

Vers une nouvelle politique d'évaluation du médicament

À l'heure où la pandémie du coronavirus a remis au centre de l'attention la question des médicaments et de leur efficacité, nous proposons de se pencher sur la façon dont les traitements sont évalués. Observer la mise en place relativement récente des essais cliniques et la confronter à l'émergence de nouveaux traitements ciblés et biologiques, alors même qu'un marché de la donnée de santé se développe, nous a donné l'envie de penser une autre façon d'évaluer les traitements. Et si nous imaginions une nouvelle politique du médicament ?

La Covid-19 est une maladie nouvelle pour laquelle la recherche de traitement a remis au cœur du débat – médiatique, notamment – le processus d'évaluation d'un médicament. Plusieurs molécules ont été retenues comme candidates potentielles en tant que traitement, en particulier l'hydroxychloroquine. Réutiliser une molécule déjà sur le marché, mais pour traiter une autre maladie, s'appelle le *repurposing*, et c'est ce principe qui a été appliqué dans le cas des nombreuses molécules proposées pour traiter la Covid-19. L'opinion publique et la sphère politique se sont ainsi approprié la question suivante : « Faut-il ou non utiliser l'hydroxychloroquine ? » Il existe pourtant déjà des règles méthodologiques et éthiques d'évaluation de l'efficacité d'un médicament préalables à sa mise sur le marché. Dans cette crise politico-médiatique, l'usage ou non d'un médicament est passé dans le champ de l'opinion, alors que la science et la médecine moderne répondent à des méthodes. Mais est-on sûr que les méthodes utilisées aujourd'hui donnent des résultats indiscutables ? C'est ce que nous avons cherché à éclaircir à l'occasion de notre mémoire de troisième année du Corps des mines.

Ce débat a eu le mérite de mettre sur le devant de la scène des enjeux intrinsèques à l'évaluation des médicaments. Ainsi le grand public a pu découvrir la lourdeur et la lenteur de la procédure d'essais cliniques – peu connus auparavant, car la recherche possède une temporalité qui n'est pas celle de la politique –, ou encore le fait que les essais cliniques en eux-mêmes sont complexes et multifactoriels. Rappelons d'abord qu'un essai clinique suit une



méthode qui a pour objectif d'évaluer l'effet moyen d'un traitement. Une population est aléatoirement¹ divisée en deux groupes, l'un recevant le traitement dont on veut tester l'efficacité, l'autre un traitement de contrôle, comme un placebo ou un traitement préexistant. Cette méthode permet en fait d'isoler une variable – celle du traitement – et de considérer toutes les autres comme égales par ailleurs. Il subsistera, lors de l'analyse des résultats, un bruit, dû à des aléas dans la mesure, que l'on pourra encadrer par des règles statistiques. Si l'effet moyen du traitement dépasse le bruit, alors le traitement est jugé efficace, tout en prenant en compte les effets secondaires.

L'un des premiers essais cliniques de notre ère a été réalisé par James Lind² et date de... 1747. Il portait sur la consommation de citron contre le scorbut³. Cet essai clinique, pourtant impeccable au regard des standards actuels, a fait figure de hasard de l'histoire⁴ plutôt que de point de départ d'une méthodologie partagée puisque l'usage généralisé des essais cliniques dans ce que l'on appelle l'*evidence-based medicine* date de moins d'un siècle⁵. Dans les années 1920, aux États-Unis, un mouvement réformateur

avait mis en place des réglementations du domaine pharmaceutique, mais sans y apposer de protocoles explicites. Aujourd'hui, c'est bien l'essai clinique randomisé qui est considéré comme le *gold standard* de la preuve médicale. Un autre héritage de ces mouvements réformateurs est le fait que c'est à l'industriel d'apporter la preuve que son traitement est sûr et efficace.

Quelles limites aux essais cliniques?

Si la méthode des essais cliniques randomisés semble imparable scientifiquement, la façon avec laquelle on définit précisément le profil des patients choisis ou la variable que l'on va mesurer a, en réalité, un impact sur le résultat. Ceci est d'autant plus important que, contrairement à une expérience de physique ou de chimie, on ne peut pas refaire l'expérience autant de fois que nécessaire pour des raisons éthiques et économiques. L'un des critères clés d'un essai clinique est la variable que l'on va choisir de mesurer, car la mesure de la guérison en elle-même peut être sujette à discussion. Par exemple, comment savoir si un patient est guéri en psychiatrie? Même dans le cas de l'hydroxychloroquine, la question peut faire débat. Va-t-on considérer que si la charge virale du patient diminue, le médicament fonctionne? Dans une vision expérimentale et mécaniste de la médecine, cela pourrait convenir, en supposant que la diminution de la charge virale conduit avec certitude à la guérison. Souhaite-t-on au contraire observer une baisse effective du taux de létalité? Ainsi, même s'ils constituent le *gold standard*, les essais cliniques ont aussi leur lot de critiques, par exemple parce qu'ils sont réalisés dans plusieurs centres internationaux où les pratiques médicales peuvent être différentes⁶, ou parce que les critères sur lesquels des patients peuvent être inclus ou exclus des essais cliniques sont trop différents des caractéristiques des patients de la vraie vie. Ainsi, une étude a montré que les traitements actuels contre l'asthme ont été testés sur un panel représentant seulement 6% des patients souffrant de cette maladie.

Un changement de nature des médicaments

Les méthodologies actuelles d'évaluation du médicament sont donc encore discutées et un nouvel élément perturbateur est apparu. En effet, depuis quelques dizaines d'années, deux mutations majeures affectent la nature des nouveaux médicaments. La figure 1 représentant l'évolution relative de la nature des médicaments approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) depuis les quarante dernières années⁷ illustre ce phénomène. D'une part, les médicaments ne sont plus seulement des molécules, mais des composants biologiques, comme des enzymes, des protéines, ou bien des anticorps. D'autre part, ils touchent de plus en plus de maladies dites *orphelines* et concernent donc un nombre restreint de malades. Certains y voient une amélioration des traitements, qui sont de fait plus spécifiques, d'autres appellent ce phénomène "la fin des blockbuster", c'est-à-dire des médicaments à usage vaste.

L'une des explications serait que l'industrie pharmaceutique arrive à la fin d'une période faste de découverte de molécules ayant un usage large, provenant notamment d'un savoir ancestral issu de la pharmacopée traditionnelle. D'autres prophétisent un mouvement de fond, utilisant l'analogie avec la recherche de l'or pour laquelle les pépites les plus grosses seraient trouvées en premier⁸. Ces changements ont des impacts sur toute la chaîne de développement du médicament, notamment lors de la détermination de son prix : si le temps de recherche et de développement est en augmentation, comment rentabiliser ces efforts sans voir une inflation du prix des traitements? De plus, si les traitements touchent des maladies plus rares, comment effectuer de vastes essais cliniques?

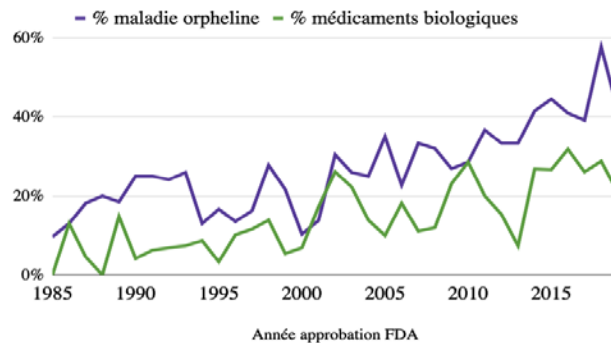


Figure 1 - Évolution des nouveaux médicaments ayant reçu une autorisation de mise sur le marché par la FDA depuis 1985

En parallèle, s'opère une augmentation de la capacité de collecte de données de santé. Ce phénomène est multifactoriel, lié au développement des systèmes d'information des hôpitaux et des médecins libéraux ou à l'arrivée sur le marché de dispositifs médicaux comme ceux de suivi de la glycémie. Les données de santé n'ont jamais été aussi présentes.

D'autres données de santé comme sources de la connaissance

Face à ces changements, peut-on compléter les essais cliniques traditionnels avec de nouvelles façons d'acquérir du savoir? Pourrait-on enregistrer des données de santé de la vie réelle, c'est-à-dire des informations sur les antécédents médicaux, le patrimoine génétique, les prescriptions et leurs effets secondaires, de façon à mieux comprendre comment les traitements impactent la santé des patients? La mise en place de l'application Covidom, destinée au télé-suivi des patients porteurs du virus ou suspectés de l'être, par l'AP-HP face à la pandémie de Covid-19 est un exemple. En effet, face à une maladie inconnue, il a fallu acquérir rapidement des informations, notamment sur les facteurs de risques. Les utilisateurs de l'application ont ainsi pu renseigner des informations comme leur température, les symptômes qu'ils observent ou bien les traitements suivis, permettant d'apporter de précieuses données pour connaître la maladie et, à terme, mieux la soigner.

Les données collectées par cette application sont dites de *vie réelle*. Le terme semble curieux, mais nos voisins anglophones utilisent également le terme de *real-world data*. L'une des manières les plus simples de préciser ce dont il s'agit est de réfléchir par opposition : nous parlons ici des données de santé collectées en dehors d'un essai clinique. Elles prennent des formes variées : informations récoltées auprès des patients via des questionnaires, comptes rendus médicaux, résultats d'examens ou données générées par des objets connectés. On parle également de données *observationnelles*, car elles ne font pas l'objet d'une intervention comme dans un essai clinique. Elles sont caractérisées par leur grande richesse quant au nombre de patients, à la temporalité et à la représentativité de la population, mais, en revanche, elles contiennent beaucoup de facteurs confondants⁹. En effet, le traitement n'est plus aléatoirement donné et la différence des moyennes empiriques entre les deux groupes contient des biais liés aux caractéristiques des patients de chaque groupe.

Il existe déjà plusieurs cas d'usage de ces données, comme par exemple une politique publique¹⁰ lancée au Québec pour l'usage de médicaments contre la maladie d'Alzheimer. Les médecins prescrivant le traitement devaient renseigner les évolutions cliniques de leur patient de façon plus précise sur demande du régulateur canadien. En effet, le nouveau traitement présentait

« *L'un des critères clés d'un essai clinique est la variable que l'on va choisir de mesurer [...]. Par exemple, comment savoir qu'un patient est guéri en psychiatrie ?* »



des effets secondaires et des effets hétérogènes (c'est-à-dire dépendant des patients), et il a été jugé nécessaire de renforcer la compréhension de ce médicament et de ses effets en vie réelle. Le suivi en vie réelle a ainsi apporté de nouvelles informations qui ont permis de mieux cibler les patients pour lesquels il a un effet et/ou ceux développant des effets secondaires. Ceci a permis de diviser par trois le nombre de médicaments administrés.

De l'urgence d'une vision sur ces questions

Dans le contexte actuel de développement de traitements de plus en plus complexes et onéreux cherchant à cibler des éléments précis des mécanismes biologiques, ces données de vie réelle offrent donc de nouvelles perspectives pour une meilleure appréciation du service rendu par les innovations thérapeutiques. Au-delà des questions méthodologiques, et à l'heure où la pandémie de Covid-19 a remis au centre de l'attention la souveraineté sur les questions sanitaires, nous pensons qu'il est urgent que la France ait une politique claire sur ces questions.

Il s'agirait d'abord de préserver la souveraineté de nos agences de régulation du médicament. Nous parlons de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'équivalent français de la FDA, mais aussi de la Haute autorité de santé (HAS), dont une des missions est d'évaluer le service rendu par les nouveaux médicaments qui ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. La FDA a déjà publié un cadre permettant l'usage des données de vie réelle. Ainsi, en avril 2019, le régulateur américain a approuvé l'utilisation d'un médicament, nommé Ibrance (Pfizer), pour traiter le cancer du sein avancé chez les hommes, sur la base de données de vie réelle¹¹. Le médicament avait été exclusivement testé chez des femmes, plus concernées par ce cancer, et il avait donc été commercialisé avec une autorisation de prescription seulement pour les femmes. Devant le manque de solutions pour traiter les hommes atteints d'un cancer du sein avancé, le médicament leur avait cependant été prescrit dans la pratique courante. Une fois collectées et analysées, les données de la pratique courante ont démontré une efficacité du médicament suffisante chez l'homme, ce qui a permis une extension d'indication. Or, d'après nos entretiens lors de nos travaux, le régulateur français

manque à la fois de données et de compétences autour de ces données et de leur utilisation. Cet état de fait rend difficile la réalisation d'une contre-expertise sur des études basées sur ce type de données.

Il s'agit ensuite de mieux gérer notre système de soins. D'une part, les données de vie réelle permettent de mieux soigner grâce à une meilleure connaissance de l'efficacité des médicaments sur des profils plus précis de patients. Les patients seraient ainsi mieux pris en charge. D'autre part, une meilleure évaluation de l'efficacité des médicaments permettrait de tarifier ceux-ci plus finement et de mieux gérer les prix élevés des dernières innovations.

Notons enfin que ces données sont largement convoitées¹² par les entreprises privées, notamment les GAFAs, ou encore Dassault Systèmes qui a acheté l'entreprise Medidata pour la somme de 5,8 milliards d'euros afin de lancer la « *transformation numérique des sciences de la vie à l'ère de la médecine personnalisée et des expériences centrées sur le patient* »¹³. En effet, si la régulation de demain autorise d'autres modalités de preuve, l'industrie devra être prête. Dans ce cadre, quelle politique la France peut-elle avoir ?

Nous avons deux réponses, une à long terme correspondant à une vision pour l'évaluation des médicaments de demain, et une autre à court terme faite de mesures concrètes.

Faire passer les essais cliniques au XXI^e siècle !

À long terme, nous proposons d'introduire dans le cycle du médicament plus de données observationnelles pour refléter l'utilisation en vie réelle du médicament, sans pour autant renoncer à la rigueur des essais cliniques. Tout en continuant à utiliser les trois phases d'essais cliniques telles qu'elles sont définies, nous proposons de délivrer une autorisation temporaire de mise sur le marché pour les médicaments ayant fait leurs preuves dès la fin de la deuxième phase, sous réserve de l'accord de la communauté médicale. Cette autorisation temporaire serait suivie par une première évaluation du niveau de remboursement du médicament et la fixation de son prix. Des centres d'excellence seraient désignés, dans lesquels le nouveau traitement pourrait être dispensé progressivement

et avec une collecte précise de données. Pour cela, les médecins des centres experts seraient les seuls à décider à quels patients ils veulent donner le médicament. En remettant la décision de prescription dans les mains du médecin, nous permettrions aux autorités d'observer les effets d'un nouveau traitement dans les conditions de la vie réelle. Le prix et le niveau de remboursement du traitement finaux seraient déterminés en fonction des effets réellement observés pendant cette phase. Au-delà de l'aspect méthodologique, le renforcement du rôle des médecins, des chercheurs et du public dans l'évaluation des traitements serait un changement important.

À court terme, nous proposons des mesures pouvant être mises en place dès maintenant et qui rendront possible cette révolution dans la vie du médicament : renforcer la gouvernance, repenser la collecte pour partager plus de données de vie réelle et se donner les moyens de les interpréter. Pour renforcer notre gouvernance, il nous semble important de nommer une instance stratégique qui sera en mesure de coordonner les initiatives de collecte des données de vie réelle déjà existantes (comme les cohortes de l'INSERM ou celles organisées par des acteurs privés, les données collectées par des groupements hospitaliers...). Au-delà de cette action de recensement, il nous semble important que cette instance soit dotée d'une vision de long terme qui lui permettra de lancer des chantiers prospectifs de collecte, notamment dans le cadre d'une stratégie de santé publique.

Concernant la collecte, celle-ci est actuellement structurée par pathologies ou spécialités comme le sont les hôpitaux et les études de médecine. Ainsi, une grande partie des registres sont construits autour de pathologies comme les cancers infantiles ou le cancer du sein métastatique pour la cohorte ESMÉ. Nos interlocuteurs hospitaliers ont souligné que les systèmes informatiques des hôpitaux étaient, eux aussi, construits par spécialités et que, bien souvent, ils n'étaient pas compatibles entre eux. Ce silotage empêche toute approche plus globale et la réutilisation des informations pour un autre but que celui défini initialement pour la collecte. Aussi, nous proposons de penser la collecte de données de santé non pas par pathologies, mais par natures informatiques et par acteurs de la collecte. On pourra, par exemple, fixer des objectifs de partage des données d'imagerie médicale des centres radiologique, puis des hôpitaux. Au-delà de la question de la collecte se pose aussi celle du partage. En effet, tous les acteurs cherchant une centralisation de la donnée médicale se heurtent aux réticences de ceux que l'on appelle les *producteurs de données*. Dans ce cadre, nous pensons qu'une solution pourrait être de récompenser les producteurs de données, de la même façon que les équipes sont valorisées pour leurs publications.

Enfin, nous pensons qu'il est essentiel de relever un dernier défi : être en mesure d'interpréter ces données. Alors que l'utilisation de ces données de vie réelle prend de l'ampleur à l'étranger, il nous semble urgent de définir des méthodologies d'utilisation de ces données et de former plus de médecins à ces enjeux. Ces actions doteront à terme notre régulateur d'un pouvoir d'expertise et de contre-expertise sur ces questions.

En résumé, en conjuguant les approches observationnelles et interventionnelles, nous proposons de faire passer les essais cliniques au XXI^e siècle afin de mieux soigner et de mieux gérer notre système de soin. Nous proposons donc d'oser repenser la façon dont sont évalués les médicaments, tant au niveau de leur organisation (les essais cliniques et leurs phases) que des acteurs

qui les réalisent (privés ou publics). Au regard des initiatives qui se multiplient au niveau international, évoluer vers un nouveau modèle nous semble être un passage obligé si la France souhaite conserver sa gouvernance, sa compétitivité, et sa qualité de soin dans le monde d'après.

Agathe Baltzer, Bénédicte Colnet et Victor Richon,
ingénieurs des mines

NOTES

1. D'où le terme *essai clinique randomisé* dans la littérature spécialisée.
2. Des pratiques médicales décrivant les bonnes méthodologies de médecine expérimentale ont toutefois été déjà conceptualisées par le philosophe et médecin musulman d'origine perse Avicenne, en 1025 apr. J.-C.
3. A. Bhatt, « Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind », *Perspectives in Clinical Research*, 1(1) : 6–10, 2010.
4. S. White Junod, « FDA and Clinical Drug Trials: A Short History », FDA – <https://www.fda.gov/media/110437/download>.
5. H. M. Marks, *The Progress of Experiment – Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900–1990*, Cambridge University Press, 2000.
6. P. M. Rothwell, « External Validity of Randomised Controlled Trials : 'To Whom Do the Results of This Trial Apply?' », *The Lancet*, 365(9453) : 82–93, 2005.
7. Les données extraites datent de mai 2020 et proviennent du [site de la FDA](#), dans la catégorie *drugs*, puis *databases*, puis *compilation new molecular entity*.
8. D. Smith, *The Pharma Industry Is Doomed*, Medium, 2019.
9. On parle de facteurs confondants pour dire qu'une variable est liée à la fois au facteur de risque et à la façon dont le patient réagit au traitement, ce qui peut entraîner des biais dans les analyses.
10. B. Bégau, D. Polton et F. Von Lennep, « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé – L'exemple du médicament », mai 2017.
11. P. Goldberg, « How FDA, Pfizer, and Flatiron Health Did It Approval of Ibrance for Men Affords a Glance at Use of Real World Data », avril 2019, *The Cancer Letter*, https://cancerletter.com/articles/20190419_1/.
12. L. Belot, « Les données de santé, un trésor mondialement convoité », *Le Monde*, 2 mars 2020.
13. Source : site web de Dassault Systèmes.

La Gazette de la société et des Techniques

La Gazette de la Société et des Techniques a pour ambition de faire connaître des travaux qui peuvent éclairer l'opinion, sans prendre parti dans les débats politiques et sans être l'expression d'un point de vue officiel. Elle est diffusée par abonnements gratuits. Vous pouvez en demander des exemplaires ou suggérer des noms de personnes que vous estimez bon d'abonner.

Vous pouvez consulter tous les numéros sur le web à l'adresse :
<http://www.anales.org/gazette.html>

RENSEIGNEMENTS ADMINISTRATIFS

Dépôt légal septembre 2020

La Gazette de la Société et des Techniques est éditée par les *Annales des mines* 120, rue de Bercy – télédod 797 – 75012 Paris
<http://www.anales.org/gazette.html>
Tél. : 01 42 79 40 80 – Mél. : michel.berry@ecole.org
N° ISSN 1621-2231

Directeur de la publication : François Valérien
Rédacteur en chef : Michel Berry
Illustrations : Véronique Deiss
Conception de la maquette : Catherine Le Troquier
Réalisation : École de Paris du management
Impression : Graph'Imprim

