

Evaluation des médicaments commercialisés : Pharmacoépidémiologie (1)

Pr Agnès Sommet

Université de Toulouse



Santé

1



Plan

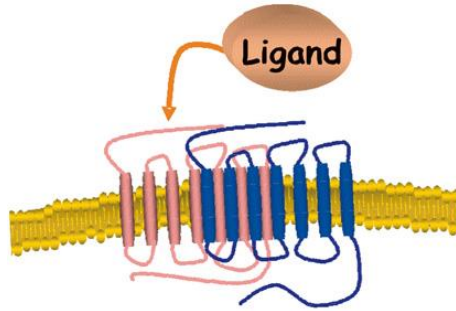
- Introduction
 - Évaluation post AMM des médicaments
 - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
 - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
 - Etudes d'utilisation du médicament
 - Études du risque médicamenteux



Que se passe-t-il après la commercialisation du médicament?

- Médicament à disposition des professionnels de santé et de la population
- Doit être utilisé conformément aux recommandations de l'AMM
- Phase post-AMM : **PHASE 4**
 - Evaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi dans le contexte de la « **vraie vie** » (en opposition avec le contexte expérimental et contrôlé des essais cliniques)
 - Vérification du pari sur le **rapport bénéfice-risque** du médicament à partir des essais cliniques





RECEPTEUR

Pharmacologie

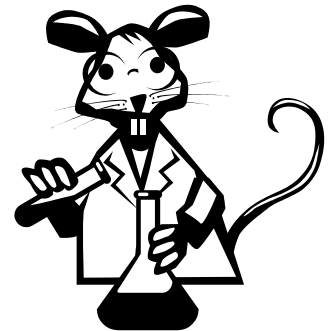


POPULATION

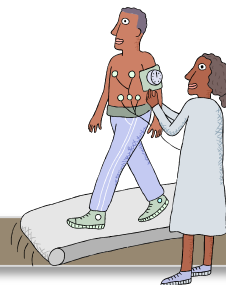
Pharmaco-
épidémiologie

Pharmaco
vigilance

ANIMAL



HOMME



Pourquoi la Pharmacoépidémiologie?

Les 5 « Trop » des essais cliniques

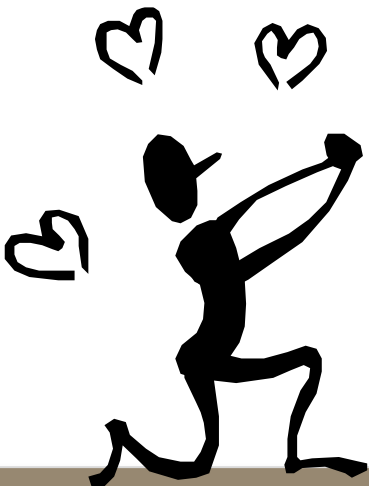
- Ils incluent un **trop petit nombre** de patients
- Ils sont **trop simples** (excluant les patients présentant plusieurs pathologies et recevant plusieurs médicaments)
- Ils concernent **trop souvent des âges médians** (exclusion des enfants et des personnes âgées)
- Ils sont **trop étroits** (indications très précises et bien définies)
- Ils sont **trop brefs** (quelques jours et au mieux quelques mois pour une pathologie chronique)



«A desire to take medicines is, perhaps, the great feature which distinguishes man from other animals.»

Sir William Osler, 1891

La principale caractéristique qui distingue l'homme de l'animal, c'est son goût immodéré pour le médicament



Plan

- Introduction
 - Évaluation post AMM des médicaments
 - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
 - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
 - Etudes d'utilisation du médicament
 - Études du risque médicamenteux



Définitions

- Pharmacoépidémiologie : « évaluation de l'efficacité, du risque et de l'usage des médicaments dans les conditions réelles d'utilisation »
- Application des méthodes et/ou du raisonnement épidémiologiques pour évaluer, généralement sur de grandes populations, l'effet du médicament



Contributions

- Informations complémentaires à celles fournies par les études avant AMM
 - Préciser l'incidence¹ des effets connus (fréquents) indésirables et bénéfiques
 - Évaluer les effets du médicament chez les patients non étudiés dans les essais cliniques
 - Comparer le médicament à d'autres thérapeutiques

¹ Incidence (taux d'incidence) : nombre de nouveaux cas d'un événement survenus dans une population au cours d'une période donnée

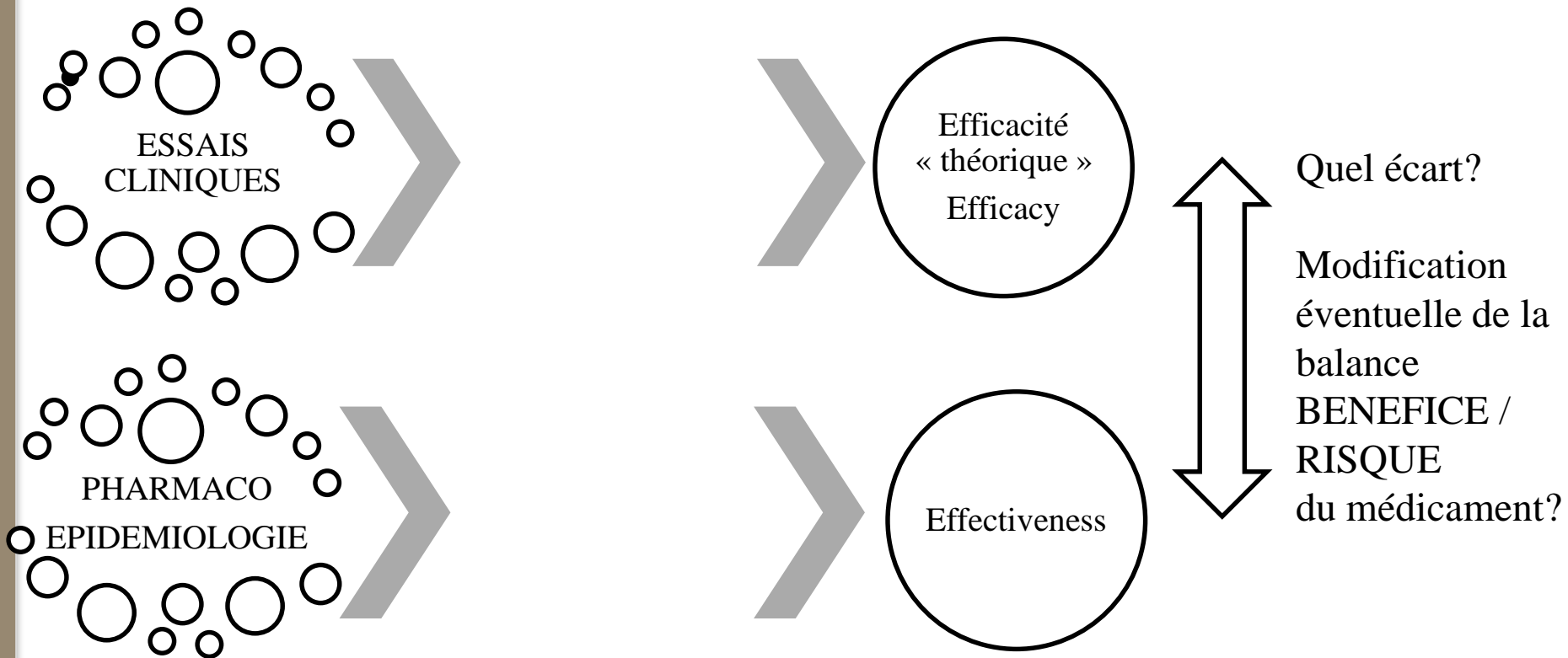


Contributions

- Informations non disponibles dans les études avant AMM
 - Identification des effets indésirables et bénéfiques
 - Rares (de fréquence <1 cas/1000 patients traités)
 - Retardés (survenant après plusieurs mois ou années d'exposition, ou après l'arrêt)
 - Mode d'utilisation (hors indication de l'AMM)



Pharmacoépidémiologie

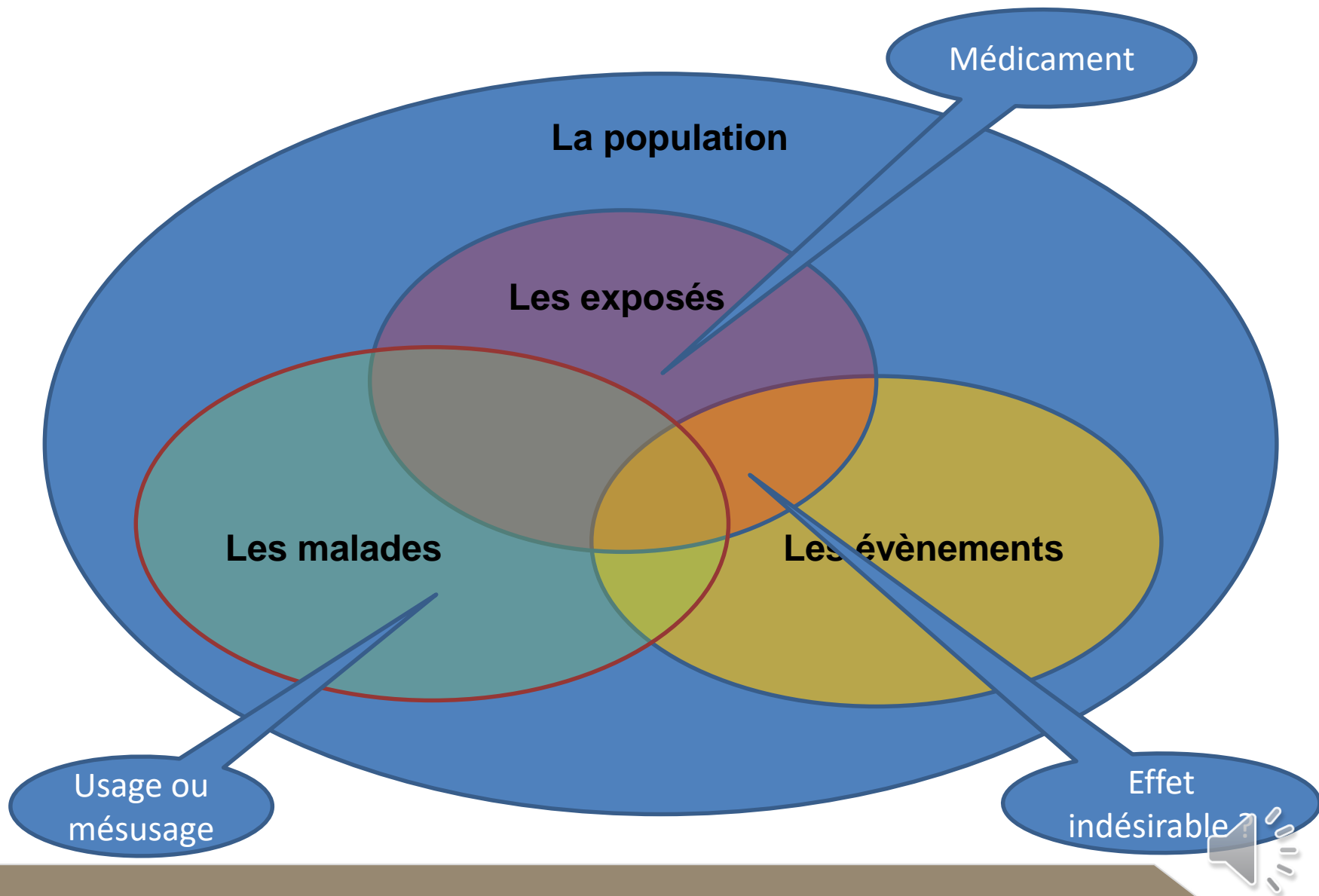


- Population
- Défaut observance
- Comorbidités
- Co-expositions

Population cible : population visée par une intervention de santé publique, en particulier celle susceptible de recevoir un médicament
Cette population ne correspond pas forcément à la population réellement traitée (qui est la **population rejointe**)



Concept de base



Place de la pharmacoépidémiologie dans le développement du médicament

- De plus en plus d'études pharmacoépidémiologiques depuis 2000
- Confirmation (ou non) d'un signal issu de la pharmacovigilance ou de l'addictovigilance
 - Effets liés aux vaccins (hépatite B, grippe,...), médicaments du diabète, médicaments psychoactifs....



Place de la pharmacoépidémiologie dans le développement du médicament

- En France, 2 aspects inclus dans l'enregistrement (AMM) et l'inscription (SMR et ASMR)
 - Études pharmacoépidémiologiques prévues dans les « Plans de gestion des risques » pour mieux évaluer le risque médicamenteux (demandées par l'EMA ou l'ANSM)
 - Études « post-inscription » pharmacoépidémiologiques ou pharmacoéconomiques pour vérifier le bon usage et l'impact sur la santé publique (demandées par la HAS ou le CEPS)



Plan

- Introduction
 - Évaluation post AMM des médicaments
 - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
 - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
 - Etudes d'utilisation du médicament
 - Études du risque médicamenteux



Définition

- Etude d 'Utilisation de Médicament (*Drug Utilization Study*):
 - étude de la commercialisation, de la distribution , de la prescription et de la consommation de médicaments dans une société, et des conséquences médicales, sociales et économiques de cette utilisation (OMS 1977)



Plusieurs approches possibles

- Données de vente de médicaments, niveau national et international
 - Permettant des comparaisons dans le temps et l'espace
- Données de prescription des médecins
 - Facteurs influençant la prescription
 - Respect des recommandations de bon usage
- Données de consommation auprès des patients
 - Respect des recommandations de bon usage
 - Évaluation de l'observance (respect de la prescription)
 - Analyse de l'automédication



Intérêt des études d'utilisation

- Identification de problèmes liés à l'usage de médicaments
 - Sur consommation de médicaments psychotropes en France : médication de la société (Pharmacologie sociale)
 - Programme d'Amélioration de la Prescription chez le sujet âgé
 - Questionnement sur le risque de démence (ou aggravation de la démence)
 - Sous consommation de médicaments dans la prise en charge de la douleur (gradient Nord-Sud dans l'utilisation des médicaments analgésiques morphiniques)
 - A conduit à la mise en place d'un Plan « Douleur » en 1998, avec par exemple la simplification de la prescription des stupéfiants
 - Sur consommation des antibiotiques en France
 - Campagne « les antibiotiques, c'est pas automatique »



Unités de mesure dans les études d'utilisation

- Classification des médicaments selon l'OMS: classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique)
- Pour chaque médicament correspond un code ATC précis avec une dose standard
 - Dose définie journalière DDJ ou DDD (defined daily dose) (proposée par groupe d'experts de l'OMS)
 - Permet de dénombrer le nombre de journées de traitement
 - Peut être rapportée à la population d'une zone géographique pour comparer l'exposition dans la population en fonction du temps et de l'espace
- Très largement utilisé pour les comparaisons internationales ou pour mesurer les évolutions au cours du temps



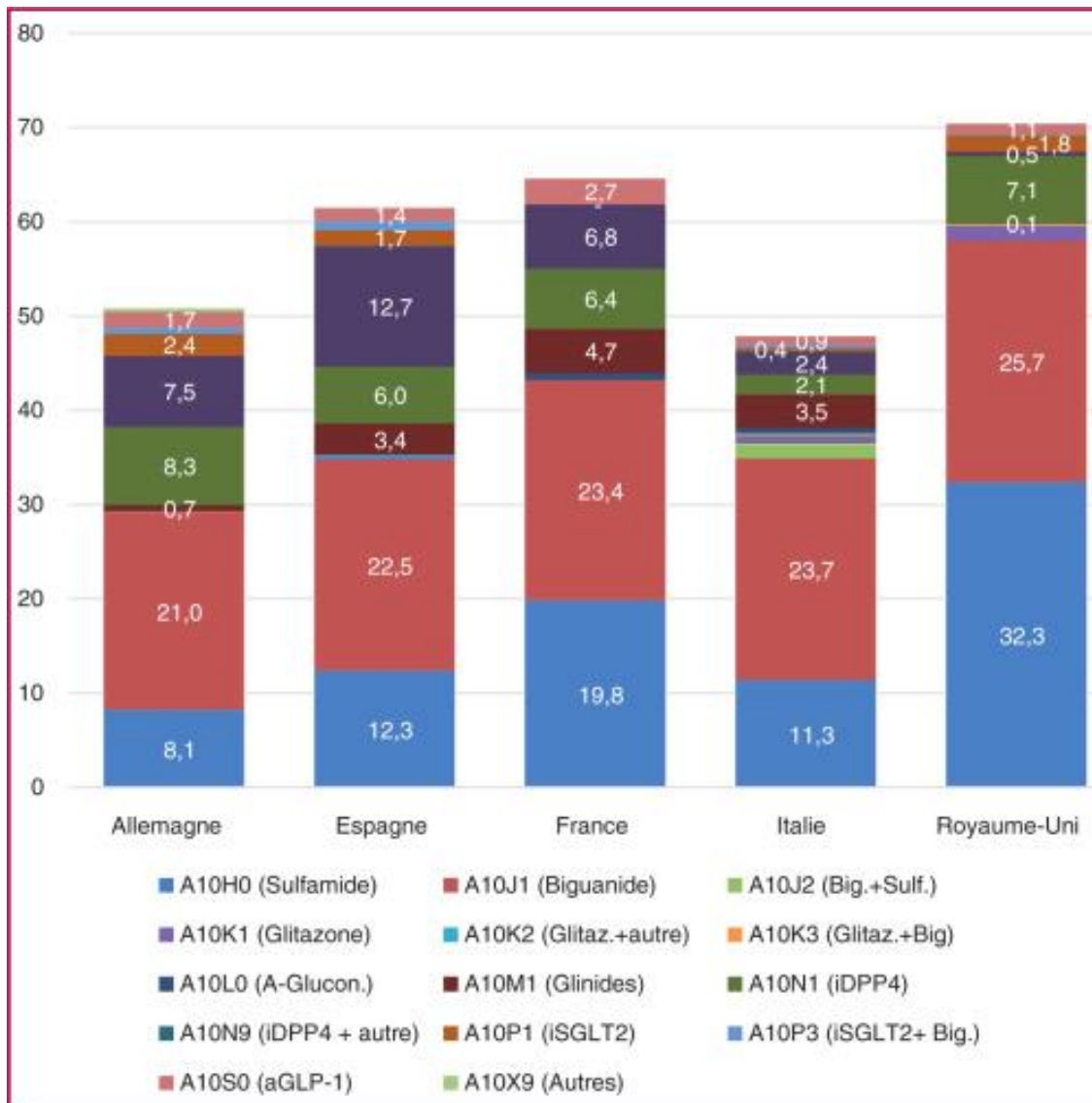
Exemple de classification ATC

A (Anatomique) : Alimentary tract and metabolism

- A10 (Thérapeutique) : Médicaments du diabète
 - A10B (Thérapeutique) : médicaments hypoglycémiants (excl. Insuline)
 - A10BA : Biguanides
 - A10BA02 (Chimique) : Metformine
 - » DDJ : 2 g par voie orale;
 - A10A (Thérapeutique) : Insulines et analogues
 - A10AB : action rapide
 - A10AC : action intermédiaire
 - A10AD : action intermédiaire ou longue combinées avec action rapide
 - A10AE : action lente



Consommation des hypoglycémiants oraux en Europe



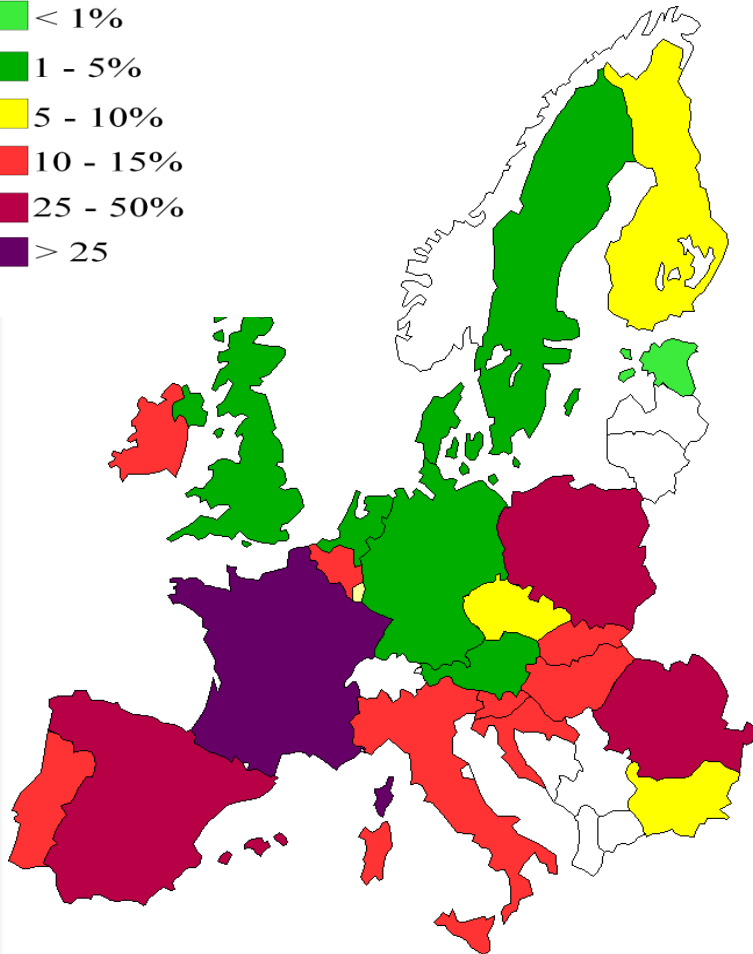
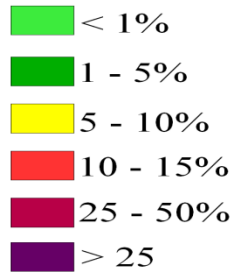
DDJ/1000 habitants par jour

C.Le Pen, X.Ansolabehere, F.Maurel,
A.Troubat, B.Bauduceau
[https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(18\)30024-5](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30024-5)



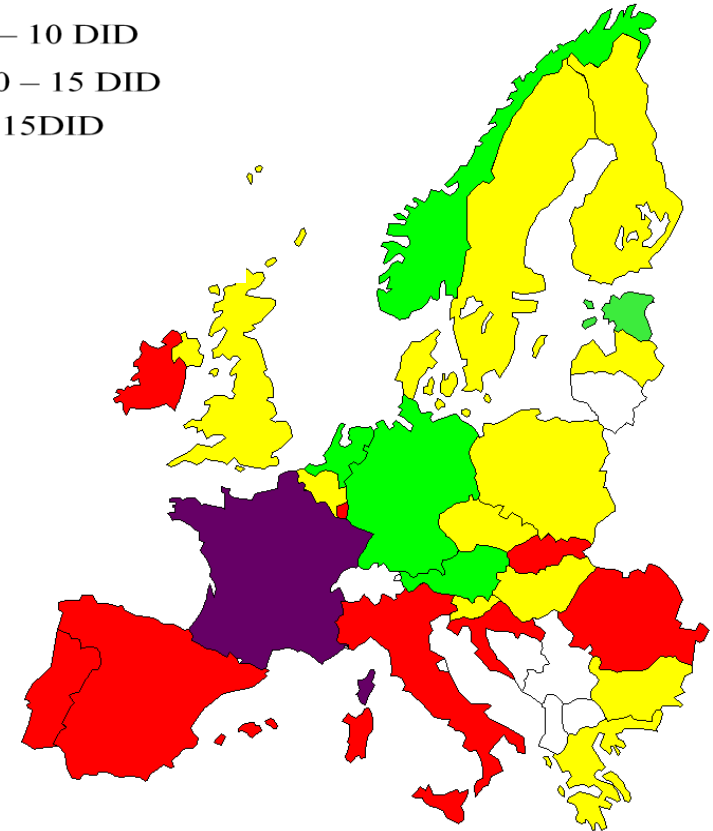
Exemple : consommation d'antibiotiques et résistance bactérienne

Pas de données



% de souches résistantes de pneumocoques

Pas de données



Consommation pénicilline en
nombre de doses définies
journalières/1000 habitants



Intérêt des études d'utilisation

- Le médicament peut représenter un indicateur indirect d'une maladie
- Si une seule indication
 - Médicaments indiqués dans le diabète
- Exemple : évaluation de la prévalence du diabète en France
 - À partir de bases de données de remboursement de l'Assurance Maladie
 - Permet de suivre la progression de cette pathologie en France



Plan

- Introduction
 - Évaluation post AMM des médicaments
 - Définition et objectifs de la pharmacoépidémiologie
 - Place dans le développement du médicament
- Types d'études en pharmacoépidémiologie
 - Etudes d'utilisation du médicament
 - Études du risque médicamenteux



Notion de risque

- Langage courant :
 - Risque : Danger possible, Péril
 - Eventualité d'un préjudice, d'un événement malheureux
 - A ses risques et périls: en acceptant la responsabilité de tout ce qui peut arriver
 - Incertitude
- Médecine
 - Probabilité qu'un événement donné se produise au cours d'une période de temps donnée
 - Valeur entre 0 et 1, exprimée sous différentes formes : proportion, pourcentage, taux



Mesure du risque lié au médicament

- Repose sur des études le plus souvent « observationnelles »,
 - On mesure les effets du médicaments sans intervenir sur l'exposition à ce médicament (choisi par le médecin et utilisé par le patient en fonction de facteurs et de motivations non maîtrisés par l'observateur)
 - S'oppose au contexte des essais cliniques, dans lesquels l'exposition au médicament a été contrôlée par l'expérimentation (tirage au sort)



Dans cette population, est ce que le médicament X augmente le risque de la maladie Y?

Médicament

Le médicament X est il utilisé à bon escient?

La population

Les exposés

Les malades

Les évènements

Liés au médicament?

Non liés au médicament?



Conclusion

- Données pharmacoépidémiologiques de plus en plus nécessaires pour mieux connaître le médicament dans la vraie vie
- Les études permettant de mieux connaître l'utilisation du médicament dans la vraie vie apportent des informations
 - Sur l'accès au médicament
 - Sur le mésusage potentiel (sur-utilisation ou sous-utilisation, utilisation non conforme)
 - Étape indispensable pour identifier des problématiques éventuelles et suivre l'évolution d'un phénomène
 - Exemples:
 - Utilisation des antibiotiques et résistance bactérienne
 - Utilisation des analgésiques opioïdes et décès par surdosage



Merci de votre attention