

Prise de position de Swissmedic concernant l'utilisation de preuves concrètes (*real-world evidence*) pour les médicaments vétérinaires

Sommaire

1	Abréviations	1
2	Objet	1
3	DVR et PC : définitions.....	1
4	Contexte.....	2
5	Bases légales.....	3
6	Considérations réglementaires	4
6.1	Considérations générales.....	4
6.2	Demandes.....	4
6.3	Exigences concernant la qualité et les sources des PC.....	5
6.3.1	Considérations générales.....	5
6.3.2	Sources des DVR.....	5
6.3.3	Contrôles de la qualité avant soumission des PC.....	6
7	Conclusions.....	8

1 Abréviations

BPC	Bonnes pratiques cliniques
DVR	Données de vie réelle (<i>real-world data</i> , RWD, en anglais)
ECR	Essai contrôlé randomisé
PC	Preuves concrètes (<i>real-world evidence</i> , RWE, en anglais)
VICH	Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments vétérinaires

2 Objet

L'objectif de la présente prise de position de Swissmedic est de fournir des orientations sur les principes réglementaires et les données exigées dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché s'appuyant sur des preuves concrètes (PC).

3 DVR et PC : définitions

Par données de vie réelle (DVR) relatives aux médicaments vétérinaires, Swissmedic entend les données collectées en dehors du cadre d'essais cliniques menés conformément aux

BPC du VICH¹, ainsi que les données de surveillance après la mise sur le marché et les données de fertilité ou de productivité collectées sur les animaux de rente.

Pour l'heure, Swissmedic définit les DVR relatives aux médicaments vétérinaires comme des données collectées de diverses sources liées à la santé et à la productivité des animaux, à la prestation de soins vétérinaires ou à la gestion des animaux de rente.

Les preuves concrètes (PC) se définissent comme des informations tirées d'analyses de DVR.

4 Contexte

Vu l'évolution rapide du domaine pharmaceutique au cours des dernières décennies, les principes en vigueur au XX^e siècle pour générer des données probantes concernant les médicaments ne sont plus systématiquement applicables aux médicaments du XXI^e siècle. Par le passé, la plupart des médicaments étaient destinés à un large groupe d'animaux traités avec une seule et même cible pharmacologique, l'objectif final étant d'atteindre le minimum nécessaire en termes de pénétration du marché d'un médicament à usage vétérinaire. Les preuves présentées à l'appui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché étaient tirées d'essais contrôlés randomisés (ECR) et les résultats pouvaient être extrapolés à des sous-populations, notamment à des groupes à haut ou faible risque.

Les demandes récentes pour le traitement d'animaux de compagnie (et, plus rarement, d'animaux de rente) soulignent *a contrario* la nécessité de traiter des maladies spécifiques dans des sous-groupes d'animaux pour lesquels il est difficile de trouver de larges effectifs pouvant être réunis dans des ECR (maladies parasitaires localisées, dérèglements hormonaux, p. ex.). Dès lors qu'on s'oriente vers de telles maladies ou pathologies spécifiques, la taille de l'échantillon de la population cible potentielle se réduit et la réalisation d'ECR dotés d'une puissance statistique suffisante devient donc difficile. De telles études restent toutefois la référence pour la prise de décisions réglementaires et devraient être menées lorsque c'est possible.

Face à la faible incidence des maladies traitées, il pourrait être intéressant d'avoir recours à des DVR/PC lorsque la conduite d'ECR dotés d'une puissance statistique suffisante est impossible ou contraire à l'éthique. De même, l'utilisation de PC pourrait offrir un éclairage sur certains aspects thérapeutiques de l'emploi de médicaments au sein de sous-groupes sous-représentés.

De plus, il s'est avéré que les DVR/PC pouvaient être utiles aux autorités en charge des autorisations de mise sur le marché pour la prise de décisions dans des contextes caractérisés par des événements rares, mais aussi pour l'optimisation de schémas thérapeutiques autorisés (traitements antimicrobiens, p. ex.) ou la surveillance des résistances ainsi que pour l'interprétation de signaux de sécurité.

Toutefois, l'emploi de DVR pour produire des PC pose toujours un certain nombre de difficultés scientifiques et réglementaires qu'il convient de résoudre. Citons notamment le problème de l'obtention de données sources complètes et le risque d'un biais de sélection. Il se peut ainsi que les critères d'évaluation utilisés dans les essais cliniques ne soient pas toujours disponibles ou appréciés de manière comparable dans la vie réelle. Les méthodes statistiques utilisées pour ajuster des paramètres, notamment des caractéristiques initiales déséquilibrées, reposent souvent sur des hypothèses subjectives concernant les facteurs pertinents. L'interprétabilité des PC peut être compromise par des facteurs de confusion

¹ Ligne directrice VICH GL 9, bonnes pratiques cliniques, juin 2000

inconnus. De plus, l'analyse répétée (partielle) des mêmes DVR s'accompagne d'un risque de manipulation non intentionnelle du résultat.

5 Bases légales

À la connaissance de Swissmedic, il n'existe à ce jour aucune base légale, que ce soit en Suisse ou à l'étranger, pour l'intégration de PC dans le cadre de la procédure d'autorisation de produits thérapeutiques. Selon la législation suisse applicable, la documentation des demandes d'autorisation de mise sur le marché doit notamment comprendre les résultats des essais cliniques (art. 11, al. 2, let. a, ch. 2 de la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux ; RS 812.21). S'agissant de l'autorisation des médicaments à usage vétérinaire, les exigences relatives aux espèces animales cibles et au bien-être animal sont précisément définies à l'art. 11, al. 2, let. b de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 9 novembre 2001 sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22). À l'heure actuelle, il n'y a pas de loi ou d'ordonnance nationale sur les essais cliniques chez l'animal ; les exigences légales sont fixées à l'échelle cantonale.

Selon la pratique établie de Swissmedic, les essais cliniques concernant des médicaments à usage vétérinaire doivent être menés conformément aux règles reconnues des bonnes pratiques cliniques (VICH GL9 [BPC]). De plus, Swissmedic considère les principes définis dans la ligne directrice de l'EMA sur les principes statistiques pour les essais cliniques portant sur des médicaments (agents pharmaceutiques) à usage vétérinaire (EMA/CVMP/EWP/81976/2010-Rev.1, 28.01.2022) et dans ses références comme des éléments essentiels pour les essais cliniques sur les animaux.

L'utilisation de systèmes algorithmiques pour fournir des PC s'accompagne de nouveaux défis dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché des médicaments, notamment en termes de détectabilité et de traçabilité, de discrimination, de manipulation, de fiabilité, de confidentialité et de sécurité des données ainsi que de consentement. Même si la législation actuelle n'établit pas de normes pour l'évaluation de la qualité ni de cadre réglementaire cohérent pour les travaux de recherche avec des PC, la documentation des PC doit satisfaire aux exigences définies dans la législation relative aux produits thérapeutiques et à la protection des données. L'utilisation de PC implique des risques dans le domaine de la protection des données (droits des sujets concernés, accès non autorisé, proportionnalité, etc.). Il est donc exigé de démontrer de manière complète et compréhensible que les aspects pertinents en matière de protection des données concernés par les PC, y compris la jurisprudence, sont respectés.

La nouvelle loi fédérale sur la protection des données est entrée en vigueur en Suisse le 1^{er} septembre 2023. Les défis concernant la protection des données restent importants. Dans ce contexte, l'autodétermination concernant les informations personnelles peut être affectée si on peut tirer des conclusions quant au détenteur ou au propriétaire ou à toute autre personne impliquée en matière de DVR / médicaments vétérinaires. Par conséquent, les prescriptions pertinentes en matière de protection des données doivent être respectées. Indépendamment de la question de la protection des données des individus, les dispositions de protection des données – si elles sont systématiquement respectées – favorisent largement l'intégrité des données et, par là même, la qualité des données. De ce fait, les réglementations dans ce domaine contribuent de manière déterminante à garantir l'intégrité des données et à éviter autant que possible leur altération.

L'expérience future acquise en la matière montrera si de nouvelles normes permettant d'harmoniser le recours aux PC dans le processus d'autorisation des médicaments sont requises d'un point de vue réglementaire – et lesquelles, le cas échéant.

6 Considérations réglementaires

6.1 Considérations générales

Sur la base du cadre juridique décrit dans la section précédente, Swissmedic accepte la soumission de PC en tant que preuves supplémentaires venant étayer des données issues d'essais cliniques menés selon les BPC du VICH.

Les soumissions doivent être conformes à l'état actuel de la science et de la technique. C'est pourquoi Swissmedic soutient autant que possible les nouvelles technologies et approches scientifiques dans le secteur des produits thérapeutiques. Compte tenu des incertitudes liées à l'utilisation de PC et de la législation actuelle s'agissant de la documentation clinique acceptable, mais aussi du fait du dynamisme marqué de l'environnement de développement, l'utilisation appropriée de PC doit être examinée avec Swissmedic dans le cadre d'un *pre-submission advice meeting* organisé avant la soumission.

6.2 Demandes

Lorsqu'une demande contient des PC, la soumission de telles preuves doit être justifiée de manière synthétique dans la lettre d'accompagnement et détaillée dans le dossier. Les PC doivent faire l'objet d'une analyse critique face à l'ensemble des éléments probants disponibles. Les études ou les analyses fondées sur des DVR doivent être énumérées et les sources des DVR dont sont tirées les PC doivent être décrites en détail et reliées aux sections pertinentes du dossier.

S'agissant des *demandes de nouvelle autorisation de mise sur le marché* ou de *modifications* impliquant une extension du champ thérapeutique d'un médicament, Swissmedic accepte des PC en complément de données issues d'essais cliniques – par exemple, le recours méthodique à des groupes témoins adéquats en ce qui concerne la qualité, la taille et la période temporelle afin d'obtenir des DVR qui permettront de mettre en contexte et d'étayer des preuves obtenues lors d'essais cliniques concernant l'efficacité et la sécurité d'un médicament spécifique. Les demandes de nouvelle autorisation uniquement fondées sur des PC ne sont pas acceptables à ce jour puisqu'aucun cadre juridique, scientifique et réglementaire n'est encore fixé. La fourniture de données tirées d'essais cliniques appropriés constitue toujours une exigence minimale, car une telle démarche permet l'application d'un nouveau principe thérapeutique dans un contexte contrôlé conforme aux BPC du VICH, même en l'absence de groupe témoin. Cette règle générale vaut aussi pour les demandes de modifications impliquant une extension du champ thérapeutique. Toute exception doit être examinée avec Swissmedic avant le dépôt réglementaire de la demande.

S'agissant de la *surveillance après la mise sur le marché*, Swissmedic accepte la présentation de PC pour la mise en œuvre ou la modification de mesures de réduction des risques. La demande d'autorisation peut ainsi être uniquement basée sur des PC dès lors qu'il s'agit d'ajouter de nouvelles informations relatives à l'efficacité ou à la sécurité dans *l'information professionnelle* ou de revendiquer, après la mise sur le marché, d'autres changements dans ce document qui modifient l'utilisation thérapeutique du médicament. Dans ce contexte, les PC peuvent également servir à la surveillance des résistances aux agents antimicrobiens (ou antiparasitaires) utilisés pour les animaux de compagnie et les animaux de rente, conjointement avec les données de prescription. De telles données peuvent aussi être fournies en tant que preuves complémentaires pour les demandes initiales d'autorisation de mise sur le marché.

6.3 Exigences concernant la qualité et les sources des PC

6.3.1 Considérations générales

Lors de l'utilisation de DVR pour générer des PC, la qualité des sources des données et l'application d'une approche méthodologique adéquate sont essentielles pour obtenir des niveaux de preuve appropriés pour étayer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Compte tenu des différentes incertitudes liées à l'utilisation de DVR/PC, il est particulièrement important de fournir des descriptions et des explications détaillées de la méthodologie et des statistiques utilisées, qui doivent être prédéfinies dans un protocole d'étude. Lorsque le requérant prévoit de s'appuyer sur des PC, il doit s'acquitter des tâches suivantes :

- définition de la ou des questions auxquelles doivent répondre les travaux de recherche et des objectifs à atteindre, y compris justification ;
- description et justification du schéma de recherche / d'étude choisi ;
- fourniture d'informations détaillées sur les sources pertinentes de DVR, y compris sur les normes relatives aux données appliquées, les systèmes de codage, la traçabilité, les procédures de contrôle de la qualité et le mode de collecte des données (collecte prospective ou rétrospective) ;
- définition de la population étudiée sur la base de critères d'inclusion et d'exclusion, y compris discussion de la possibilité de généralisation ;
- élaboration d'un plan d'analyse statistique avec considérations sur la taille de l'échantillon, description détaillée des critères d'évaluation principaux et secondaires, méthodes statistiques, analyses de sensibilité et de sous-groupes prévues ;
- établissement de calendriers / définition des étapes clés, notamment approbation / dérogation accordée par les commissions d'éthique, capture des données (date de début et de fin), date(s) limite(s) prévue(s) pour les données, gel de la base de données, rapports prévus (intermédiaires / final) ;
- discussion des limites anticipées, des défis à relever et des biais potentiels ;
- déclaration des modifications et des déviations du protocole.

En plus des points essentiels susmentionnés, la conformité à la législation et aux réglementations cantonales, nationales et internationales, aux lignes directrices du VICH le cas échéant, ainsi qu'aux normes éthiques (y compris sur le bien-être animal), légales et réglementaires doit être garantie.

La mise en place de consentements appropriés et l'application de techniques d'anonymisation des données adéquates sont requises pour garantir le respect des exigences en matière de confidentialité des données.

6.3.2 Sources des DVR

En général, les sources des DVR ne sont pas conçues aux fins de la prise de décision réglementaire et, souvent, ces données ne sont pas recueillies à des fins d'analyse à l'échelle d'un groupe ou d'une population. L'absence de terminologie normalisée et/ou d'exhaustivité des dossiers, les préoccupations en matière de partage/confidentialité des données et les difficultés concernant l'interopérabilité des systèmes ne sont que quelques exemples des principaux défis posés par les DVR.

Ainsi, à l'heure actuelle, il n'y a pas de processus normalisés pour les dossiers médicaux des animaux quant à la façon de saisir les données, de caractériser les pathologies ou de documenter les résultats. Ces dossiers peuvent varier en fonction du cabinet vétérinaire ou même entre différents vétérinaires au sein d'un même cabinet, en fonction du producteur et du type d'animal ou de l'espèce. En dehors des ECR, l'exhaustivité de l'historique des cas peut également être problématique, sachant que les propriétaires peuvent ne pas signaler le

résultat du traitement, ou chercher des soins auprès de plusieurs cliniques vétérinaires, et que le temps et les ressources dont disposent les cabinets pour assurer le suivi sont limités.

La liste suivante, non exhaustive, propose des exemples de DVR applicables aux médicaments vétérinaires :

- données issues des dossiers médicaux des animaux dans les cabinets vétérinaires, fermes ou tout autre type d'établissement gérant des animaux de rente (y compris l'élevage de précision (*precision livestock farming*²)) ;
- données issues des registres de produits et de maladies ou de toute forme de registre lié aux animaux de compagnie ou de rente ;
- données collectées par les capteurs mobiles, dispositifs (de santé) de télédétection portés par les animaux³ ;
- données collectées par les propriétaires d'animaux (qualité de vie des animaux de compagnie, p. ex.)⁴ ;
- données provenant de laboratoires, de dossiers d'abattoirs ;
- données de programmes de surveillance (y compris surveillance des maladies) gérés par des organisations privées ou publiques ;
- données d'utilisation de classes de produits spécifiques (antimicrobiens, antiparasitaires, p. ex.) dans des populations afin d'optimiser les recommandations posologiques (actuellement étudié uniquement pour les médicaments à usage humain) ;
- compilation de ces données dans une base de données centrale ;
- données issues de la surveillance après la mise sur le marché, par exemple pharmacovigilance ou programmes de surveillance des résistances.

La qualité des sources des DVR est capitale quand on envisage d'utiliser ces données pour générer des PC. De ce fait, Swissmedic peut accepter les sources suivantes :

1. études observationnelles ;
2. dossiers électroniques ;
3. registres agricoles sur la fertilité ou la productivité (en tant qu'information complémentaire, p. ex. pour la sécurité) ;
4. données de surveillance des maladies émanant d'organisations privées ou publiques ;
5. données de programmes de surveillance après la mise sur le marché (pharmacovigilance, surveillance des résistances antimicrobiennes) émanant d'organisations privées ou publiques.

Le recours à toute autre source de données doit être évoqué avec Swissmedic avant le dépôt d'une demande.

6.3.3 Contrôles de la qualité avant soumission des PC

Les entreprises soumettant des DVR doivent prendre en compte les facteurs suivants afin de déterminer si les données sont appropriées à des fins réglementaires (s'il y a lieu, au cas par cas) :

- a. **Dispose-t-on des informations de base suivantes sur la source des données ?**

² D. Berckmans, *Animal Frontiers*, 2017. <https://doi.org/10.2527/af.2017.0102>

³ Griffies et al., *BMC Vet Res* 14 : 124, 2018 ; Benjamin and Yik, *Animals (Basel)*, 9(4), 2019.

⁴ Belshaw et al., *The Veterinary Journal*, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.07.016>

- Méthodes normalisées de diagnostic de la maladie
- Procédures de prescription ou d'achat de médicaments vétérinaires à des fins thérapeutiques et/ou de production, y compris pour les indications, formulations et posologies approuvées
- Traitements privilégiés pour la maladie ou l'indication concernée
- Méthodes standard pour mesurer les variables de production, le cas échéant
- Degré auquel ces informations sont collectées dans la source de données proposée. Les informations de base peuvent aussi inclure les précédentes utilisations documentées (publications révisées par des pairs ou lignes directrices sur la pratique, p. ex.) de la source de DVR.

b. **Les animaux dans la source de DVR sont-ils représentatifs de la population/classe cible prévue ?**

Il est important de déterminer si les sources des données portent sur toutes les populations pertinentes dans le cadre de l'étude si l'on souhaite utiliser ces sources pour examiner l'hypothèse de l'étude.

c. **Les DVR sont-elles suffisamment détaillées et exhaustives pour saisir les éléments de données essentiels ?**

Les éléments essentiels concernent l'exposition, les principales covariables, les résultats d'intérêt dans la population animale cible appropriée ou tout autre paramètre important (critères d'inclusion/exclusion, date de l'exposition, date du résultat, p. ex.) qui sont pertinents pour la problématique de l'étude (hypothèse) et pour sa conception. À cet égard, les entreprises doivent évaluer si la source de DVR inclut les éléments nécessaires pour saisir les informations spécifiques d'une formulation médicamenteuse (nom déposé, fabricant, lot et/ou numéro du lot, p. ex.). De plus, si les dossiers médicaux des animaux sont utilisés comme source de DVR, les entreprises doivent tenir compte de la continuité des soins : l'animal a-t-il reçu la totalité ou seulement une partie des soins dans un cabinet donné (recours à de multiples cabinets de soins primaires, orientation, urgences). Si les dossiers médicaux émanant du vétérinaire vers lequel l'animal est orienté ou d'une clinique d'urgence sont utilisés sans être reliés aux dossiers du vétérinaire primaire de l'animal, il est possible que la source des DVR propose des données limitées concernant les soins préventifs, les comorbidités et les médicaments concomitants. L'utilisation de médicaments en vente libre et de suppléments doit également être prise en compte quand on se sert des dossiers médicaux des animaux comme source de DVR. De plus, il se peut que des médicaments soient obtenus par le biais de canaux différents (importation, p. ex.) et ne soient pas enregistrés. Les dossiers médicaux des animaux ou protocoles doivent intégrer l'utilisation de médicaments en vente libre ou de suppléments si l'exposition à ces produits est pertinente pour la problématique de l'étude. Les protocoles doivent décrire comment une éventuelle lacune informationnelle sera comblée.

Il convient également de considérer si la source de DVR représente adéquatement les antécédents médicaux de l'animal et ses pathologies préexistantes et si l'on dispose des informations de suivi nécessaires pour évaluer la problématique en jeu.

La source de DVR doit également être évaluée pour déterminer si suffisamment d'éléments de données sont collectés pour compenser les facteurs de confusion susceptibles d'avoir un impact sur l'exposition ou les résultats pertinents, y compris les facteurs bien pris en compte dans la source de données proposée (facteurs de confusion mesurés) et ceux qui ne sont pas bien pris en compte (facteurs de confusion non mesurés ou mal mesurés). Dans de nombreuses sources de données basées sur les dossiers médicaux des animaux, des facteurs de confusion non mesurés ou mal mesurés sont notamment les facteurs relatifs à la gestion des animaux (alimentation ou activité physique, p. ex.), certaines mesures

physiques (condition physique, p. ex.), les résultats de tests diagnostiques de laboratoire et l'administration de médicaments concomitants par les propriétaires d'animaux, comme les médicaments en vente libre et les suppléments.

- d. **La source de données contient-elle un nombre adéquat d'animaux représentant la population/classe cible ?**
La durée du suivi est-elle adéquate pour confirmer les résultats d'intérêt sur la base de l'intervalle temporel biologiquement plausible dans lequel le résultat est censé se produire ?

Il convient de fournir des informations sur les différentes durées du suivi des animaux dans chaque source de données. En effet, la durée du suivi peut déterminer si les sources de données sélectionnées sont appropriées ou si des données complémentaires sont nécessaires pour évaluer les résultats qui requièrent de longues périodes de suivi.

- e. **Des sources de données supplémentaires sont-elles disponibles au besoin ?**
S'il manque des informations essentielles dans une source de données, celle-ci peut ne pas être suffisante pour atteindre les objectifs de l'étude. Il peut alors être nécessaire d'utiliser d'autres sources de données, de relier plusieurs sources entre elles ou de recueillir d'autres renseignements de manière prospective. La compilation de sources de DVR doit être appropriée sur le plan scientifique et tenir compte des différences de codage et d'établissement de rapports entre les sources.

7 Conclusions

Les demandes exclusivement fondées sur des PC ne sont à ce jour pas admises pour une nouvelle autorisation de mise sur le marché ou, d'une manière générale, pour toute modification d'une autorisation qui implique une extension du champ thérapeutique d'un médicament. Les PC sont considérées comme un outil supplémentaire pour appuyer une demande d'autorisation de mise sur le marché, en particulier dans le contexte de maladies rares où le besoin médical est important. La pertinence des PC dépend largement de la qualité des données et du contexte médical. Les PC peuvent être acceptées comme preuves complémentaires dès lors que des données de qualité élevée sont fournies et qu'une documentation détaillée concernant la collecte des données et la conduite des études est présentée.

À des fins de surveillance du marché, Swissmedic accepte des PC pour la mise en œuvre ou la modification de mesures de réduction des risques. Pour ces demandes ou pour les demandes modifiant l'utilisation thérapeutique d'un médicament, les demandes d'autorisation de mise sur le marché et de modifications peuvent être uniquement basées sur des PC, à condition que la qualité des données soit appropriée.

Les PC peuvent également servir à la surveillance des résistances aux agents antimicrobiens ou antiparasitaires utilisés pour les animaux de compagnie et les animaux de rente, conjointement avec les données de prescription.

Swissmedic suit activement et attentivement les évolutions à l'échelle internationale en matière d'utilisation de DVR/PC dans le cadre des processus réglementaires (FDA ou EMA, p. ex.).

Pour les *demandes de nouvelle autorisation de mise sur le marché* ou de *modifications* impliquant une extension du champ thérapeutique, il est recommandé d'organiser un *pre-submission meeting* avant le dépôt de toute demande contenant des PC.