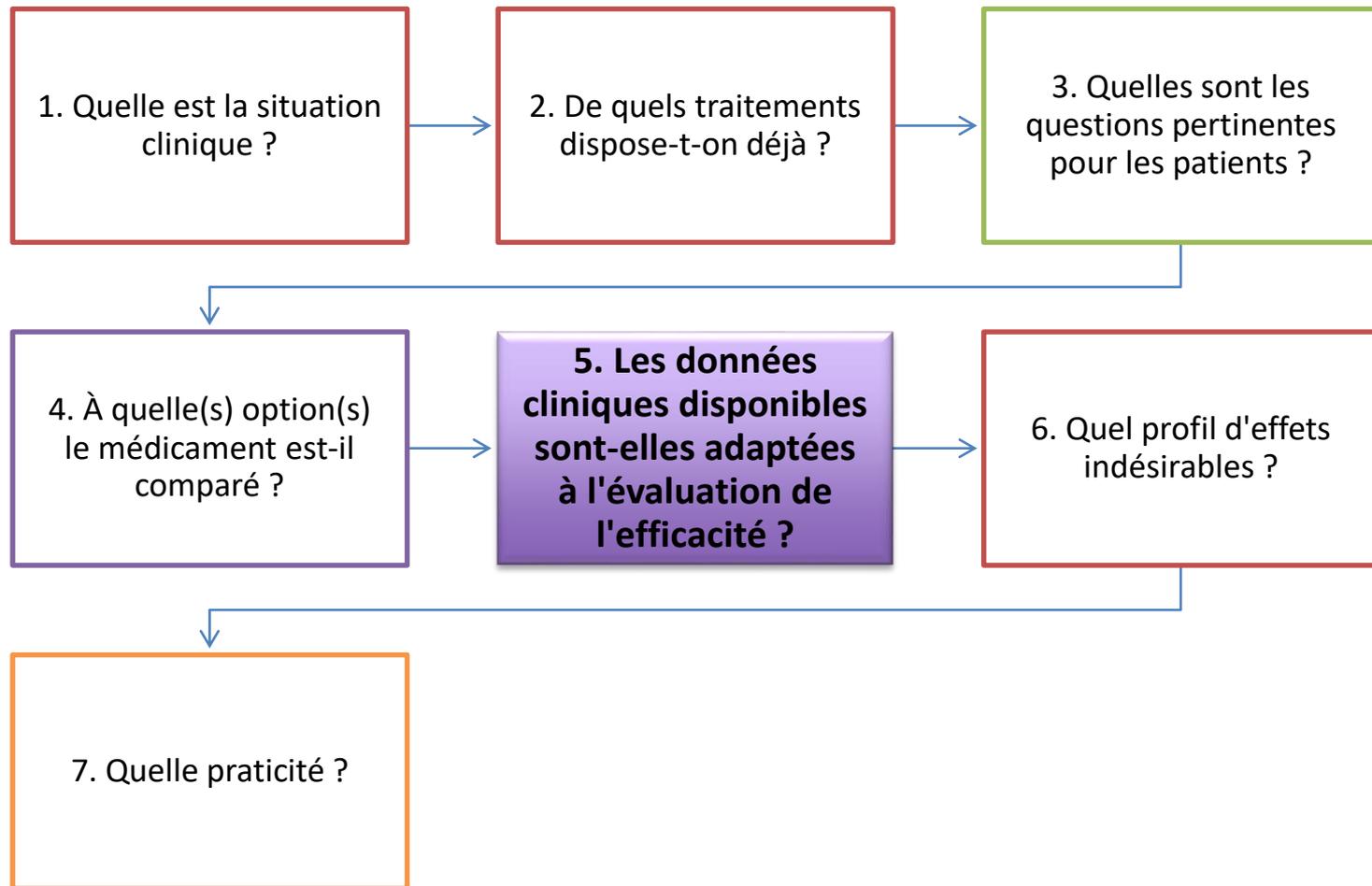
Quelques questions à poser

4. À quelle(s) option(s) le médicament est-il comparé ?

Dans l'exemple du *ribociclib* (Kisqali°)

- Le *ribociclib* ajouté à l'hormonothérapie (*létrozole* – Femara° ou autre) a été comparé à l'hormonothérapie seule (option de premier choix au moment de la comparaison)
- C'est une comparaison

Quelques questions à poser



Quelques questions à poser

5. Les données cliniques disponibles sont-elles adaptées à l'évaluation de l'efficacité ?

5.1. TYPES D'ESSAIS ?

- Essais **comparatifs randomisés en double aveugle : la référence** pour évaluer l'efficacité, avec un haut niveau de **preuve scientifique**
- C'est la meilleure méthode pour éviter l'influence consciente et inconsciente des investigateurs et des patients
- Dans presque tous les cas, il existe des solutions éprouvées pour assurer le maintien du double aveugle

Quelques questions à poser

5. Les données cliniques disponibles sont-elles adaptées à l'évaluation de l'efficacité ?

5.2. CHEZ QUELS PATIENTS ?

- Patients inclus dans les essais = **une partie seulement** des patients à soigner
- Souvent laissés de côté : personnes âgées, enfants, femmes enceintes, etc.

Quelques questions à poser

5. Les données cliniques disponibles sont-elles adaptées à l'évaluation de l'efficacité ?

5.3. CRITÈRES D'ÉVALUATION ?

- **Priorité aux critères cliniques** utiles aux patients
 - Généralement perceptibles par les patients eux-mêmes
- Critères **intermédiaires** (pression artérielle, HbA1c) : prudence
- Critères de **substitution** (CD4+) : prudence
- Critères **combinés** : exposent à une surestimation de l'effet clinique, parfois à décomposer pour analyser l'efficacité

Quelques questions à poser

5. Les données cliniques disponibles sont-elles adaptées à l'évaluation de l'efficacité ?

5.4. AMPLEUR ET PERTINENCE D'UNE DIFFÉRENCE ?

- Relation incertaine entre des **scores sur des échelles** de mesure de symptômes et **la qualité de vie** ressentie par les patients
- Diminution de durée des symptômes "statistiquement significative" mais minime, voire non perceptible
- **Statistiquement significatif ne veut pas dire cliniquement pertinent**

Quelques questions à poser

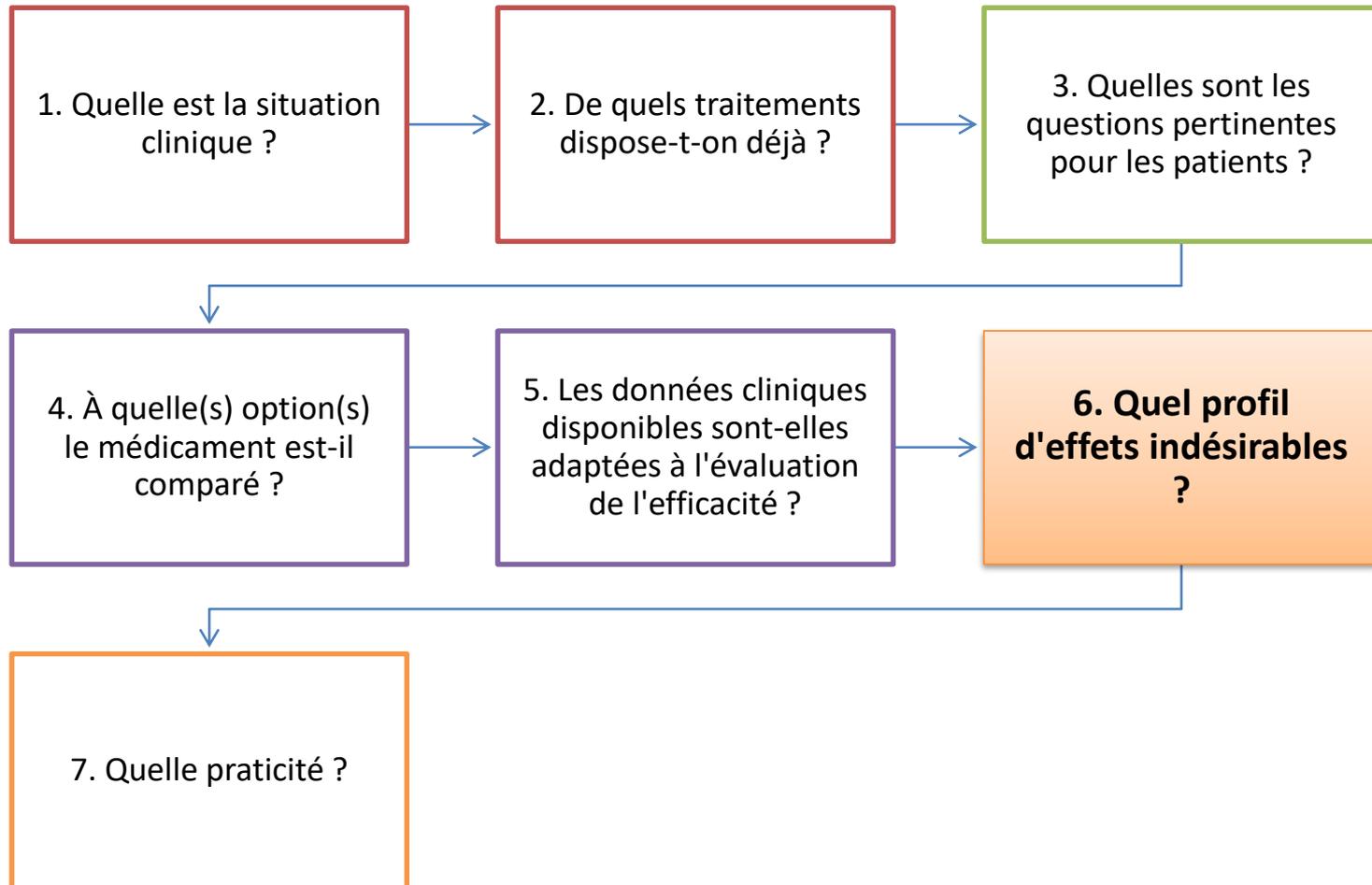
5. Les données cliniques disponibles sont-elles adaptées à l'évaluation de l'efficacité ?

5.5. UN OU PLUSIEURS ESSAIS ?

- un seul essai comparatif : **risque d'une erreur importante dans l'évaluation**. Les résultats de l'essai peuvent être dus :
 - au hasard, à un biais de recrutement insoupçonné, une erreur de recueil de certaines données, une manipulation des données, etc.
- des résultats très incertains, car non confirmés, exposent les patients à des traitements se révélant en fait être une régression thérapeutique.
 - Exemple : *lénalidomide* (Revlimid°) après autogreffe dans le myélome multiple (1)
- Quelques exceptions à cette règle

1- Prescrire n°414, avril 2018, pages 245-247

Quelques questions à poser



Quelques questions à poser

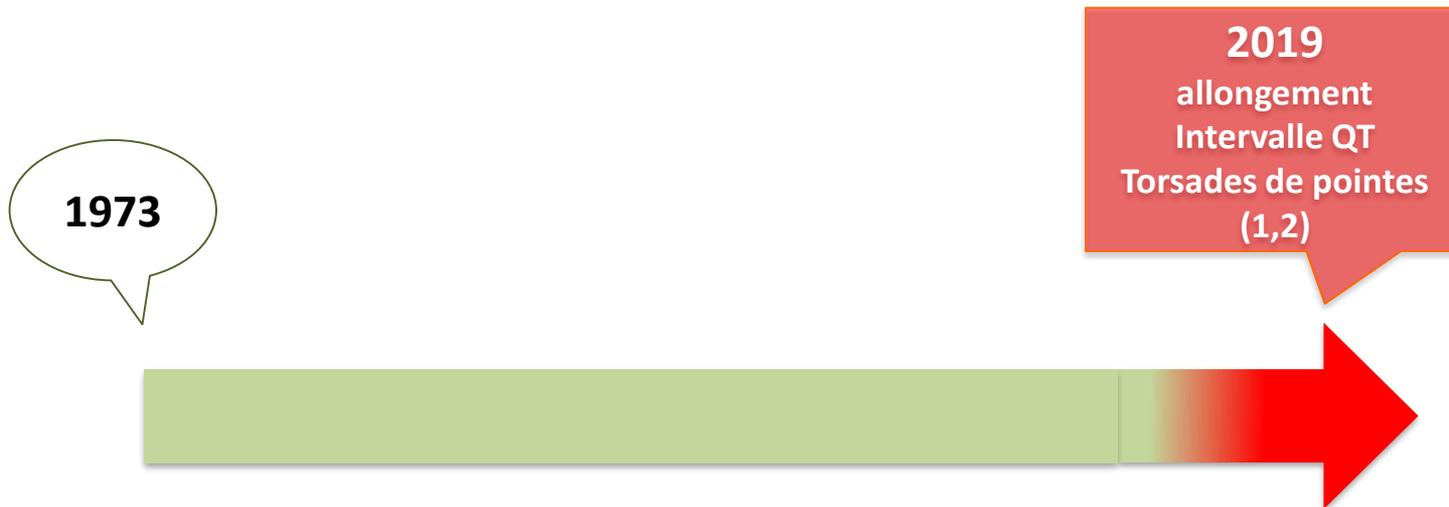
6. Quel profil d'effets indésirables ?

- **Les infos de pharmacovigilance émergent en général lentement**
 - Essais cliniques : souvent peu adaptés à l'étude des effets indésirables
 - nombre et type de patients inclus dans les essais, courte durée, etc.
 - **Quelques observations troublantes** peuvent alerter sur un risque
 - De même avec des études de pharmacoépidémiologie
 - En général, **ce n'est qu'au fil des années**, parfois nombreuses, **sur un grand nombre de patients exposés au médicament en situation réelle de soins, que le profil d'effets indésirables d'un nouveau médicament se précise**
- Pour "d'abord ne pas nuire", il est prudent de considérer que, jusqu'à preuve du contraire, un médicament récent expose, a priori, au moins aux **effets indésirables des médicaments du même groupe pharmacologique**,

Quelques questions à poser

6. Un exemple de temps long : le fenspiride (Pneumorel°)

Utilisé dans la toux et les expectorations des bronchopneumopathies, sans efficacité démontrée



1- ANSM "Décision(s) portant suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité Pneumorel 0,2 pour cent, sirop + Pneumorel 80 mg, comprimé enrobé" 8 février 2019 : 3 pages.

2- www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fenspiride-containing-medicinal-products-article-107i-referral-suspension-fenspiride-medicines-due_en.pdf

Quelques questions à poser



Quelques questions à poser

7. Quelle praticité ?

- Voie d'administration
- Forme pharmaceutique
- Tous les éléments du conditionnement
- Notice, source d'information pour les patients
- Pour **évaluer les diverses manières dont le médicament est susceptible d'être utilisé et manipulé** par les patients concernés et leur entourage (enfants, certains patients âgés, etc.), ainsi que les **risques éventuels** auxquels exposent les divers aspects de sa praticité
- Expérience Prescrire : 7 000 conditionnements examinés depuis 1981 – dont 228 en 2018

En guise de conclusion

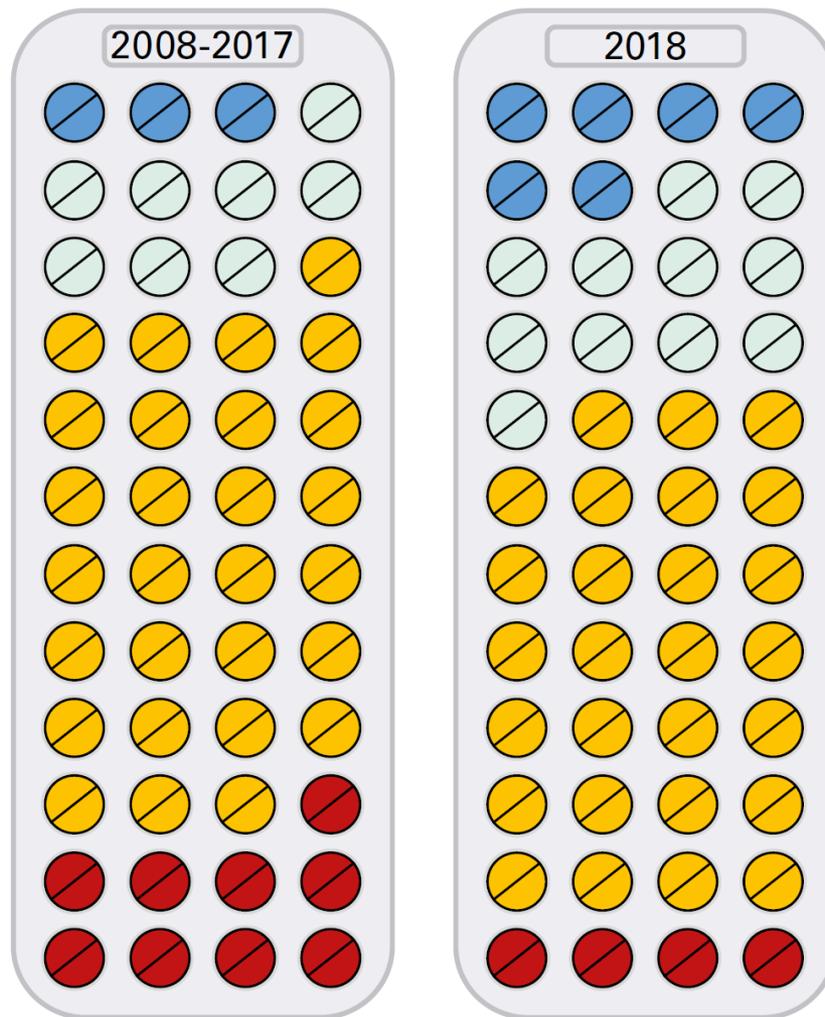
Résultats de cette
évaluation méthodique
?

Un tri fiable des nouveaux
médicaments

En 2018 : 12 progrès
notables et 22 minimes, 54
absences de progrès
démonstré, 8 médicaments
plus dangereux qu'utiles

Extrait du numéro 424, février 2019

Progrès de l'année en comparaison aux 10 années précédentes



● Progrès notable

● Progrès minime

● Pas de progrès démontré

● Plus dangereux qu'utile

En guise de conclusion

C'est à vous !