



Société Française de  
Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe de Travail Méthodologie

## Livre blanc SFPT

De la nécessité de la méthodologie  
dans l'évaluation des médicaments

*Document compagnon*

Dossier 11 – Les nouvelles méthodologies

14 février 2022



## Groupe de rédaction / relecture (Par ordre alphabétique)

- Theodora Angoulvant
- Laurent Bertolotti
- Jean-Luc Cracowski
- Michel Cucherat
- Dominique Deplanque
- Guillaume Grenet
- François Gueyffier
- Behrouz Kassai
- Charles Khouri
- Silvy Laporte
- Bruno Laviolle
- Jean-Christophe Lega
- Clara Locher
- Florian Naudet
- Edouard Ollier
- Antoine Pariente
- Matthieu Roustit
- Tabassome Simon



### [Licence Creative Commons](#)

Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution 4.0 International

Vous êtes autorisé à :

- Partager — copier, distribuer et communiquer le matériel par tous moyens et sous tous formats
- Adapter — remixer, transformer et créer à partir du matériel pour toute utilisation, y compris commerciale.



## Table des matières

Définition et classification des nouvelles « méthodologies » .....	7
L'acceptabilité des méthodologies « moins-disantes » .....	11
Retour des premières utilisations de nouvelles méthodologies .....	12
REFERENCES .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>



# 1 Définition et classification des nouvelles « méthodologies »

Il n'existe pas de définition de ce qu'est une « nouvelle méthodologie ».

La méthodologie utilisée actuellement (que l'on peut qualifier de « classique », « standard » ou « habituelle ») a fait l'objet d'amélioration continue depuis son origine et continue à être améliorée régulièrement. Les derniers perfectionnements ont mis l'accent sur le contrôle du risque alpha global (**document compagnon n°3**), la notion d'*estimand*, les essais randomisés plateformes (**document compagnon n°16**), les essais randomisés pragmatiques sur registre (**document compagnon n°18**), etc.

Les principes de la méthodologie classique, utilisés pour garantir un haut degré de certitude aux résultats, constituent cependant des contraintes qui rendent la réalisation des essais parfois lourde<sup>1</sup>, complexe, longue, nécessitant de nombreux patients et in fine coûteuse (même si cette augmentation des coûts est aussi liée à l'évolution réglementaire en générale). Ces aspects conduisent régulièrement à des contrepropositions cherchant à rendre l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des nouveaux médicaments plus simple, plus rapide et moins coûteuse. Ce sont ces propositions qui sont communément dénommées « nouvelles méthodologies ».

Un des leviers actionnés par ces nouvelles propositions méthodologiques pour rendre l'évaluation des nouveaux traitements moins contraignante est d'abandonner certains principes méthodologiques en argumentant que les problématiques qu'ils solutionnent n'existent plus. Par exemple abandonner le principe du vérificationnisme<sup>2</sup> en faisant l'hypothèse que les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques sont suffisantes pour être sûr qu'un effet pharmacologique ou qu'un effet sur un critère intermédiaire se traduise bien en un bénéfice clinique. C'est l'argumentaire principal de la revendication à l'accès précoce des médicaments [1, 2] (cf. section 0).

Une autre voie utilisée par les « nouvelles méthodologies » est de chercher à faire aussi bien que la méthodologie classique, mais autrement. Par exemple, remplacer la randomisation par les méthodes de correction du biais de confusion ; supprimer le groupe contrôle en argumentant que le raisonnement contrefactuel peut se faire aussi bien à l'aide de contrôles externes (historiques par exemple) (**document compagnon n°12**), etc. Ces techniques alternatives reposent alors sur des hypothèses fondamentales conditionnant leur validité (par exemple l'hypothèse de transitivité dans les comparaisons indirectes utilisées en remplacement d'essais de comparaison directe « *head to head* »).

Une troisième approche consiste à faire reposer la production de la preuve du bénéfice clinique, non plus sur une étude suffisante en elle-même, mais sur un ensemble d'informations issues de différentes sources. L'idée est de faire des « études augmentées » en intégrant dans le processus de production des résultats de l'information externe qui renforcera l'information<sup>3</sup> produite par l'étude elle-même. On parle d'emprunt d'information. [3, 4]. Du fait que ce type d'étude va emprunter de l'information, elle n'a plus besoin d'apporter toute l'information nécessaire par elle-même. Elle peut donc être plus petite (en taille) et/ou moins longue que si elle avait la charge, à elle seule, d'apporter la totalité de l'information nécessaire. Cette approche repose la plupart du temps sur l'approche bayésienne (**document compagnon n°19**) en utilisant la possibilité d'introduire de l'information *a priori* dans la

---

<sup>1</sup> Indépendamment des contraintes administratives, légales et réglementaires. Uniquement sur le plan méthodologique, les autres contraintes administratives et réglementaires, dont l'intérêt est autre (protéger les patients principalement), se rajoutent à ces contraintes méthodologiques (garantissant la solidité du résultat).

<sup>2</sup> Démontrer par les faits que l'effet pharmacologique induit bien un bénéfice clinique

<sup>3</sup> Le terme information est utilisé dans son acception statistique. Dans la comparaison de deux groupes à la recherche de l'effet d'un traitement, l'information est apportée par les événements et les sujets inclus.

production du résultat de l'étude. Ces méthodes reposent ainsi sur l'hypothèse que l'information empruntée est correcte pour documenter l'effet recherché.

Ces approches peuvent conduire à des méthodologies moins-disantes, reposant entièrement sur des **hypothèses simplificatrices fortes** (Tableau 1). Elles sont alors incapables de garantir par elles-mêmes un haut degré de crédibilité des résultats. Elles ne pourront produire des résultats fiables que si les hypothèses sur lesquelles elles se basent sont effectivement vérifiées (par exemple l'effet sur le critère intermédiaire prédit avec certitude l'effet sur le critère clinique, c'est-à-dire que ce critère intermédiaire est un véritable *surrogate* ; l'information empruntée reflète bien le réel effet du traitement et n'est pas une estimation abusivement optimiste ; etc.) (Tableau 1). En pratique, pour que les résultats obtenus soient recevables comme preuves du bénéfice clinique, il est nécessaire que soit aussi démontré que les hypothèses fondamentales sous-jacentes à la nouvelle méthodologie sont effectivement vérifiées dans le cadre considéré. Ces approches doivent donc apporter des études (ou arguments) complémentaires démontrant que les résultats produits sont effectivement à l'abri des « biais » contre lesquels la nouvelle méthodologie ne protège pas par principe. Ces démonstrations complémentaires font appel à des méthodologies spécifiques (par exemple méthodologie de validation d'un *surrogate*).

**Tableau 1 – Exemples d'hypothèses simplificatrices que font les nouvelles propositions méthodologiques pour simplifier la production des résultats.**

La crédibilité des résultats produits dépend directement de la vérification de la plausibilité de l'hypothèse qui peut être, dans certains cas, invérifiable et laisser un caractère spéculatif au résultat produit

Nouvelles propositions méthodologiques	Hypothèses simplificatrice	Validation de l'hypothèse nécessaire pour rendre acceptables les résultats
<b>Méthodologie classique</b>	<b>Aucune hypothèse</b> : le principe est de vérifier directement que le traitement apporte le bénéfice clinique escompté ( <i>hormis des hypothèses sur la qualité de la réalisation assurées par le système d'assurance qualité et vérifiées par le monitoring</i> )	
Surrogate	L'effet sur le <i>surrogate</i> prédit l'effet sur le critère clinique	Validation de cette hypothèse par une étude de corrélation des effets observés dans des essais précédents
Étude observationnelle	Les ajustements ont permis de supprimer complètement le biais de confusion	Démonstration que tous les facteurs ont été pris en considération dans les ajustements
	L'association observée peut être interprétée de manière causale	Démonstration que tous les autres biais sont contrôlés
	+ nombreuse autres hypothèses	Démonstration de l'absence de <i>data dredging, p haking, etc.</i>
Emprunt d'information (essais bayésiens, codata, etc.)	L'information empruntée correspond bien au vrai effet du traitement que l'on cherche à estimer (dans la population de l'étude)	Démonstration que l'information empruntée correspond bien à l'effet qui est recherché
Étude mono-bras	Le contrôle externe constitue un contrefait correct	Démonstration que tous les facteurs ont été pris en considération dans les ajustements

	OU le changement avant/après conduit à un raisonnement contrefactuel correct	Démonstration que tous les autres biais sont contrôlés  Démonstration de l'absence de <i>data dredging, p haking, etc.</i>
Design adaptatif	Adaptations effectuées ne dépendent pas des résultats qu'elles produisent	Structure des méthodes utilisées
Essais pragmatiques randomisés en vie réelle	Pas de défaut de réalisation	Invérifiable, car pas de monitoring

D'autres propositions sont simplement des améliorations ou optimisations de la démarche habituelle, comme les « **masters protocols** », qui reposent sur une infrastructure, un design d'essai et un protocole uniques pour évaluer un ou plusieurs médicaments dans une ou plusieurs maladies [5]. Parmi eux, on distingue différentes approches :

- Les **essais « baskets »** évaluent un même traitement, mais dans plusieurs maladies ou sous-types de maladies (**document compagnon n°15**)
- Les **essais « umbrella »** étudient au contraire différents traitements dans une même maladie (**document compagnon n°15**)
- Enfin les **essais « plateformes »** permettent de comparer différents traitements dans une même maladie, mais de manière continue, les différents traitements étant amenés à entrer ou sortir de la plateforme sur la base d'un algorithme de décision (**document compagnon n°16**).

**Ces approches n'abandonnent aucun principe méthodologique**, mais rendent la production de preuves plus fluides, rapides et moins lourdes. Il existe bien des conditions de validité spécifiques (utilisation de patients contrôles contemporains pour les essais plateformes par exemple), mais aucun abandon des principes de la méthodologie. Aucune hypothèse n'est nécessaire pour assurer la crédibilité des résultats (qui ne dépend que de la méthodologie de l'étude).

Le Tableau 2 tente de récapituler ces éléments de différenciation entre méthodologie classique et les nouvelles propositions méthodologiques.

**Tableau 2 – Éléments de différenciation entre méthodologie classique et les nouvelles propositions méthodologiques**

Méthodologie classique	La méthodologie de l'étude est autosuffisante pour garantir un haut degré de crédibilité aux résultats qui ne dépendent que de données observées (confrontation de la théorie à la réalité)
Méthodologie moins-disante	Fait l'hypothèse que certaines problématiques méthodologiques n'affectent pas le domaine de l'étude ce qui permet de simplifier la méthodologie en abandonnant les principes utilisés dans la méthodologie classique pour parer à ces problèmes
Emprunt d'information	Le degré de crédibilité du résultat va dépendre de la crédibilité de l'information empruntée (non arbitraire, non subjective, et applicable (représentative) à la situation de l'évaluation)
Optimisation de la méthodologie classique	Aucune hypothèse simplificatrice présumée, le degré de crédibilité des résultats ne dépend que de la méthodologie de l'étude

Même si la motivation des propositions moins-disantes est clairement d'alléger l'évaluation des traitements de contraintes qui peuvent être inutiles (ou de la rendre réalisable en faisant des concessions sur la crédibilité des résultats), on peut néanmoins craindre que dans certaines réalisations, une partie de la motivation de ce choix réside dans la recherche de méthodes plus flexibles, permettant un plus grand contrôle des résultats obtenus.

## 2 L'acceptabilité des méthodologies « moins-disantes »

Les nouvelles méthodologies représentent souvent des approches produisant des résultats de plus faible niveau de crédibilité que l'approche classique, la question de leur acceptabilité découle entièrement de la question du niveau des exigences demandées pour introduire un nouveau traitement dans la stratégie thérapeutique.

Jusqu'à présent un haut degré de certitude était exigé (« preuves au-delà de tout doute raisonnable ») et la méthodologie classique a été construite pour produire des résultats répondant à cette exigence. Pour prétendre atteindre le même niveau d'exigence, les nouvelles méthodologies basées sur des hypothèses simplificatrices ou des emprunts d'informations doivent alors apporter une démonstration complémentaire qui est celle de la validité de leurs hypothèses ou informations empruntées afin de lever les réserves méthodologiques sous-jacentes.

Si désormais, il était accepté collectivement que ce niveau d'exigence est excessif, contreproductif, car handicapant trop l'accès aux patients pour les nouvelles propositions thérapeutiques, et qu'il soit possible d'admettre un risque plus important d'accepter des traitements n'apportant pas les bénéfices escomptés ou un risque d'effets secondaires non maîtrisé, les nouvelles méthodologies seraient alors susceptibles de produire des résultats d'un niveau de crédibilité compatible avec ce niveau d'exigence plus faible que dans la méthode classique.

Finalement, l'acceptabilité de méthodologies moins-disantes dépend directement de ce qui est attendu comme niveau de degré de certitude. La méthodologie est une ressource technique qui s'adapte au cahier des charges qu'on lui demande. La question de l'acceptabilité des nouvelles méthodologies basées sur des hypothèses simplificatrices ou des emprunts d'information revient donc en fait à la question du niveau de certitude attendue pour prendre la décision d'utiliser un nouveau traitement, autrement dit, du risque consenti d'effectuer cette décision à tort. Ce n'est pas une question méthodologique, mais plutôt une question politique.

Cependant une difficulté apparaît, celle de savoir **quel est le niveau de risque pris avec une méthodologie non optimale**. Cette détermination n'est possible que s'il est faisable de comparer les résultats produits avec les nouvelles méthodologies et ceux obtenus avec l'approche habituelle. Peu de données de ce type sont actuellement disponibles.

Des données indirectes peuvent être trouvées dans l'étude des molécules en oncologie ayant eues un enregistrement accéléré par la FDA. Ces enregistrements ont été obtenus conditionnellement à la réalisation d'études de phase 3 classiques. Compte tenu maintenant du recul qui a permis d'obtenir les études de confirmation et du nombre substantiel d'indications accordées par cette voie, il est donc possible de comparer les résultats des 2 approches (ce qui ne sera plus le cas si cette obligation de réaliser les études de confirmation classiques disparaît).

Aucune étude n'a cherché à estimer la proportion d'enregistrements accélérés accordés à tort. Cependant une liste de seize indications pour lesquelles l'étude de confirmation a été négative est disponible [6] montrant que ce cas de figure n'est pas rare. Pour l'instant il n'y a donc pas de validation empirique que les nouvelles approches assurent le même niveau de fiabilité des décisions que l'approche classique. Cette constatation associée à d'autres éléments fait que cette approche d'enregistrement accéléré fait maintenant l'objet de nombreuses critiques qui seront discutées dans le chapitre suivant.

### 3 Retour des premières utilisations de nouvelles méthodologies

Parmi les « nouvelles méthodologiques » citées précédemment, certaines sont d'ores et déjà largement utilisées, par exemple dans le cadre des demandes à la FDA d'enregistrement accéléré (*accelerated approval*), en particulier en oncologie. Dans ce cadre, les autorisations de commercialiser sont accordées sur la base de résultats préliminaires (effet sur des *surrogates*, études mono-bras [7, 8, 9, 10]) laissant présupposer un éventuel bénéfice clinique du traitement. Cet accord est conditionnel à la confirmation du bénéfice après commercialisation par une étude de phase 3. Pour l'instant il est plus ou moins exigé que cette phase 3 soit une étude randomisée, mais il existe aussi des demandes pour que cette étude repose uniquement sur des études mono-bras ou sur l'utilisation d'un *surrogate* [11].

Il apparaît aussi que les études de confirmation demandées ne sont pas toujours réalisées ou terminées [12], montrant que le système actuel présente des failles qui peuvent être lourdes de conséquence. Cela montre aussi la fragilité de l'idée que l'évaluation puisse se faire après commercialisation, les investigateurs pouvant considérer qu'il n'est plus acceptable de réaliser un essai comparatif étant donné que la molécule est disponible en standard, alors que ne pas faire l'essai expose à une méconnaissance du rapport bénéfice/risque du médicament ce qui est éthiquement inacceptable [13, 14, 15, 16].

La tendance actuelle est plutôt de s'orienter vers des études observationnelles (registre de patients tous traités par la nouvelle molécule, posant la problématique des études monobras, ou études de « *comparative effectiveness* » si la totalité des patients ne la reçoit pas) pour chercher cette démonstration du bénéfice à la place de la réalisation d'essais comparatifs randomisés *post-approval*.

Actuellement cette pratique des enregistrements accélérés fait l'objet de nombreuses critiques, principalement en oncologie, car il s'avère qu'il a conduit à « abaisser la barre » des exigences de preuve du bénéfice clinique de manière substantielle [17, 18, 19, 20, 21]. Au-delà de l'oncologie, ces enregistrements accélérés (*accelerated approvals* ou *breakthrough approval*) ont été utilisés dans des indications comme la dépression résistante ou la dépression du *post partum*, arguant d'un certain caractère « compassionnel » alors que ces situations sont bien différentes des patients ayant un cancer sans aucune perspective thérapeutique (citons les exemples de l'esketamine ou de la brexanolone).

L'étude des molécules enregistrées en oncologie à la FDA entre 2000 et 2016 met en évidence la fragilité des données disponibles au moment de la mise sur le marché et la petitesse des bénéfices avec une médiane des bénéfices absolus sur la survie de 2.4 mois [10].

Il a été estimé qu'en 2019 aux USA les médicaments enregistrés par une procédure accélérée représentaient en valeur 9.1% des dépenses de médicaments payés par Medicaid sans qu'il soit possible de connaître le réel bénéfice de ces traitements, l'enregistrement accéléré de ces molécules reposant sur des critères intermédiaires pour la majorité d'entre elles [22]. Une autre étude portant sur le même sujet arrive au même constat en trouvant que 2/3 des essais présentent des limites empêchant de savoir ce qu'apporte réellement le traitement au patient [7]. Au niveau européen, la situation s'avère identique avec la moitié des essais sur lesquels sont basés les enregistrements par l'EMA en oncologie qui sont à haut risque de biais [9].

Outre la difficulté d'obtenir des preuves fiables avec ce type d'études, ces enregistrements accélérés reviennent aussi à faire financer la recherche de la preuve par les payeurs et non plus par l'industriel qui percevra ensuite le bénéfice de cette démonstration. Même en cas d'échec, ces études auront

permis à l'industriel d'enregistrer du chiffre d'affaires avec une molécule n'apportant pas de bénéfice au patient et donc ainsi de limiter la charge financière qu'il devrait subir du fait de l'échec de la molécule. De ce fait les payeurs deviennent des co-investisseurs à perte dans le développement industriel des nouvelles molécules.

Sur un autre plan, à l'issue de ces enregistrements accélérés, les médecins prescripteurs et les patients traités participent ainsi à l'évaluation de nouveaux médicaments sans que cette situation leur soit clairement perceptible. Sans le recours aux nouvelles méthodologies, cette obtention, ou non, de la preuve du bénéfice clinique aurait été réalisée par des investigateurs (et non des prescripteurs) dans le cadre éthique et réglementaire d'une étude de phase 3 où le consentement des patients aurait été recueilli.

## Références

- 1 Kozauer N, Katz R. Regulatory innovation and drug development for early-stage Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368:1169–71 doi:10.1056/NEJMp1302513; PMID:23484795;
- 2 CardioBrief: FDA's Gottlieb Preparing To Lower The Bar To Approval 2017. Available at: <https://www.medpagetoday.com/cardiology/cardiobrief/68224> Accessed November 15, 2021.
- 3 Nikolaidis GF, Woods B, Palmer S, et al. Classifying information-sharing methods. *BMC Med Res Methodol* 2021;21:107 doi:10.1186/s12874-021-01292-z; PMID:34022810;
- 4 Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 1996;15:2733–49 doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19961230)15:24<2733:AID-SIM562>3.0.CO;2-0; PMID:8981683;
- 5 Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017;377:62–70 doi:10.1056/NEJMra1510062; PMID:28679092;
- 6 Gyawali B, Rome BN, Kesselheim AS. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study. *BMJ* 2021;374:n1959 doi:10.1136/bmj.n1959; PMID:34497044;
- 7 Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V. Limitations in Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration. *JAMA Internal Medicine* 2020;180:1108–15 doi:10.1001/jamainternmed.2020.2250; PMID:32539071;
- 8 Hilal T, Sonbol MB, Prasad V. Analysis of Control Arm Quality in Randomized Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approval by the US Food and Drug Administration. *JAMA Oncol* 2019;5:887–92 doi:10.1001/jamaoncol.2019.0167; PMID:31046071;
- 9 Naci H, Davis C, Savović J, et al. Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting approvals of cancer drugs by European Medicines Agency, 2014–16: cross sectional analysis. *BMJ* 2019;366:l5221 doi:10.1136/bmj.l5221; PMID:31533922;
- 10 Ladanie A, Schmitt AM, Speich B, et al. Clinical Trial Evidence Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Cancer Therapies Between 2000 and 2016. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2024406 doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.24406; PMID:33170262;
- 11 Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Internal Medicine* 2015;175:1992–94 doi:10.1001/jamainternmed.2015.5868; PMID:26502403;
- 12 Gyawali B, Hey SP, Kesselheim AS. Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval. *JAMA Internal Medicine* 2019;179:906–13 doi:10.1001/jamainternmed.2019.0462; PMID:31135808;
- 13 BEECHER HK. Surgery as placebo. A quantitative study of bias. *JAMA* 1961;176:1102–07 doi:10.1001/jama.1961.63040260007008; PMID:13688614;
- 14 Cohen PJ. Failure to conduct a placebo-controlled trial may be unethical. *Am J Bioeth* 2002;2:24 doi:10.1162/152651602317533604; PMID:12189067;
- 15 Heckerling PS. The Ethics of Single Blind Trials. *IRB: Ethics and Human Research* 2005;27:12 doi:10.2307/3563956;
- 16 Zarin DA, Goodman SN, Kimmelman J. Harms From Uninformative Clinical Trials. *JAMA* 2019;322:813–14 doi:10.1001/jama.2019.9892; PMID:31343666;
- 17 Hwang TJ, Ross JS, Vokinger KN, et al. Association between FDA and EMA expedited approval programs and therapeutic value of new medicines: retrospective cohort study. *BMJ* 2020;371:m3434 doi:10.1136/bmj.m3434; PMID:33028575;
- 18 Schnog J-JB, Samson MJ, Gans ROB, et al. An urgent call to raise the bar in oncology. *Br J Cancer* 2021 doi:10.1038/s41416-021-01495-7; PMID:34400802;

- 19 Tannock IF, Amir E, Booth CM, et al. Relevance of randomised controlled trials in oncology. *The Lancet Oncology* 2016;17:e560-e567 doi:10.1016/S1470-2045(16)30572-1; PMID:27924754;
- 20 Tannock IF, Templeton AJ. Flawed trials for cancer. *Annals of Oncology* 2020;31:331–33 doi:10.1016/j.annonc.2019.11.017; PMID:32067676;
- 21 Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. *BMJ* 2017;359:j4543 doi:10.1136/bmj.j4543; PMID:28978508;
- 22 Sachs RE, Gavulic KA, Donohue JM, et al. Recent Trends in Medicaid Spending and Use of Drugs With US Food and Drug Administration Accelerated Approval. *JAMA Health Forum* 2021;2:e213177 doi:10.1001/jamahealthforum.2021.3177;