Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 1er juin 2018 à POITIERS

Par Mademoiselle TARANSAUD Julie

Née le 30/10/1991

Etats des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la Commission de la Transparence

Composition du Jury :

Président du jury :

Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Directrice de thèse :

Madame RAGOT Stéphanie, Maitre de conférences et Praticien Hospitalier

Co-directrice de thèse :

Madame D'ANDON Anne, Médecin, chef du service Evaluation des médicaments à la Haute Autorité de santé

Membre du jury :

Madame COHN Emmanuelle, Pharmacien, chef du Bureau qualité et sécurité des soins (PF2) à la Direction générale de l'offre de soins

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2018 Thèse N°

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement

Le 1er juin 2018 à POITIERS

Par Mademoiselle TARANSAUD Julie

Née le 30/10/1991

Etats des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la Commission de la Transparence

Composition du Jury :

Président du jury :

Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités

Directrice de thèse :

Madame RAGOT Stéphanie, Maitre de conférences et Praticien Hospitalier

Co-directrice de thèse :

Madame D'ANDON Anne, Médecin, chef du service Evaluation des médicaments à la Haute Autorité de santé

Membre du jury :

Madame COHN Emmanuelle, Pharmacien, chef du Bureau qualité et sécurité des soins (PF2) à la Direction générale de l'offre de soins

LISTE DES ENSEIGNANTS

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et de Pharmacie

PHARMACIE

PROFESSEURS

CARATO Pascal	Chimie Thérapeutique
COUET William	Pharmacie Clinique
FAUCONNEAU Bernard	Toxicologie
GUILLARD Jérôme	Pharmaco-chimie
IMBERT Christine	Parasitologie
MARCHAND Sandrine	Pharmacocinétique
OLIVIER Jean Christophe	Galénique
PAGE Guylène	Biologie Cellulaire
RABOUAN Sylvie	Chimie Physique et Analytique
SARROUILHE Denis	Physiologie
SEGUIN François	Biophysique et Biomathématiques

MAITRES DE CONFERENCES

BARRA Anne	Immunologie-Hématologie
BARRIER Laurence	Biochimie
BODET Charles	Bactériologie
BON Delphine	Biophysique
BRILLAULT Julien	Pharmacologie
CHARVET Caroline	Physiologie
DEBORDE Marie	Sciences Physico-Chimiques
DEJEAN Catherine	Pharmacologie
DELAGE Jacques	Biomathématiques et Biophysique
DUPUIS Antoine	Pharmacie Clinique
FAVOT Laure	Biologie Cellulaire et Moléculaire
GIRARDOT Marion	Pharmacognosie, Botanique, Biodiversité végétale

GREGOIRE Nicolas	Pharmacologie
GRIGNON Claire	PH
HUSSAIN Didja	Pharmacie Galénique
INGRAND Sabrina	Toxicologie
MARIVINGT-MOUNIR Cécile	Pharmacochimie
PAIN Stéphanie	Toxicologie
RAGOT Stéphanie	Santé Publique
RIOUX BILAN Agnès	Biochimie
TEWES Frédéric	Chimie et Pharmaco-chimie
THEVENOT Sarah	Hygiène et Santé publique
THOREAU Vincent	Biologie Cellulaire
WAHL Anne	Pharmaco-chimie et Produits naturels

AHU

BINSON Guillaume

PAST - MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

DELOFFRE Clément	Pharmacien
HOUNKANLIN Lydwin	Pharmacien

PROFESSEUR 2nd DEGRE

DEBAIL Didier

MAITRE DE LANGUE - ANGLAIS

SIMMONDS Kévin

POSTE D'ATER

JUIN Camille

POSTE DE DOCTORANT

BERNARD Clément

DOUMAS Manon

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de cette thèse.

Je tiens avant tout à remercier ma co-directrice de thèse, le Docteur Anne D'ANDON, d'avoir accepté d'encadrer ce projet et de m'avoir permis d'intégrer son équipe au sein du service Evaluation des médicaments. Je vous remercie vivement pour votre disponibilité, votre enseignement et votre confiance dans la reprise de la cardiologie.

Je tiens à exprimer mes remerciements au Professeur Bernard FAUCONNEAU d'avoir accepté avec gentillesse de présider ce jury.

Je suis également reconnaissante envers le Docteur Stéphanie RAGOT d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour le temps qu'elle a consacré à juger ce travail. C'est grâce à vos cours sur les essais cliniques et la santé publique que j'ai eu l'envie de poursuivre mes études dans ce domaine.

Je voudrais grandement remercier le Docteur Emmanuelle COHN pour avoir accepté de me soutenir et de faire partie de ce jury. Merci d'avoir partagé tes connaissances en cardiologie, de ta grande disponibilité et de ton aide précieuse tout au long de ce travail.

Je souhaite sincèrement remercier le Docteur Mathilde GRANDE pour sa gentillesse, ses nombreux conseils, sa disponibilité et pour sa relecture enrichissante.

Un grand merci à mes collègues du service Evaluation des médicaments, de m'avoir fait un accueil chaleureux, pour votre enthousiasme communicatif et vos encouragements dans ce travail. C'est un réel plaisir de venir travailler chaque jour avec vous.

Je ne peux indéniablement terminer ces études sans adresser mes remerciements :

A mes parents, sans qui tout cela n'aurait été possible.
Un grand merci pour votre soutien et confiance indéfectible qui, en m'ayant permis de me dépasser et de connaitre mes capacités, sont le fondement de ce que je suis. Aucun mot ne vous remerciera jamais assez.

A ma sœur, Marine, d'avoir fait de ma vie ce qu'elle ait aujourd'hui.
Merci pour ta présence, ton soutien et ton amour. J'admire ta force et ton courage, que tu as su me faire partager.

À ma famille,
Merci pour vos attentions et encouragements qui m'ont accompagné tout au long de ces années. J'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir.

A mes amis de la faculté
Merci à toutes ces personnes incroyables pour avoir fait de ces études un moment magique et inoubliable, et sans qui elles n'auraient pas été les mêmes.

A Chloé, qui a été le point de départ de cette longue histoire.
Un grand merci pour ton amitié sans faille et pour avoir eu le courage de relire cette thèse.

A Justine,
Merci de m'avoir aidé et rassuré durant ces derniers mois. Je te remercie des moments « délirants » et de complicités qui me laisseront de très bons souvenirs de notre colocation parisienne.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 11

LISTE DES TABLEAUX 13

LISTE DES FIGURES 14

1. INTRODUCTION 17

1.1. Le circuit du médicament 17

1.1.1. Phase de recherche et de développement 17

1.1.2. Phase administrative 17

1.1.3. Phase de commercialisation et pharmacovigilance 19

1.1.4. Cas exceptionnels : les mécanismes d'accès précoces 21

1.2. La Haute Autorité de santé [7] 22

2. EVALUATION DES MEDICAMENTS EN VUE DE LEUR PRISE EN CHARGE PAR LA SOLIDARITE NATIONALE 25

2.1. La Commission de la Transparence 25

2.1.1. Composition et missions de la Commission 25

2.1.2. Fonctionnement de la Commission 27

2.2. Doctrine de l'évaluation par la Commission 28

2.2.1. Le cadre réglementaire 28

2.2.2. Les critères d'évaluation 29

2.2.2.1. Le service médical rendu (SMR) 29

2.2.2.2. L'amélioration du service médical rendu (ASMR) 30

2.2.2.3. La population cible 32

2.3. Motifs de demande et processus d'évaluation 33

2.4. Délai de traitement des demandes [22] 35

2.5. Fixation du prix et importance du niveau de l'ASMR 36

2.5.1. Fixation du prix 36

2.5.2. Importance de l'ASMR 38

2.6. Activité en volume 40

3. REFORME DES MODALITES D'EVALUATION DES MEDICAMENTS 41

3.1. La mission « POLTON » [22] 42

3.1.1. Analyse du processus actuel d'évaluation des médicaments par le service Evaluation des médicaments 43

3.1.2. Etats des lieux des difficultés rencontrées 44

3.2. Perspectives d'évolution du système d'évaluation des médicaments 45

3.2.1. Les propositions d'évolution du couple SMR/ASMR issues du rapport POLTON [22] 45

3.2.2. Actions mises en place par le SEM à la suite du rapport POLTON 48

4. EVALUATION DES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES 49

4.1. Objectif 49

4.2. Matériels et Méthodes 49

4.3. Résultats 52

4.3.1. Caractéristiques des médicaments cardiovasculaires évalués entre 2010 et 2015 par la Commission de la Transparence 52

4.3.2. Analyse des critères influençant l'appréciation du SMR 54

4.3.2.1. Répartition des niveaux de SMR sur la période 2010-2015 54

4.3.2.2. Gravité de la maladie 55

4.3.2.3. Visée du traitement 56

4.3.2.4. Place dans la stratégie thérapeutique 57

4.3.2.5. Quantité d'effet (rapport efficacité/effets indésirables) 57

4.3.2.6. Intérêt de santé publique 58

4.3.2.7. Besoin thérapeutique et SMR 59

4.3.2.8. Pondération du SMR 60

4.3.2.9. Cas des SMR insuffisants 62

4.3.3. Analyse des critères influençant l'appréciation de l'ASMR 64

4.3.3.1. Description des niveaux d'ASMR sur la période 2010-2015 64

4.3.3.2. Relation entre la qualité de la démonstration et le niveau de l'ASMR 66

4.3.3.3. Relation entre le besoin thérapeutique et le niveau de l'ASMR 75

4.3.3.4. Relation entre la tolérance et le niveau de l'ASMR 76

4.3.3.5. Pondération de l'ASMR 77

4.4. Cas particuliers 80

4.5. Discussions 81
4.5.1. Discussions sur l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires 81
4.5.2. Mise en perspective avec les résultats du rapport POLTON et des autres bilans spécifiques disponibles 85
4.5.3. Mise en perspective avec les résultats observés en cardiologie sur l'année 2016 89
5. PERSPECTIVES ET TRAVAUX DU SERVICE EVALUATION DES MEDICAMENTS 94
6. CONCLUSION 97
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 100
ANNEXES 105
Annexe 1 - Processus d'évaluation d'un médicament 106
Annexe 2 - Grille de lecture standardisée prédéfinie 107
Annexe 3 – Cartographie détaillée des niveaux de SMR 110
SMR important 110
SMR modéré 110
SMR insuffisant 111
Annexe 4 – Critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016 112
Critères du SMR 112
Critères de l'ASMR 113
Annexe 5 – Chapitre « comparateurs cliniquement pertinent » de l'avis de transparence 114
RESUME 115

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS	SIGNIFICATION
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCP	Comparateur cliniquement pertinent
CEESP	Commission Evaluation Economique et Sante Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CNAMTS	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNEDiMTS	Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CSP	Code de la Santé Publique
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
CTV	Comité Technique des Vaccinations
CV	Cardiovasculaire
DEMESP	Direction de l'Evaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
GHS	Groupes Homogènes de Séjours
HAS	Haute Autorité de santé
ISP	Intérêt de Santé Publique
ITR	Intérêt Thérapeutique Relatif
JO	Journal Officiel

ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
QD	Procédure d'instruction en Question Diverse
RSI	Régime Social des Indépendants
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
PIC	Procédure d'Instruction Complète
PIS	Procédure d'Instruction Simplifiée
SEM	Service Evaluation des Médicaments
SMR	Service Médical Rendu
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VTR	Valeur Thérapeutique Relative

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Taux de remboursement suivant les caractéristiques du médicament 30

Tableau 2. Niveaux de l'ASMR 32

Tableau 4. Répartition des médicaments cardiovasculaires par procédure d'enregistrement de l'AMM 53

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des différents médicaments cardiovasculaires ayant obtenu une ASMR (niveau I à IV) 79

Tableau 6. Nombre de médicaments et d'indications examiné entre 2010 et 2015 dans chaque aire thérapeutique 85

Tableau 7. Critères pondérant l'appréciation du SMR selon l'aire thérapeutique 87

Tableau 8. Critères pondérant l'appréciation de l'ASMR pour chaque aire thérapeutique 88

Tableau 9. Médicaments cardiovasculaires examinés par la CT en PIC durant l'année 2016 . 90

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma d'organisation de la décision de remboursement d'un médicament 20

Figure 2. Délai de traitement des demandes (d'après le rapport POLTON) 36

Figure 3. Nouveau schéma en inscription proposé par le service Evaluation des médicaments 47

Figure 4. Répartition du nombre d'indications évaluées durant la période 2010-2015..... 52

Figure 5. Répartition des médicaments cardiovasculaires par classe pharmaco-thérapeutique 53

Figure 6. Répartition (valeur absolue) des niveaux de SMR 55

Figure 7. Répartition (%) des niveaux de SMR par année 55

Figure 8. Répartition (%) de la visée du traitement au sein de chaque niveau de SMR..... 56

Figure 9. Répartition (%) des niveaux de SMR selon la visée du traitement 56

Figure 10. Répartition (%) de la place dans la stratégie au sein de chaque niveau de SMR ... 57

Figure 11. Répartition (%) des niveaux de SMR selon la place dans la stratégie..... 57

Figure 12. Répartition (%) de la quantité d'effet au sein de chaque niveau de SMR 58

Figure 13. Répartition (%) de l'ISP au sein de chaque niveau de SMR 58

Figure 14. Répartition (%) des niveaux de SMR selon le degré de l'ISP..... 59

Figure 15. Répartition (%) de l'existence d'alternatives thérapeutiques au sein de chaque niveau de SMR..... 59

Figure 16. Cartographie des SMR important (n=28) 61

Figure 17. Cartographie des SMR modéré (n=3)..... 61

Figure 18. Cartographie des SMR insuffisant (n=8) 61

Figure 19. Cartographie détaillée des SMR insuffisants 63

Figure 20. Répartition des niveaux d'ASMR 64

Figure 21. Répartition (%) des médicaments apportant une ASMR (niveau I à IV) en comparaison ceux n'apportant pas d'ASMR (niveau V) au sein de chaque année 65

Figure 22. Répartition des niveaux de l'ASMR selon le libellé comparatif 65

Figure 23. Argumentation détaillée selon le niveau de l'ASMR 66

Figure 24. Répartition (%) du type d'étude au sein de chaque niveau de l'ASMR 67

Figure 25. Répartition de la qualité d'étude au sein de chaque niveau de l'ASMR 67

Figure 26. Répartition des niveaux de critiques de la méthodologie de l'étude avec leur intensité selon le type d'étude considérée 68

Figure 27. Répartition du caractère de la randomisation selon le niveau de l'ASMR 68

Figure 28 . Répartition des critiques de l'étude pivot pour chaque niveau de l'ASMR 69

Figure 29. Répartition des niveaux de l'ASMR selon la critique de chaque type d'étude 70

Figure 30. Répartition (%) des niveaux de critique du comparateur selon le type de comparateur considéré 70

Figure 31. Répartition du type de comparateur considéré et sa critique selon le niveau de l'ASMR obtenue 71

Figure 32. Répartition des niveaux de l'ASMR selon la critique du type de comparateur considéré 72

Figure 33. Répartition de la qualité du critère de jugement principal au sein de chaque niveau de l'ASMR 73

Figure 34. Répartition des critères de jugement principal au sein de chaque niveau de l'ASMR 74

Figure 35. Répartition des niveaux d'ASMR selon la significativité de l'étude pivot sur le critère de jugement principal 75

Figure 36. Répartition du nombre d'alternatives thérapeutiques pertinentes au sein de chaque niveau de l'ASMR 76

Figure 37. Répartition de la tolérance selon le niveau de l'ASMR 77

Figure 38. Répartition des SMR selon l'aire thérapeutique entre 2010 et 2015 86

Figure 39. Répartition des ASMR selon l'aire thérapeutique entre 2010 et 2015 87

Figure 40. Cartographie des SMR importants sur l'année 2016 (n=3) 92

Figure 41. Cartographie des SMR faibles sur l'année 2016 (n=2) 92

Figure 42. Cartographie des SMR insuffisants sur l'année 2016 (n=2) 92

1. INTRODUCTION

1.1. Le circuit du médicament

L'accès au marché d'un médicament est un processus complexe, qui est soumis à différentes exigences tant techniques que règlementaires en France (*cf*. Figure 1).

1.1.1. Phase de recherche et de développement

Le circuit du médicament démarre par une phase de recherche et de développement qui nécessite environ une quinzaine d'années pour que la molécule d'intérêt thérapeutique devienne un médicament. Cette phase comprend trois étapes clés [(1)] :

- La **recherche exploratoire**, phase qui précède le dépôt du brevet d'une molécule. Une fois la découverte d'une molécule potentiellement efficace, un brevet est déposé pour protéger l'innovation, pendant une durée minimale de 20 ans ;
- La **recherche préclinique,** qui permet d'évaluer la molécule sur des cellules en culture (*in vitro*) et chez l'animal (*in vivo*) ;
- La **recherche clinique**, qui teste la molécule chez l'homme selon trois phases :
    - La phase I qui évalue la tolérance, l'innocuité et l'activité pharmacologique de la molécule chez des volontaires sains ;
    - La phase II qui évalue l'efficacité et la recherche de dose chez des petites populations de malades ;
    - La phase III, correspondant aux études « pivots », qui étudie l'efficacité et la sécurité de la molécule sur un grand groupe de malades.

Une fois la phase de recherche clinique effectuée, l'accès au marché du médicament est fortement régulé et passe obligatoirement par une phase administrative avant toute commercialisation du médicament.

1.1.2. Phase administrative

Si le médicament s'avère sûr et efficace, l'accès au marché français nécessite l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès des autorités compétentes. Elle est délivrée au niveau européen par la Commission européenne, après avis favorable du Comité des médicaments à usage humains (CHMP) de l'Agence européenne du médicament

(EMA), ou au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) après avis de la Commission d'AMM. Il existe quatre voies pour l'obtention d'une AMM [(2) (3)] :

- **La procédure nationale** : le dossier est déposé à l'ANSM qui octroi l'AMM après avis de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé ;
- **La procédure décentralisée :** le dossier est déposé simultanément auprès des différents Etats membres choisis par la firme pharmaceutique, à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un Etat membre de l'Union européenne. L'évaluation est menée par un état choisi comme Etat membre de référence. Les médicaments autorisés selon cette procédure sont ensuite gérés selon les règles établis pour la reconnaissance mutuelle. L'autorisation de mise sur le marché est délivrée nationalement, par l'ANSM en France ;
- **La procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen** : un Etat membre de référence choisi par la firme pharmaceutique octroi une AMM selon les règles qui lui sont propres et d'autres Etats reconnaissent cette AMM sur leur territoire ;
- **La procédure centralisée à l'échelon européen** : un dossier est déposé à l'EMA, qui statue après avis du CHMP. L'AMM accordée est alors valable dans tous les pays de l'Union Européenne.

Le dossier d'AMM soumis par le laboratoire pharmaceutique réunit l'ensemble des données issues des études précliniques et cliniques, ainsi que celles concernant le développement industriel du médicament. Son évaluation repose sur trois critères principaux : la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité. Sur la base de ces données, l'Autorité de santé mesure la balance bénéfice/risque du médicament, qui doit être favorable pour la délivrance d'une AMM.

Une fois cette autorisation obtenue et, **si le laboratoire pharmaceutique souhaite en obtenir le remboursement**, il doit déposer auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) un dossier de demande d'inscription sur la ou les listes des médicaments remboursables par la solidarité nationale : la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour être remboursé dans les pharmacies de ville, et/ou la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour être pris en charge à l'hôpital.
Après une discussion et évaluation scientifique sur le bienfondé de la prise en charge du médicament, la Commission qualifie le Service Médical Rendu (SMR), l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et la population cible du médicament afin de remettre au

Ministre de la santé un avis consultatif recommandant ou non l'inscription du médicament au remboursement. L'évaluation de la CT sera conjuguée à celle de la Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDiMTS) dès lors qu'un médicament est associé à un acte ou à un dispositif médical. De même, une évaluation médico-économique pourra être réalisée par la Commission Evaluation Économique et Sante Publique (CEESP), en complément de celle de la CT, pour les médicaments revendiquant une ASMR I à III et qui ont ou sont susceptibles d'avoir un impact budgétaire significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.
L'avis de la CT est ensuite transmis au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe par convention le prix du médicament, à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui en fixe le taux de remboursement, et au Ministre chargé de la santé qui décide *in fine* de la prise en charge du médicament par l'Assurance Maladie.

Une fois ces trois étapes finalisées, l'arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables ainsi que les avis de fixation du prix et du taux de remboursement pour un usage en ville sont publiés concomitamment au Journal Officiel (JO). Le médicament pourra alors être commercialisé et remboursé par l'Assurance Maladie.

1.1.3. Phase de commercialisation et pharmacovigilance

Après commercialisation du médicament, **qu'il soit remboursable ou en accès libre en pharmacie de ville**, une réévaluation périodique de son AMM est réalisée par l'ANSM pour garantir la sécurité des patients et le bénéfice thérapeutique du médicament en conditions réelles d'utilisation. Pour cela, elle effectue une réévaluation du rapport bénéfice/risque, assure une surveillance des effets indésirables et des risques nouveaux par le biais du système de pharmacovigilance, veille à la conformité de l'utilisation du médicament et réalise si besoin des études indépendantes de pharmacoépidémiologie en lien avec la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

Alors que l'inscription du **médicament aux collectivités** (pris en charge à l'hôpital) est valable sans limitation de durée, celle sur la **liste sécurité sociale** (pour un usage en ville) est valable pour une durée de 5 ans renouvelable. La Commission de la Transparence est donc tenue de réévaluer systématiquement, de façon quinquennale, le bienfondé du remboursement (renouvellement d'inscription) des médicaments de cette dernière liste. A cette occasion, la Commission se prononce sur le maintien ou la modification du SMR des spécialités concernées en prenant en compte les nouvelles données d'efficacité, de

tolérance et d'utilisation disponibles, ainsi que les stratégies thérapeutiques des indications concernées.

Néanmoins, une réévaluation des conditions d'inscription sur l'une des deux listes peut être sollicitée à tout moment par les pouvoirs publics, la Commission elle-même ou le laboratoire exploitant.

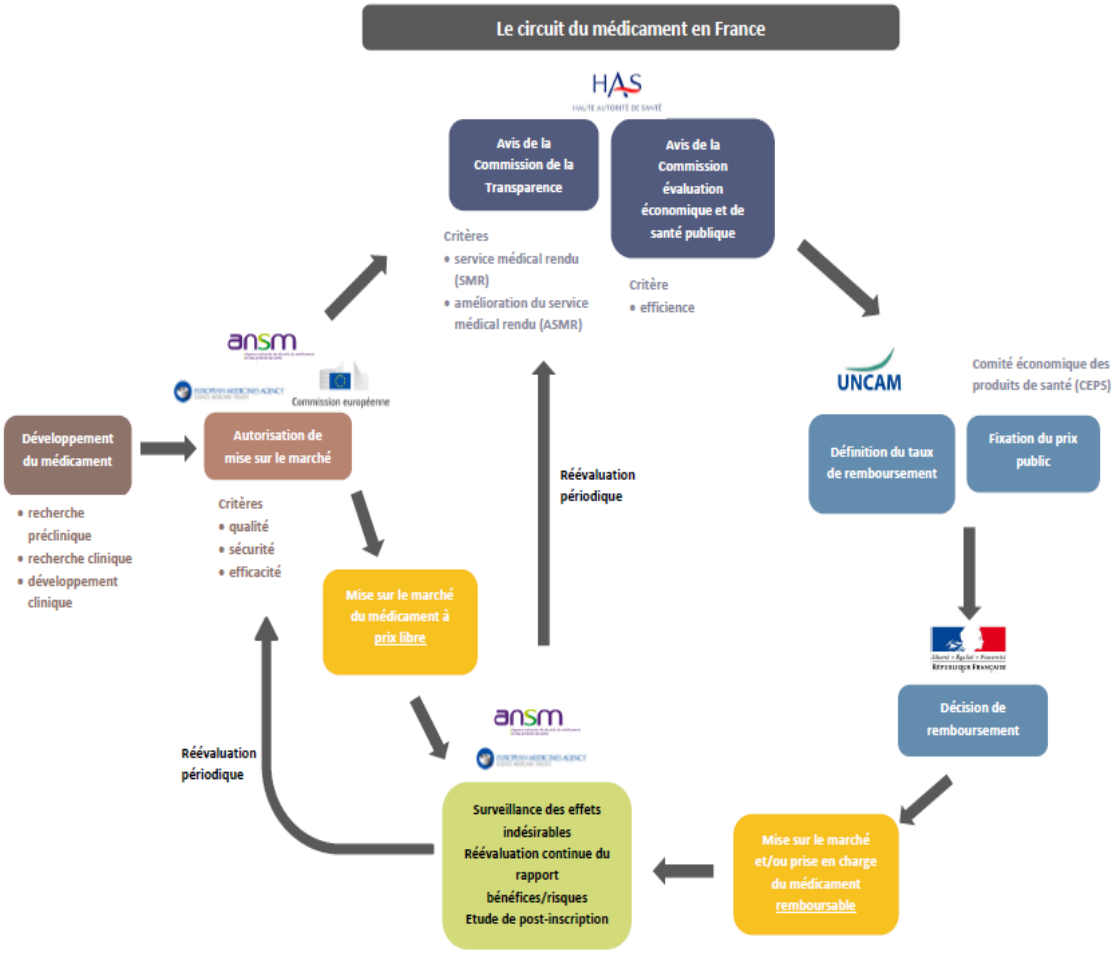


Figure 1. Schéma d'organisation de la décision de remboursement d'un médicament (source : DGS - juin 2016)

1.1.4. Cas exceptionnels : les mécanismes d'accès précoces

En France, un accès **précoce à des médicaments ne bénéficiant pas d'AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique** est possible, et est conditionné par l'obtention préalable d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) délivrée par l'ANSM [(4)]. Par dérogation à la procédure d'AMM, l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) [(5)] fixe les conditions d'utilisation à des fins thérapeutiques et à titre exceptionnel des médicaments sans AMM en France ; ils doivent être destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Leur efficacité et sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques. En pratique, il existe deux types d'ATU [(4)] :

- **« L'ATU de cohorte (ATUc)**, concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées et s'adresse à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Elle est délivrée à la demande du laboratoire qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé » ;
- **« L'ATU nominative (ATUn)**, est délivrée pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. Il s'agit de médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. L'ATUn ne peut être délivrée par l'ANSM que s'il y a eu une demande d'ATUc ou d'AMM pour le médicament concerné (ou si le laboratoire s'engage à déposer une telle demande dans un délai déterminé), ou bien si un essai clinique ou une demande d'autorisation d'essai clinique est en cours en France ».

Les ATU de médicaments sont subordonnées à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi entre l'ANSM et le laboratoire pharmaceutique (article R5121-70 du Code de la Santé Publique). Ce protocole comporte plusieurs éléments dont les modalités de suivi des patients traités et celles de recueil des données relatives : aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation effective du médicament, à l'efficacité du médicament et aux effets indésirables résultant de cette utilisation. Il comporte également des informations à destination des patients, qui leurs seront remises par les médecins prescripteurs.

Par ailleurs, l'utilisation exceptionnelle de **médicaments commercialisés dans des indications non conformes à leur AMM** peut être encadrée par l'ANSM en élaborant une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), sous réserve qu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable [6]. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable. Durant cette période, le laboratoire met en place un suivi des patients avec le recueil de données d'efficacité, de tolérance et d'utilisation du médicament dans l'objectif de concilier l'accès rapide au traitement et la sécurité des patients.

1.2. La Haute Autorité de santé [7]

Autorité publique indépendante à caractère scientifique, la Haute Autorité de santé (HAS) a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie et est, depuis, également régie par les dispositions de la loi 2017-55 du 20 janvier 2017 et de la loi organique n° 2017-54 du 20 janvier 2017 relatives aux autorités administratives indépendantes et autorités publiques indépendante.

Dotée d'une mission générale de contribution à la régulation du système de santé par l'amélioration de la qualité et de l'efficience, la HAS a vu le champ de ses missions évoluer depuis 2005 par de nombreuses modifications législatives. Ces missions, définies aux articles L.161-37 et suivants du Code de la Sécurité Sociale (CSS) [8], visent à assurer à tous les patients et usagers un accès pérenne et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficients que possible. Ses missions peuvent être regroupées en trois activités principales :

- Évaluer les produits, interventions et technologies de santé ;
- Recommander les bonnes pratiques professionnelles et faciliter leur mise en œuvre par des outils, guides et méthodes ;
- Certifier les établissements de santé et accréditer les professionnels.

La Haute Autorité de santé est organisée autour d'un Collège composé de 7 membres (dont une Présidente) nommés par décret du président de la République qui assurent la présidence de 6 commissions spécialisées (dont la **Commission de la Transparence**), ainsi qu'autour de divers services repartis en trois directions opérationnelles et d'un secrétariat général.

Avec ses commissions, la HAS a pour missions :

- D'évaluer d'un point de vue médical et économique les produits, actes, prestations et technologies de santé, en vue de leur admission au remboursement et de la fixation de leur prix. Pour mener à bien cette mission, elle s'appuie sur les trois commissions réglementaires : **la CT**, la CNEDiMTS et la CEESP ;
- D'élaborer des recommandations de bonnes pratiques cliniques, d'actions de santé publique, des recommandations sur les études médico-économiques et sur les stratégies de prise en charge à destination des professionnels de santé et des patients. Pour cette mission elle s'appuie sur la Commission des stratégies de prise en charge et la Commission des pratiques et des parcours ;
- D'évaluer, en vue de leur amélioration, la qualité des soins et la sécurité des patients dans les établissements de santé et en médecine de ville. Cela se traduit par trois types d'activités : la certification des établissements de santé, le pilotage d'indicateurs de qualité et de sécurité des soins et l'accréditation des praticiens et équipes médicales. Pour se faire, la HAS s'appuie sur la Commission de certification des établissements de santé ;
- De rendre des avis dans le cadre de sa mission d'aide à la décision des pouvoirs publics.

La HAS s'est dernièrement vu confier de nouvelles missions [(7)], certaines résultant de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 (par exemple l'organisation de consultations précoces, préalables à l'évaluation, entre le Service Evaluation des Médicaments (SEM) de la HAS et les laboratoires pharmaceutiques afin d'anticiper les exigences de l'évaluation), les autres reprenant les anciennes missions du Comité Technique des Vaccinations (CTV). Par ailleurs, la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (communément nommée loi « JARDE »), confiant à la HAS la reconnaissance de l'intérêt pour la santé publique de ces recherches, est désormais applicable à la suite de la publication du décret en novembre 2016 [(9)].

Le statut d'autorité publique indépendante de la HAS implique qu'elle doit exercer ses missions avec transparence, impartialité et indépendance [(10)]. Pour garantir la qualité et l'indépendance de ses travaux, la HAS a créée, dès 2006, le comité Déontologie et indépendance de l'expertise. Il a mis en place des règles de gestion des liens et de prévention des conflits d'intérêts, qui sont colligées dans le Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts ainsi que dans la charte de déontologie. Elles imposent :

- Une obligation pour toute personne participant aux travaux de la HAS (agents de la HAS, membres de son Collège ou de ses commissions, experts externes) de remplir une déclaration d'intérêts ;
- Une analyse et gestion systématique de ces liens pour prévenir toute situation de conflit d'intérêts avec les acteurs de la santé (industriels des produits de santé, associations d'usagers, sociétés savantes, organismes publics, …).

En application de la loi de modernisation de notre système de santé et du décret 2016-779 du 10 juin 2016, la HAS s'est récemment dotée d'un déontologue chargé de veiller, en toute indépendance, au respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts et de prévention des conflits d'intérêts qui s'imposent à la HAS [(11)]. Il vérifie que les décisions issues de l'analyse des liens d'intérêts déclarés sont prises en compte et que les mesures pour prévenir ou faire cesser toute situation de conflits d'intérêts sont appliquées [(7)]. Le déontologue exerce ses missions en collaboration directe avec les services de la HAS et en tenant compte des avis et recommandations du comité Déontologie et indépendance de l'expertise de la HAS.

Un Comité de validation des déclarations d'intérêts est chargé, depuis mars 2017, d'analyser les liens d'intérêts que révèlent les déclarations d'intérêts de l'ensemble des personnes intervenants auprès de la HAS, au regard des missions auxquelles elles sont recrutées [(11)]. Au regard de cette analyse, la HAS décide si la personne peut ou non participer à la mission.

2. EVALUATION DES MEDICAMENTS EN VUE DE LEUR PRISE EN CHARGE PAR LA SOLIDARITE NATIONALE

2.1. La Commission de la Transparence

2.1.1. Composition et missions de la Commission

La Commission de la Transparence est une instance scientifique consultative composée d'experts indépendants – médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie – et qui depuis 2015, est également composée de représentants des associations de malades et d'usagers du système de santé [(12)].
En plus de son Président, la CT est composée [(13)] de 20 membres titulaires, dont deux vice-présidents et un représentant des usagers, et de 7 membres suppléants ayant une voix délibérative. Ils sont nommés par décision du Collège de la HAS pour une période de trois ans, renouvelable deux fois. La Commission comprend également 7 membres supplémentaires ayant une voix consultative, représentant les principales administrations de santé (la Direction de la Sécurité Sociale – DSS, la Direction Générale de la Santé – DGS, la Direction Générale de l'Offre de Soins – DGOS, et l'ANSM) et les caisses d'assurance maladie (la CNAMTS et la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole – MSA). La Commission se réunit toutes les deux semaines, le mercredi, dans les locaux de la HAS.

Les articles R.163-2 à R.163-21 du CSS et le règlement intérieur de la Commission [(14)] régissent la composition, les missions ainsi que le fonctionnement de la Commission.

La Commission a pour missions principales d'éclairer les pouvoirs publics sur les décisions de remboursement des médicaments et de contribuer à l'amélioration du bon usage de ces médicaments auprès des professionnels de santé et des patients.
Pour ce faire, la Commission :

- Évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, pour lesquels il existe une demande d'inscription par le laboratoire exploitant sur les listes des médicaments remboursables par la solidarité nationale, qu'il s'agisse d'une première inscription, d'un renouvellement d'inscription, d'une extension d'indication ou d'une réévaluation programmée à la demande du Ministère, du laboratoire ou par auto-saisine de la CT ;
- Rend un avis consultatif sur la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, en appréciant leur SMR ainsi que

l'ASMR qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles pour chacune des indications de l'AMM ;

- Contribue au bon usage du médicament par la diffusion de documents d'information sur les produits de santé (synthèses d'avis, fiches de bon usage des médicaments, fiche d'information thérapeutique pour les médicaments d'exception), apportant ainsi une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique.

Pour les accomplir, la Commission peut faire appel à toute personne qualifiée (parties prenantes, sociétés savantes, ...) ou tout expert externe, sans liens les plaçant en situation de conflits d'intérêts, chargés en raison de leur compétence dans le domaine d'évaluation considéré d'éclairer la Commission sur un ou plusieurs points, tels que : l'affection en cause (maladie rare, maladie ou évolution naturelle de la maladie encore mal décrites dans la littérature), les stratégies habituelles de prise en charge, le besoin thérapeutique avec l'identification des comparateurs, l'analyse critique des aspects méthodologiques et/ou cliniques des études, l'estimation de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et le cas échéant, de son intérêt pour la santé publique et enfin la description et une estimation de la population cible.

Depuis peu, la Haute Autorité de santé implique dans ses travaux les associations de patients et les usagers du système de santé [(15)]. Ils peuvent désormais contribuer à l'évaluation des médicaments par la Commission de la Transparence en formulant, via un questionnaire type élaboré par la HAS, leur point de vue sur le vécu de la maladie et des conséquences pour le patient et de son entourage, sur leur expérience du parcours de soins et des traitements existants et sur leurs attentes du traitement, qui sera mis à disposition des membres de la Commissions. Cette nouvelle modalité de participation vient renforcer celles déjà existantes pour intégrer la position des patients au cours des évaluations des médicaments, que ce soit à travers des sollicitations ponctuelles d'associations de patients ou par la présence de membres représentant des associations de patients ou d'usagers dans la Commission.

2.1.2. Fonctionnement de la Commission

Pour son fonctionnement, la Commission de la Transparence s'appuie sur **le Service Evaluation des Médicaments** (SEM) de la HAS. Il se compose du chef de service, de deux adjointes et d'une équipe de chefs de projet médecins et pharmaciens assistés d'un secrétariat.
Rattaché à la Direction de l'Evaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (DEMESP), le SEM assure l'organisation et la préparation des travaux de la Commission. Il veille à la recevabilité administrative, réglementaire et scientifique du dossier déposé par le laboratoire pharmaceutique, en vérifiant que toutes les données nécessaires à l'évaluation du médicament sont bien présentes. Comme précisé dans l'article R.163-9 du CSS [(16)], si les éléments d'appréciation communiqués par le laboratoire qui exploite le médicament sont insuffisants, la Commission peut notifier au demandeur les renseignements complémentaires qui sont exigés et suspendre les délais d'instruction jusqu'à réception des informations demandées. Le SEM est également chargé de l'instruction scientifique interne des demandes, il prépare la synthèse et l'analyse critique des données disponibles dans un document préparatoire en vue de l'examen par la Commission. Enfin, il veille à la qualité des documents préparés pour la Commission, aux respects des procédures ainsi que des délais.

Le bureau de la Commission se réunit chaque semaine, le mardi matin, afin de préparer avec le SEM les séances de la Commission. Il se compose du président et des deux vice-présidents de la Commission, et a délégation pour [(14)] :

- Décider du type de procédure d'instruction, après présentation par le chef de projet et prise en compte du contenu du dossier soumis par le laboratoire ;
- Décider de recourir à des experts externes et les choisir au regard de leur compétence, après avoir examiné leurs liens d'intérêts ;
- Désigner, le cas échéant, un ou plusieurs rapporteurs parmi les membres de Commission ;
- Lors de la phase contradictoire, décider des modalités de prise en compte des observations faites par les laboratoires pharmaceutiques sur les projets d'avis et statuer sur les observations mineures, à savoir celles ne portant ni sur l'appréciation du SMR, ni sur l'appréciation de l'ASMR ;
- Déterminer si de nouvelles données scientifiques ou règlementaires, qui sont portées à la connaissance de la Commission, nécessitent un nouvel examen ;
- Décider de la suspension de l'instruction d'un dossier ;

- Proposer des sujets sur lesquels portent les documents d'information ;
- Se prononcer sur le caractère présumé innovant d'un médicament.

2.2. Doctrine de l'évaluation par la Commission

Pour remplir ses missions, la Commission de la Transparence s'appuie sur un cadre réglementaire (CSS, CSP, règlement intérieur, rapport d'activité), des données médicales, une méthodologie scientifique et un raisonnement qui en constituent sa doctrine.
Depuis une quinzaine d'années, la qualité de l'évaluation par la Commission s'est renforcée en tenant compte de l'évolution du niveau d'exigence et de l'environnement scientifique et médical. Il comprend désormais une pharmacopée fournie couvrant une part non négligeable des besoins médicaux ainsi qu'une exigence de méthodologie rigoureuse d'élaboration de la preuve scientifique. La pratique de cette évaluation et la pondération des critères d'évaluation ont évolué au fil du temps pour aboutir en 2011 à la publication de la **doctrine de la Commission de la Transparence** [17].
Cette doctrine explicite les modalités et principes selon lesquels elle met en œuvre l'évaluation des médicaments en vue de leur prise en charge par l'Assurance Maladie. Elle réunit ainsi l'ensemble des éléments permettant à la Commission de se prononcer sur le bienfondé de la prise en charge des médicaments par la solidarité nationale (SMR), sur la quantification de l'apport thérapeutique (ASMR) et sur la population cible du médicament. La doctrine de la Commission, mise à jour chaque année depuis 2012, s'applique actuellement à l'évaluation de l'ensemble des médicaments quel que soit l'aire thérapeutique.

2.2.1. Le cadre réglementaire

La réglementation française impose que les médicaments soient évalués dans le cadre strict de leur AMM et pris en charge uniquement s'ils sont inscrits sur une des deux listes de la solidarité nationale, établi après avis de la Commission de la Transparence. Pour rappel, lorsque cet avis est favorable à l'inscription, il contribue à la fixation du prix du médicament par le CEPS. La séparation entre l'évaluation scientifique et la décision par les pouvoirs publics conduit à ne pas intégrer le critère économique dans l'évaluation de la CT.

Le Code de la Sécurité Sociale [18], en plus de régir la composition et les missions de la Commission, précise les critères sur lesquels elle doit s'appuyer pour rendre ses avis. Il définit en particulier les critères du SMR [19] et stipule la nécessité d'évaluer l'ASMR et la population cible. Il stipule également que la Commission peut, en outre, demander les

informations et études complémentaires (étude en vie réelle) indispensables à la réévaluation du SMR par le médicament (article R 163-18 du CSS).

Les principales conclusions de l'évaluation par la Commission répondent aux questions posées par les décideurs, qui sont [7] :

- Ce médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale, à l'hôpital et/ou en ville ? Si oui, à quel taux pour la ville ?
- Quelle est la valeur ajoutée du médicament, c'est-à-dire le progrès thérapeutique ou diagnostique qu'il apporte par rapport aux thérapeutiques déjà disponibles dans le cadre d'une prise en charge optimale ?
- Quel est l'effectif de la population pour laquelle le remboursement est justifié ?
- Quel est l'impact de ce médicament sur la santé publique ?

2.2.2. Les critères d'évaluation

2.2.2.1. Le service médical rendu (SMR)

Les cinq critères constitutifs du SMR par un médicament sont explicitement définis par décret [19], et sont :

- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament. Le caractère diagnostique d'un médicament n'est pas mentionné dans le décret ;
- Le rapport efficacité / effets indésirables du médicament. Cette composante ne remet pas en cause le rapport bénéfice / risque apprécié par les autorités sanitaires (ANSM, EMA), seules légitimes en ce domaine ;
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- L'Intérêt du médicament pour la Santé Publique (ISP).

Le SMR est octroyé pour **chacune des indications autorisées du médicament.** Il est qualifié en **trois niveaux** pour justifier la prise en charge du médicament par la solidarité nationale, auxquels sont associés les taux de remboursement [20], et en un niveau pour rejeter la prise en charge (*cf*. Tableau 1).
Un SMR suffisant (important, modéré ou faible) constitue un avis favorable de la Commission à la prise en charge du médicament et une recommandation pour le taux de ce

remboursement. Comme le SMR est apprécié indication par indication, un médicament ayant plusieurs indications peut se voir attribuer des SMR différents.
Il peut également être considéré comme insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'ensemble ou une partie de l'indication de l'AMM. Dans ce cas, la Commission donne un avis défavorable au remboursement, et l'ASMR du médicament ne sera pas appréciée.

Le taux de remboursement, dépendant du médicament et du niveau de SMR, se combine avec l'exonération du ticket modérateur en cas d'Affection Longue Durée (ALD) ou de médicaments sans reste à charge. Le taux réel de prise en charge sera ainsi supérieur au taux théorique. L'article R160-8 du CSS [(21)] prévoit la suppression de la participation des assurés pour les médicaments qui ont été reconnus comme « irremplaçables et particulièrement couteux », quel que soit le niveau de SMR sur décision du Ministre dans la maladie spécifiée. Ces médicaments figurent sur une liste établie par arrêté conjoint du Ministre chargé de la santé et du Ministre chargé de la sécurité sociale, après avis de la Commission de la Transparence.

Tableau 1. Taux de remboursement suivant les caractéristiques du médicament

Taux de remboursement	Catégories de médicaments
100%	Médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux quel que soit le niveau de SMR sur décision du Ministre dans la maladie spécifiée, ou médicaments avec un SMR suffisant et prescrits au titre d'une ALD
65%	SMR important
30%	SMR modéré
15%	SMR faible
Non pris en charge	SMR insuffisant

2.2.2.2. L'amélioration du service médical rendu (ASMR)

Lorsque la Commission octroi un SMR suffisant à l'indication examinée, elle doit obligatoirement apprécier l'ASMR qu'il apporte en comparaison aux alternatives thérapeutiques disponibles. L'ASMR évalue la valeur ajoutée médicale et le progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le nouveau médicament par rapport à l'existant,

notamment en termes d'efficacité ou de tolérance, dans le contexte thérapeutique du moment. Cette appréciation constitue un instantané dans un environnement évolutif.

Contrairement au SMR, il n'existe à ce jour **aucune définition réglementaire des critères de l'ASMR**, cependant les éléments d'appréciation figurent dans la doctrine [17] et le règlement intérieur [14] de la Commission de la Transparence.
L'ASMR est une approche comparative, basée sur la qualité de la démonstration, la quantité d'effet, et la pertinence de l'effet observé. L'apprécier présuppose qu'un ou plusieurs comparateurs cliniquement « pertinents » (médicamenteux ou non médicamenteux) aient été identifiés et se situent au même stade de la stratégie thérapeutique que le médicament évalué.
Des grands principes sont prévus. Ainsi, la non-infériorité d'un médicament par rapport à son comparateur ou l'absence d'une différence significative démontre son absence de progrès thérapeutique (absence d'amélioration du service médical rendu - ASMR V). En cas de supériorité démontrée, l'importance de la différence permet de qualifier l'ASMR en **quatre niveaux** [7] : majeure (I), importante (II), modérée (III) et mineure (IV). L'absence d'une différence pertinente sera reflétée par l'obtention d'une ASMR V (*cf*. Tableau 2).
Un progrès thérapeutique majeur s'entend pour des médicaments qui ont démontré, avec qualité, une notable efficacité sur la mortalité dans la prise en charge d'une maladie grave. Une ASMR mineure, modérée et importante vient qualifier le surcroit d'intérêt clinique en termes d'efficacité ou de tolérance, selon son intensité. Les modalités nouvelles d'administration ou de galénique du médicament, telles qu'une amélioration de la fréquence d'administration, peuvent être considérées de façon exceptionnelle comme un progrès thérapeutique si une conséquence clinique significative en est démontrée.
Il est à noter que lors d'une primo-inscription, l'absence d'un recul suffisant ne permet pas de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme par rapport aux comparateurs pertinents. En cas de doute, l'intérêt du malade est prévalu par la Commission.

Ainsi, l'appréciation de l'ASMR du nouveau médicament par rapport aux comparateurs se fait principalement au regard des données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance, du besoin médical et de sa couverture, ainsi que de l'impact sur la qualité de vie. Le libellé final précisera si le médicament apporte ou non une ASMR dans la stratégie thérapeutique ou par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents. De plus, il statuera sur la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier de ce progrès, ainsi que ce sur quoi porte ce progrès (quantité d'effet, commodités d'emploi, etc.).

Par conséquent, différentes ASMR pourront être octroyées selon les indications ou sous-populations de l'indication.

Tableau 2. Niveaux de l'ASMR

Niveau	ASMR	
I	**Majeure**	Progrès thérapeutique majeur
II	**Importante**	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
III	**Modérée**	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	**Mineure**	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	**Inexistante**	Absence d'amélioration du service médical rendu

2.2.2.3. La population cible

Outre le SMR et l'ASMR, la Commission doit également estimer la population cible susceptible d'être prise en charge par le médicament [7]. Cette détermination, en prévoyant les volumes de prescription justifiés, aura un impact sur la négociation du prix des médicaments.

Dans certains cas, la Commission délimite un périmètre de remboursement plus restreint que celui de l'indication de l'AMM (sous-population) ; la population cible estimée tiendra ainsi compte de cette restriction. Elle estime par conséquent le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée la prise en charge (SMR). Le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises de la population cible. La détermination de la population cible est fondée sur :

- Les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants ;
- Un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement.

En résumé, dans le schéma de l'évaluation actuelle, les avis rendus par la Commission de la Transparence précisent le niveau du SMR par un médicament dans chacune de ses indications et apprécient l'ASMR par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans cette même indication. Le SMR a pour objectif d'éclairer deux décisions, si le médicament doit être remboursé et à quel taux. L'ASMR et la population cible, en complément de l'évaluation médico-économique réalisée par la CEESP le cas échéant, auront quant à elles un impact sur la fixation du prix du médicament, négocié par le CEPS avec l'industriel pharmaceutique.

2.3. Motifs de demande et processus d'évaluation

Pour chaque dossier déposé par les laboratoires, le chef du service Evaluation des médicaments désigne, selon l'aire thérapeutique du médicament évalué, le(s) chef(s) de projet qui sera en charge de l'instruction du dossier. Il rassemblera l'ensemble des données disponibles nécessaires pour préparer l'avis de la Commission de la Transparence, en complément de celles présentées dans le dossier déposé par le laboratoire. Il en effectuera une synthèse scientifique, et en fera l'analyse critique.

Le choix de la procédure d'instruction se fait au vu du motif de la demande et après analyse des données présentées et nécessaires à l'instruction [(14)]. Pour l'évaluation des médicaments, la Commission dispose de trois procédures d'instruction : la procédure d'instruction complète, la procédure d'instruction simplifiée et la question diverse (*cf*. Annexe 1 - Processus d'évaluation d'un médicament).

La Procédure d'Instruction Complète (PIC), peut concerner toutes les demandes d'inscription, d'extension d'indication ou de réévaluation des conditions d'inscription. Dans ces cas, le chef de projet rédige un document synthétique regroupant l'ensemble des éléments permettant à la Commission de se prononcer sur le médicament. Ce document préparatoire, en complément des rapports d'experts le cas échéant, sont adressés aux membres et servent de support aux discussions et à l'examen en Commission.
Lors de la séance d'examen, le chef de projet présente oralement le dossier, puis, les membres désignés rapporteurs et/ou les experts externes, sans liens les plaçant en situation de conflits d'intérêt, font état de leur analyse du dossier et répondent aux questions de la Commission. Les experts externes n'assisteront cependant ni aux débats ni aux votes de la Commission.

L'examen, les débats et le vote des membres pour qualifier le niveau de SMR et de l'ASMR ont lieu lors d'une première séance, à l'issue de laquelle un projet d'avis est rédigé par le SEM et soumis pour adoption à la séance suivante.
Certaines demandes d'inscription peuvent être instruites en **Procédure d'Instruction Simplifiée (PIS)** lorsque le dossier ne pose pas de questions particulières, ou lors d'inscription de médicament dont le laboratoire ne revendique aucune amélioration du service médical rendu (ASMR V) et qui ne pose pas de question sur l'efficacité ou la tolérance.

La PIS, est principalement utilisée lors des demandes de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, sans modification des conclusions précédentes de la Commission. Dans ces cas, un projet d'avis est soumis par le chef de projet aux membres de la Commission. L'examen, le vote et l'adoption de l'avis ont lieu lors de la même séance. Néanmoins, **le dossier sera instruit en PIC** dès lors que le laboratoire pharmaceutique sollicite à l'occasion de sa demande de renouvellement d'inscription une modification des conditions d'inscription, telle par exemple une réévaluation du SMR, de l'ASMR ou de la place dans la stratégie thérapeutique, ou lorsque de nouvelles données d'efficacité et/ou de tolérance issues de la clinique ou de la littérature sont susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

Les Questions Diverses (QD) correspondent à des demandes examinées selon la procédure simplifiée qui concernent notamment les modifications administratives (transferts, changements de nom ou d'exploitant, etc.), les demandes d'inscription relatives à des conditionnements complémentaires ou à des génériques, les demandes de radiation des médicaments sur les listes de la solidarité nationale (assurés sociaux et collectivités) et les sujets ou modifications dont la Commission prend acte. Les conditions d'examen et d'adoption de cette procédure sont donc identiques à celles d'une procédure simplifiée.

Après adoption par la Commission, l'avis provisoire de transparence ainsi que la sténotypie des débats sont transmis au laboratoire pharmaceutique pour une **phase contradictoire de** 10 jours calendaires à réception de ces documents. Durant cette phase, le laboratoire a la possibilité de faire des observations écrites sur le projet d'avis et/ou, dans le même temps, solliciter une audition pour être entendu par la Commission. Les observations du laboratoire seront qualifiées de mineures si elles ne portent ni sur le SMR ni sur l'ASMR, et si elles n'impactent pas les conclusions de la Commission (modification du libellé de la place dans la stratégie thérapeutique ou des comparateurs cliniquement pertinents). Elles seront ainsi statuées par le bureau de la Commission.

Les observations écrites dites majeures, portant notamment sur le SMR, l'ASMR ou la population cible, seront soumises au bureau de la Commission puis à la Commission pour examen et vote.
Lors d'une audition, le laboratoire pharmaceutique dispose de 15 minutes pour exposer ses arguments sur les principaux points de désaccord du projet d'avis et donc avec l'appréciation de la Commission. Aucune donnée nouvelle n'est acceptée. Il peut se faire accompagner des experts de son choix, qui doivent se différencier des experts choisis par la Commission, sans liens les plaçant en situation de conflit d'intérêt, conformément à la réglementation. Au terme de l'audition, et après la sortie des industriels, les débats sont ré-ouverts en Commission sur l'entièreté de l'avis provisoire au terme desquels la Commission délibère à nouveau puis vote.

A l'issue de la phase contradictoire, après audition si elle a lieu, l'avis provisoire devient définitif et est adressé aux Ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au CEPS, à l'UNCAM et au laboratoire pharmaceutique.

2.4. Délai de traitement des demandes [22]

La Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988, dite « directive transparence », fixe les exigences de procédures minimales dont le respect de délais spécifiques pour la prise de décision : 90 jours pour le remboursement, 90 jours pour la fixation des prix ou 180 jours pour les décisions combinées.

Pour les **inscriptions de médicaments en ville**, le Code de la sécurité sociale dispose dans son article R.163-9 [16] que « les décisions relatives à l'inscription du médicament […] sont prises et communiquées à l'entreprise du médicament dans un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande ». Ce délai combiné comporte deux périodes théoriques successives de 90 jours, la première correspondant à l'évaluation du médicament par la Commission de la Transparence, suivie de la seconde pour la fixation du prix par le CEPS.
Pour les **inscriptions à l'hôpital**, seule la décision concernant l'inscription au remboursement sur avis de la CT est exigée dans un délai de 90 jours. Par ailleurs, une demande de financement spécifique pour une **inscription sur la liste en sus** donne lieu à une procédure complémentaire de 180 jours (conseil de l'hospitalisation et tarification par le CEPS), soit un délai total de 270 jours.

En ce qui concerne le délai d'instruction par la Commission, est retenu le temps écoulé entre la validation du dossier et l'envoi de l'avis définitif au CEPS. Cette validation est prononcée à l'issue de l'enregistrement du dossier et du contrôle de son contenu administratif et réglementaire par le service Evaluation des médicaments via un envoi d'un accusé de réception au laboratoire. En cas d'irrégularité dans le dépôt du dossier, l'enregistrement est retardé jusqu'à l'obtention des pièces manquantes. Pour un dossier complet, la validation intervient entre 24 et 72 heures après le dépôt du dossier.

L'évaluation d'un dossier validé peut néanmoins être suspendue à l'initiative de la Commission ou de son bureau à tout moment de la procédure d'instruction, notamment si les éléments d'appréciation communiqués par le laboratoire sont insuffisants ou si des données nouvelles sont disponibles. Il est à noter que, depuis 2014, le règlement intérieur de la Commission de la Transparence [(14)] stipule désormais que le délai d'instruction est suspendu pendant la phase contradictoire à compter de la date de demande d'audition et jusqu'à la tenue de celle-ci.

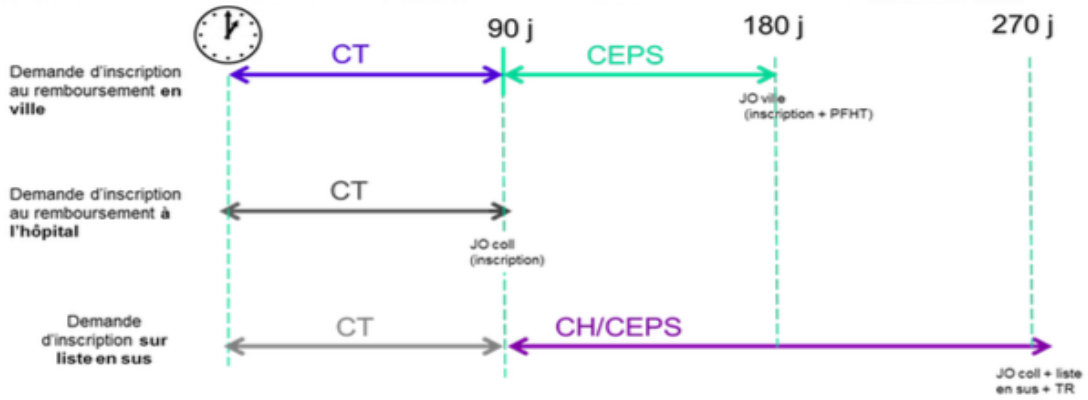


Figure 2. Délai de traitement des demandes (source : rapport POLTON - 2015)

2.5. Fixation du prix et importance du niveau de l'ASMR

2.5.1. Fixation du prix

Le prix de vente des médicaments remboursables est fixé par le CEPS, qui regroupe un président, un vice-président, et des représentants de différents ministères (Direction de la sécurité sociale, Direction générale de la santé, Direction général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, Direction général des entreprises), de la CNAMTS, de la MSA et de l'UNCAM (article D162-2 du CSS). Il contribue à l'élaboration de la politique du médicament pour assurer le respect de l'Objectif National des Dépenses

d'Assurance Maladie (ONDAM), fixé par le Parlement dans le cadre de la loi de financement pour la sécurité sociale publiée chaque année.

Lorsqu'un médicament obtient une AMM et que le laboratoire pharmaceutique souhaite qu'il soit remboursé en ville, le prix n'est pas libre et doit être fixé par convention après négociations entre le CEPS et le laboratoire sur la base d'un certain nombre de critères, et notamment sur l'avis de la CT et de la CEESP le cas échéant.
L'article L.162-16-4 du CSS [(23)] décrit les règles de fixation du prix des médicaments remboursables par la sécurité sociale, tenant compte principalement :

- De l'ASMR par le médicament ;
- Des prix des médicaments à même visée thérapeutique ;
- Des volumes de ventes prévus (population cible) ou constatés ;
- Des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament ;
- Le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique de la CEESP (avis d'efficience).

La fixation du prix en France diffère selon le canal de distribution du médicament, à savoir le « marché de ville » ou le « marché à l'hôpital ».
Le « marché de ville » de l'ONDAM regroupe :

- Les médicaments remboursables, qui sont inscrits sur la **liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux,** et dont le prix est contrôlé et fixé par le CEPS ;
- Les médicaments rétrocédables, délivrés par les PUI des établissements de santé aux patients ambulatoires, qui sont inscrits sur **la liste de rétrocession**. Ils sont pris en charge par l'Assurance Maladie sur la base d'un prix de cession fixé par le CEPS.

Le « marché à l'hôpital » correspond aux médicaments qui sont autorisés à être utilisés à l'hôpital (liste collectivité) et ceux de la liste en sus. Dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A), le financement des médicaments administrés au cours d'un séjour hospitalier est assuré selon plusieurs modalités [(24)]. « Dans le cas général, le financement est assuré par les tarifs des prestations d'hospitalisation (Groupes Homogènes de Séjours - GHS), destinés à couvrir de façon forfaitaire les frais occasionnés par la mise à disposition de l'ensemble des moyens nécessaires à l'hospitalisation du patient ». Pour être pris en charge par les établissements de santé au sein d'un GHS, les médicaments doivent être inscrits sur la **liste**

des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Leur prix est libre et est soumis à un appel d'offres (Code des marchés publics).

Néanmoins, un certain nombre de médicaments dispensés à l'hôpital seront intégralement remboursés par l'Assurance maladie, en sus des tarifs des GHS fixés par la T2A, à chaque fois qu'un patient les recevra dans les indications considérés [24] [25]. Ces spécialités sont inscrites sur la liste dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou **« liste en sus »**. Ce financement dérogatoire a été prévu pour garantir l'accès de produits innovants et coûteux en établissements de santé (article L.162-22-7 du CSS). Le tarif de responsabilité de ces spécialités est fixé par le CEPS et publiés au JO sous la forme d'avis de prix.

Jusqu'à récemment, les médicaments éligibles à une inscription sur liste en sus étaient établis par recommandation du Conseil de l'hospitalisation. A l'issue d'un contentieux, le Conseil d'Etat a estimé que les critères, permettant de décider si une indication d'un médicament doit être inscrite ou radiée de la liste en sus, devaient être fixés par un décret. Le décret n°2016-349 du 24 mars 2016 [26] a ainsi défini les critères cumulatifs autorisant les inscriptions et radiations. Les Ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale fixent la liste en sus, dans laquelle ils précisent les seules indications concernées [27], conformément à l'article L. 162-22-6 du CSS [28].

2.5.2. Importance de l'ASMR

2.5.2.1. Dans la fixation du prix

Le niveau de l'ASMR est un critère déterminant qui fixe le cadre de la négociation du prix des médicaments remboursables.

D'après l'article R.163-5 du CSS [29], les médicaments n'apportant pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) doivent conduire à une économie dans le coût du traitement médicamenteux pour pouvoir être admis au remboursement par la sécurité sociale. Le prix sera établi selon le comparateur déjà disponible sur le marché, et « la décote du prix par rapport au dernier inscrit est d'autant plus grande que le prix de ce comparateur est lui-même élevé et qu'il s'est écoulé du temps entre les deux inscriptions ». Un médicament sans ASMR se traduira alors par un prix inférieur à celui du comparateur le moins cher. Lorsque les comparateurs comprennent au moins un médicament ayant perdu son brevet, la référence de prix se doit d'être celui du générique, ou le cas échéant, du biosimilaire le moins cher [30].

Les médicaments apportant une ASMR mineure (ASMR IV) [30] [31] peuvent obtenir un prix équivalent ou plus important que celui de ses comparateurs, et le volume prévisionnel des

ventes sera pris en compte lors des discussions de fixation du prix. Un médicament n'aura pas le même prix s'il est destiné à une population cible plus ou moins importante. Ainsi de manière globale, plus l'estimation de la population cible sera élevée, plus le prix du médicament sera faible. A l'opposé, un médicament destiné à traiter une maladie orpheline (rare) aura, pour une efficacité donnée, un prix plus élevé [32].

Les médicaments apportant une ASMR I à III [31] (médicaments innovants), ou une ASMR IV selon certaines conditions, font l'objet d'une procédure spécifique et peuvent bénéficier de la garantie de stabilité de prix européen. Le CEPS accepte, à l'inscription du médicament au remboursement en ville ou à l'hôpital, des prix cohérents avec ceux appliqués dans les principaux Etats-membres de l'Union Européenne. Il garantit que, sur une période de cinq ans, « le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens » (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne).

En cas de réserves majeures, en dehors de celles reconnues inévitables, formulée par la CEESP dans l'avis d'efficience sur la validité de la méthodologie de l'étude médico-économique, le CEPS pourra déroger à cette obligation et fixer un prix éventuellement inférieur au plafond européen malgré l'ASMR I à III du médicament [33].

2.5.2.2. Dans l'accès à la liste en sus

Pour qu'une indication donnée soit inscrite sur la liste en sus, le décret du 24 mars 2016 [26] [34] a fixé quatre critères cumulatifs auxquels doit répondre le médicament :

- Le médicament doit être majoritairement utilisé à l'hôpital.
  Dans le cas contraire, si son utilisation est marginale à l'hôpital, il a vocation à être remboursé sur la liste des médicaments remboursés en ville, et on peut considérer que sa faible utilisation à l'hôpital pourra être absorbée par les tarifs des séjours ;
- Le médicament doit apporter un SMR important ;
- **Le médicament doit apporter une ASMR I à III par rapport aux alternatives existantes**. Dans les cas où l'ASMR a été évaluée comme mineure (ASMR IV) mais où le médicament traite une maladie pour laquelle on ne dispose d'aucune autre alternative (médicamenteuse ou non médicamenteuse), s'il est estimé que ce médicament a un ISP par la HAS, il pourra être inscrit.
  A noter qu'en application du principe d'égalité de traitement des produits comparables, lorsqu'une indication reçoit une ASMR IV ou V et que ses comparateurs sont d'ores et déjà inscrits sur la liste en sus, l'indication en question sera également inscrite.

- Le cout de ce produit n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés, il dépasse 30% du montant du forfait et ne peut donc pas en moyenne être couvert par ce montant.

Ce décret a créé une nouvelle possibilité d'inscription des médicaments sur la liste en sus, dans les cas où il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques. Ainsi, dès lors que la Commission de la Transparence reconnait au médicament un ISP lié à son usage, l'indication donnée pourra être inscrite sur la liste en sus si l'ASMR a été qualifiée de mineure (ASMR IV) et en l'absence de comparateur.

2.6. Activité en volume

Environ 800 dossiers sont traités chaque année par la Commission de la Transparence.
En 2017, la Commission a évalué environ 500 médicaments dans 638 avis (données internes). Parmi eux, 132 ont été instruits en procédure complète reflétant le nombre de nouveaux médicaments, de nouvelles indications de médicaments déjà disponibles, et de réévaluations.
Parmi les 53 nouveaux médicaments évalués, 2 ont été reconnus comme apportant un progrès thérapeutique modéré (ASMR III) par rapport aux alternatives déjà disponibles. Aucun progrès majeur (ASMR I) ou important (ASMR II) n'a été reconnu par la Commission cette année. Elle a également recommandé de ne pas rembourser 8 nouveaux médicaments (SMR insuffisant dans la totalité de l'AMM).
Par ailleurs, 37 médicaments déjà remboursables ont fait l'objet d'un nouvel examen pour une extension d'indication. Six médicaments ont été reconnus comme apportant une ASMR III dans cette nouvelle indication. De même, aucune ASMR I ou III n'a été reconnue. La Commission a également recommandé de ne pas rembourser 4 de ces nouvelles indications (SMR insuffisant).
Enfin, parmi la quarantaine de médicaments réévalués, 4 ont reçu un avis défavorable au maintien de leur remboursement dans toutes leurs indications.

3. REFORME DES MODALITES D'EVALUATION DES MEDICAMENTS

Depuis quelques années, avec le renforcement de l'évaluation médicale comparative, tant au niveau national qu'européen, la pérennité du couple SMR/ASMR qui à bientôt 20 ans est légitiment questionnée. Ces deux indicateurs ont fait l'objet de critiques récurrentes fondées essentiellement sur la difficulté à les distinguer véritablement lors de l'évaluation d'un médicament.

Afin de moderniser ces deux indicateurs d'évaluation (SMR / ASMR), la Haute Autorité de santé a proposé, dès 2012, de les faire évoluer vers un nouveau critère unique, **l'Intérêt Thérapeutique Relatif (ITR)** [(35)]. Le concept était de privilégier une approche d'emblée comparative du médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, au regard d'un algorithme défini et reproductible. L'idée dans ce « nouvel ASMR » était également de se rapprocher des pratiques en vigueur dans certains pays européens.

Les phases de tests réalisées par les industriels, le service Evaluation des médicaments et la Commission de la Transparence sur la praticabilité de ce nouveau système d'évaluation ont soulevé un certain nombre de réserves sur la faisabilité et la méthodologie proposée, notamment sur le fait que l'ITR ne soit pas adapté à toutes les situations et qu'il relève d'une démarche trop rigide et standardisée (critères de recevabilité trop stricts et démarche séquentielle ne laissant peu de place à la flexibilité et aux débats scientifiques et médicaux d'experts) [(35)].

Il a été conclu que malgré la démarche très intéressante de ce nouveau critère, permettant d'améliorer la reproductibilité par son processus standardisé, elle n'était pas totalement utilisable en l'état et méritait d'être davantage affinée.

La dimension médico-économique a été intégrée au processus d'évaluation en octobre 2013, déjà présente dans les procédures de *Health Technology Assessment* (HTA) de la plupart des systèmes européens d'évaluations des produits de santé. Des avis d'efficience élaborés par la CEESP viennent désormais compléter l'appréciation du SMR et de l'ASMR par la CT. Les avis définitifs de la CEESP sont transmis au laboratoire et au CEPS.

Pour les médicaments se revendiquant comme innovants (ASMR de I à III) auprès de la CT et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, les laboratoires pharmaceutiques les commercialisant sont dans l'obligation de déposer un dossier d'évaluation médico-économique à la CEESP afin de faire l'objet d'un avis d'efficience. L'impact significatif est défini comme un chiffre d'affaires prévisionnel en 2ème année de commercialisation supérieur ou égal à 20 millions d'euros par an (primo-

inscription) ou une incidence sur l'organisation du système de soin, les pratiques professionnelles et les modes de prise en charge des malades [36]. Par ailleurs, si le chiffre d'affaire est supérieur à 50 millions d'euros par an, une analyse de l'impact budgétaire doit également être soumise à la CEESP et au CEPS [37].
Les cas non éligibles à l'évaluation médico-économique sont les produits dont le brevet est tombé dans le domaine public, étant confrontés à la concurrence de produits génériques, et les produits pour lesquels des baisses de prix conventionnelles ont été amorcées avec le CEPS.

Le marché français du médicament a fortement évolué depuis ces dernières années, marqué par l'arrivée de nouveaux médicaments de plus en plus coûteux dans certains secteurs, tels que la cancérologie (anti-PD1), la virologie (antiviraux d'action directe dans l'hépatite C) ou la rhumatologie (anti Il-17). L'innovation thérapeutique concentre le débat sur la valeur clinique de ces médicaments par rapport à l'existant et la manière de les évaluer. Ils posent parfois, du fait de leur impact budgétaire important, la question de la soutenabilité financière de leur prise en charge par l'Assurance Maladie.

Ces constats ont suscité de nombreux questionnements [22] : « *Le système d'évaluation est-il adapté aux enjeux économiques ? A-t-il la capacité de répondre aux questions que va poser l'appréciation des nouveaux produits dans les années qui viennent ? Faut-il le faire évoluer, et selon quelles modalités ? ».*

3.1. La mission « POLTON » [22]

A l'issue de ces questionnements, la Ministre chargée de la santé et des affaires sociales a souhaité qu'une réflexion soit conduite sur le système actuel d'évaluation des médicaments dans le but d'améliorer les pratiques et les critères d'évaluation existants.
Cette mission avait pour objectifs de :

- *« Dresser un état des lieux des difficultés actuelles rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé ;*
- *Proposer des options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé, l'évaluation comparative ainsi que la médico-économie devant être au centre des réflexions ;*
- *Détailler les conséquences attendues en termes d'organisation et de gouvernance des différents acteurs impliqués dans ces questions ;*

- *Évaluer les différentes modalités de financement qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris dans le cadre de la programmation pluriannuelle des dépenses de santé. »*

Afin d'y répondre, un groupe de travail a été lancé en mars 2015 sous la présidence de Dominique POLTON. Il a rassemblé l'ensemble des parties prenantes (HAS, directions ministérielles, CNAMTS, CEPS), dont **le service Evaluation des médicaments** qui étaient le principal acteur de cette mission. Ce dernier a activement contribué à l'élaboration de l'analyse de l'évaluation actuelle du médicament en alimentant la mission de nombreux bilans et analyses transversales. Dans son rapport final, publié en novembre 2017, Dominique POLTON a dressé un état des lieux des pratiques actuelles d'évaluation des médicaments et des difficultés rencontrées.

3.1.1. Analyse du processus actuel d'évaluation des médicaments par le service Evaluation des médicaments

Lors des premières concertations, le service Evaluation des médicaments pour le compte de la CT a souhaité réaliser un état des lieux de la situation actuelle, avec les forces et les faiblesses du système d'évaluation en vigueur avant d'envisager de le modifier. Dans ce contexte, un bilan d'activité des SMR rendus par la CT entre 2010 et 2014, ainsi qu'une analyse approfondie de l'ensemble des avis rendus en 2014 par la CT en PIC (tous motifs de demande et toutes aires thérapeutiques confondues) ont été conduits par le SEM.
Le bilan d'activité a permis d'identifier trois principales tendances dans l'évaluation des médicaments par la Commission :

- 8 SMR sur 10 ont été jugés importants (80%) par la CT, et à l'opposé, 7 à 10% des SMR ont été jugés insuffisants selon les années ;
- Une absence d'ASMR a été attribuée dans 85% des cas ;
- Un nouveau médicament sur dix sollicitant une primo-inscription n'a pas été admis au remboursement (un médicament pouvant avoir plusieurs indications).

L'analyse descriptive approfondie des avis rendus en 2014 par la CT a permis quant à elle d'objectiver l'existence de facteurs de pondération implicites du SMR, qui ont évolué au fil du temps. Si antérieurement le niveau du SMR était particulièrement pondéré par la gravité de la maladie concernée, il est à l'heure actuelle porté par la quantité d'effet et la place du

médicament dans la stratégie thérapeutique (selon une approche binaire oui/non, sans qualification). A noter que ni la visée du traitement, ni l'ISP n'apparaissent comme des critères réellement discriminants dans l'appréciation du SMR.

Le SEM a également souhaité comparer le système d'évaluation et d'accès au remboursement français à celui des autres pays. Il a été souligné que, contrairement aux autres pays européens, le SMR ne prend en compte ni la valeur thérapeutique ajoutée, ni le rapport coût/efficacité du médicament. A l'inverse, le critère « visée du traitement » du SMR n'est retrouvé pour aucun autre pays.
Deux grands types de système de remboursement ont été mis en évidence entre les pays européens, d'une part les systèmes de prise en charge à 100% (avec plafonnement du reste à charge), et d'autre part les systèmes avec taux de remboursement multiples similaires au système français.

3.1.2. Etats des lieux des difficultés rencontrées

La Commission a dressé puis partagé avec le groupe de travail les difficultés actuellement rencontrées dans le système d'évaluation des médicaments, dont les principales conclusions ont été reprises dans le rapport final de Dominique POLTON. Elle a notamment mis en exergue que les deux indicateurs de l'évaluation (SMR, ASMR) tendaient à se confondre et a émis des critiques sur le manque de reproductibilité et de lisibilité de l'ASMR.
Le SMR est évalué à partir de critères explicitement définis réglementairement mais dont peu sont discriminants pour les conclusions de l'évaluation. Il est un critère absolu évalué sur les caractéristiques du médicament, ce qui le différencie logiquement de l'ASMR qui apprécie la valeur ajoutée du médicament en comparaison aux autres thérapeutiques existantes (critère relatif). Néanmoins, la définition réglementaire du SMR est ambiguë et introduit une dimension comparative en pratique, particulièrement lors de l'appréciation de la quantité d'effet du médicament (efficacité, tolérance), de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son intérêt de santé publique. Il a ainsi tendance à se recouper avec l'ASMR par son caractère en partie relatif, ce qui est source de confusion et aboutit à un système difficilement lisible.
A la différence du SMR, l'appréciation de l'ASMR ne relève pas d'une gradation explicite reposant sur des critères clairement énoncés. Elle s'appuie sur une appréciation globale du progrès qu'apporte le médicament dans le contexte thérapeutique et le besoin médical du moment, ce qui peut nuire à la reproductibilité et à la prédictibilité de son appréciation, et ainsi conduire à une certaine hétérogénéité dans les décisions de la Commission.

La Commission a par ailleurs identifié les situations dans lesquelles l'évaluation lui est rendue difficile, particulièrement celle des médicaments où la démonstration de la quantité d'effet est limitée dans des maladies où le besoin médical n'est pas couvert (absence d'alternatives thérapeutiques). En effet, un médicament peut se voir attribuer un SMR faible/modéré et une ASMR IV lorsque sa quantité d'effet est faible/modérée (ou mal démontrée lors de maladie rare), mais que celui-ci apporte une couverture partielle à un besoin médical jusqu'alors non couvert.

3.2. Perspectives d'évolution du système d'évaluation des médicaments

3.2.1. Les propositions d'évolution du couple SMR/ASMR issues du rapport POLTON [22]

En réponse à l'ensemble des constats, trois scénarios d'évolution possibles des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix ont été formulés dans le rapport POLTON ; chacun représentant une évolution plus ou moins marquée par rapport au système actuel.
Le premier scénario propose un maintien des deux indicateurs, avec néanmoins une modification de l'ASMR vers un autre critère relatif, **la Valeur Thérapeutique Relative (VTR)**, ainsi qu'une modification de la doctrine pour simplifier et clarifier les critères du SMR, à savoir :

- Les critères fondant le SMR seraient ré-explicités : quantité d'effet, pertinence clinique du résultat obtenu en termes d'efficacité, qualité de la démonstration, transposabilité attendue en vie réelle, en particulier au regard de la couverture du besoin, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la gravité de la maladie ;
- La visée du médicament (préventif, thérapeutique, symptomatique, etc.) ne serait plus prise en compte dans le SMR ;
- L'ISP serait documenté uniquement pour un nombre limité de médicaments, sur demande de la DGS.

Les deux autres scénarios envisagés proposent quant à eux une évolution du couple SMR/ASMR vers un indicateur unique d'emblée comparatif, **la VTR**. Le nouveau schéma d'inscription basé sur la VTR comporterait 5 niveaux : 4 niveaux positifs et 1 niveau négatif pour la prise en charge du médicament par la solidarité nationale. Les critères fondant

l'appréciation de la VTR seraient précisés et mieux explicités par rapport à ceux de l'ASMR actuelle. Les critères explicités proposés par la mission POLTON ont été :

- La quantité d'effet par rapport au comparateur : efficacité, tolérance ;
- La pertinence clinique de l'effet observé ;
- La qualité de la démonstration des études cliniques (critères de jugement, utilisation de comparateurs pertinents) ;
- Les avantages non cliniques (praticabilité), qu'il convient d'expliciter plus précisément ;
- La couverture du besoin médical.

Ces deux derniers scénarios se distinguent par leurs modalités de prise en charge. L'un propose une évolution vers un taux unique de remboursement, tandis que l'autre propose un maintien de taux de remboursement multiples.

Quel que soit le scénario retenu, ils permettraient d'engranger des progrès en termes de simplification, de lisibilité et de prévisibilité du système d'évaluation des médicaments, et d'apporter des éléments de réponses aux difficultés et enjeux identifiés par les parties prenantes.

A l'issue des propositions retenues dans le rapport POLTON, la HAS a réaffirmé le souhait de voir évaluer le couple SMR/ASMR vers un indicateur unique, la VTR, dans la mesure où le raisonnement de la Commission est d'emblée comparatif y compris pour l'appréciation du SMR, et que cette approche est celle adoptée par les agences de HTA européenne.
Cette proposition d'évolution est à ce jour toujours en cours de réflexion.

La Commission a par ailleurs proposé au groupe de travail la création d'un dispositif de remboursement temporaire, qui permettrait de recommander le remboursement d'un médicament au potentiel suspecté mais non démontré pour une durée limitée. La **notion de VTR non quantifiable ou de « pari »** a ainsi été suggérée comme réponse aux problèmes identifiés des SMR faible/modéré et ASMR IV, mais plus généralement comme réponse à l'incertitude associée à certains médicaments lors de leur primo-inscription. L'objectif était d'officialiser un régime spécifique de prise en charge défini a priori avec un principe de sortie du remboursement pour les médicaments concernés. A l'issue de cette période, le maintien au remboursement serait conditionné à la levée des incertitudes initiales au travers d'études post-AMM. Le SEM a proposé une sélection de médicaments éligibles par la Commission au

remboursement temporaire lors de leur primo-inscription sur la base de conditions d'entrée stricte, telles que :

- Une maladie grave pour un médicament ayant une population unique ;
- Un besoin médical non couvert (absence d'alternatives thérapeutiques) ;
- Des données cliniques incomplètes et/ou une efficacité mal démontrée, mais l'effet observé semble susceptible de représenter un intérêt clinique ;
- Des données permettant de lever les incertitudes accessibles à moyen terme (dans les 5 ans suivants l'évaluation initiale).

Cette proposition de « pari » a été retenue dans le rapport final de la mission POLTON.

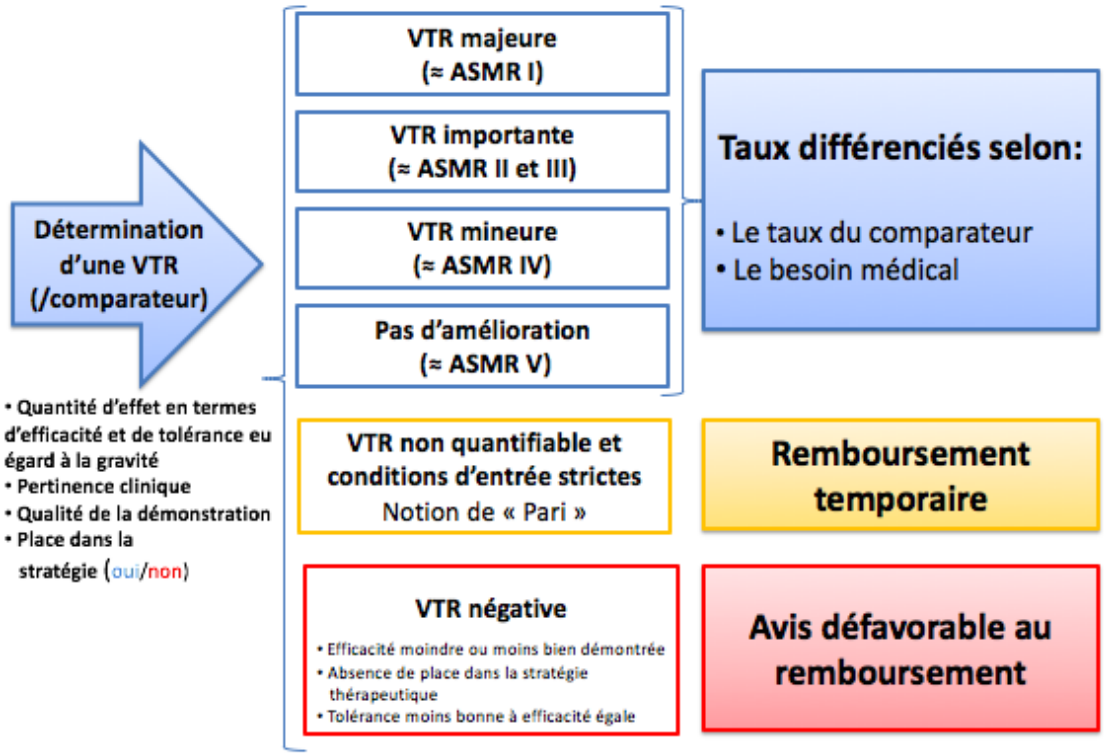


Figure 3. Nouveau schéma en inscription proposé par le service Evaluation des médicaments (source : données internes)

3.2.2. Actions mises en place par le SEM à la suite du rapport POLTON

Pour répondre aux problématiques actuelles, le service Evaluation des médicaments a souhaité mettre en place des mesures pour améliorer la prédictibilité des avis de la Commission. Pour se faire, il a souhaité disposer d'un état des lieux récent par aire thérapeutique de l'appréciation des médicaments par la CT, similaire à celui-ci réalisé pour le rapport POLTON. Dans cet objectif, une série d'analyses descriptives des avis de la CT par aire thérapeutique ont été conduites afin d'objectiver le poids relatif des différents critères dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR dans chacune des aires thérapeutiques.
Chaque état des lieux avait pour but de contribuer aux réflexions en cours sur l'élaboration d'une nouvelle doctrine permettant d'engranger des progrès en termes de simplification et de lisibilité du système d'évaluation des médicaments, sans bouleverser l'architecture générale du système de remboursement et de prix.

Dans ce contexte, un état des lieux de l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires par la Commission de la Transparence a été réalisé et a fait l'objet de cette thèse.

4. EVALUATION DES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES

4.1. Objectif

Cette étude a pour objectif d'analyser les critères influençant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires par la Commission de la Transparence.

4.2. Matériels et Méthodes

Pour répondre à cet objectif, une étude rétrospective descriptive a été mise en place. L'analyse a porté sur l'ensemble des avis définitifs rendus par la Commission de la Transparence concernant les demandes d'inscription et d'extension d'indication des médicaments cardiovasculaires examinées en PIC entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015. Ont été exclues de l'analyse les autres types de demande évalués en PIC (tels que les réévaluations) ainsi que les projets d'avis ayant fait l'objet d'une demande de retrait par le laboratoire avant que l'avis n'ait été réputé définitif.

La période d'étude a été définie par le service Evaluation des médicaments. La restriction de cette période aux 6 dernières années est apparue la plus pertinente pour garantir une cohérence et une homogénéité avec l'évaluation actuelle, tout en ayant un nombre d'avis conséquent. Une même période d'étude a été utilisée pour chaque aire thérapeutique analysée dans le but de faciliter les comparaisons interclasses.

La liste des avis définitifs a été extraite par le gestionnaire de données depuis la base de données « EVAMED » (plateforme de gestion des dossiers traités par la HAS), à l'aide d'une recherche par indexation « médicament cardiovasculaire » et par code ATC (classifications Anatomique, Thérapeutique et Chimique) : ATC C (groupe anatomique « Système cardiovasculaire ») et ATC B01/B02 (sous-groupe pharmacologique du groupe anatomique « Sang et organes hématopoïétiques »). À la suite de cette extraction, n'ont pas été retenus dans l'analyse les facteurs de coagulation (hémostase, hémophilie), les antidotes et les médicaments de l'hypertension artérielle pulmonaire, entités qui nécessiteraient une analyse spécifique de la prise en charge de ces maladies.

Les données permettant de dresser l'état des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments cardiovasculaires ont été recueillies par le chef de projet à partir des avis de transparence. Ces données ont été codées dans un fichier Excel selon une grille de codage

prédéfinie (*cf*. Annexe 2 - Grille de lecture standardisée prédéfinie). A noter qu'aucune interprétation n'a été effectuée par le chef de projet, les données ont été retranscrites telles que mentionnées dans les avis de transparence.
Les diverses données collectées dans le but de décrire les caractéristiques des médicaments cardiovasculaires demandant l'inscription au remboursement ont été :

- L'année de l'avis définitif ;
- La visée du médicament ;
- La classe pharmacologique concernée (catégorisée selon le codage ATC) ;
- L'indication ;
- La liste de remboursement ;
- La présence d'un statut de médicament orphelin ;
- Le motif de la demande ;
- La présence d'une AMM conditionnelle ;
- La demande d'une étude post-inscription ;
- La présence d'une ATU ;
- La procédure d'octroi de l'AMM.

Pour l'analyse des critères influençant l'appréciation du SMR, les données recueillies correspondaient aux 5 dimensions réglementairement définis dans le CSS [19] : la gravité de la maladie, la visée du traitement, la quantité d'effet (rapport efficacité/effet indésirable), la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et le degré de l'Intérêt de Santé Publique (ISP).
Le besoin thérapeutique évalué par la présence ou l'absence d'alternatives thérapeutiques a également été recueilli pour l'évaluation de l'appréciation du SMR bien qu'il ne fasse pas parti des critères constitutifs du SMR.

Enfin, les critères recueillis relevant de l'appréciation de l'ASMR ont été les suivants :

- Le libellé de l'ASMR ;
- Le type de l'étude pivot ;
- La qualité de l'étude pivot et la criticité de sa méthodologie ;
- La randomisation de l'étude pivot ;
- La qualité du comparateur et sa criticité ;
- Le type et la qualité des critères de jugement principaux et secondaires ;
- La significativité statistique des résultats sur le critère de jugement principal ;

- Le nombre d'alternatives thérapeutiques cliniquement pertinentes ;
- L'argumentation de la tolérance dans le libellé de l'ASMR.

Ces données ont été codées pour chaque indication autorisée du médicament, ou dans le cas échéant, pour chaque SMR ou ASMR attribué lorsque des sous-indications ont été définies par la Commission. Si, dans son avis, un médicament obtient le même niveau de SMR et d'ASMR dans l'ensemble de ses indications, ces deux critères seront comptabilisés qu'une seule fois. S'il reçoit différents SMR ou ASMR, ces critères seront comptabilisés une fois dans chaque indication/sous indication concernée. Par conséquent, le nombre de SMR et d'ASMR formulés sera ainsi supérieur au nombre de médicaments évalués et d'avis rendus. Par ailleurs, l'octroi d'un SMR insuffisant n'entraine pas d'appréciation de l'ASMR, ce qui aura également un impact différentiel entre le nombre de SMR et d'ASMR formulé.
En vue d'établir l'état des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la Commission, les différents niveaux de SMR et d'ASMR ont été croisés avec chacun des éléments constitutifs de leur évaluation dans le but d'apprécier leurs poids respectifs.

Lors de la lecture et du codage des avis de transparence, certains cas ont dérogé à la situation générale prévue. Ils ont été traités comme suit :

- Dans le cas où plusieurs études cliniques ont été déposées par le laboratoire, seule l'étude clinique considérée comme la plus pertinente et ayant porté la décision de la Commission a été retenue par le chef de projet, en se basant sur la hiérarchisation du niveau de preuve élaboré par la HAS [(38)]. Quand un doute persistait sur le choix de l'étude ou lorsque les études divergeaient dans leurs résultats, les indications du médicament ont été exclues des analyses principales et ont été décrits séparément.

- Dans les cas de co-marketing[1] il a été décidé, par cohérence, de fusionner les médicaments en une seule et même indication de façon à éviter l'inflation des critères modélisant l'appréciation du SMR et de l'ASMR sur la base d'une même étude.

[1] Commercialisation conjointe, dans un ou plusieurs pays, d'un même principe actif par plusieurs laboratoires pharmaceutiques sous des noms de spécialités différents. En conséquent, les indications, les données d'efficacité et de tolérance déposées dans le dossier de demande de remboursement sont strictement similaires entre les deux médicaments.

En outre, pour faciliter l'interprétation certaines variables ont été catégorisées, telles que celles relatives aux critères de jugement et au nombre d'alternatives thérapeutiques.
L'analyse descriptive a été effectuée à partir du logiciel Excel, et aucune hypothèse statistique n'a été formulée dans cette étude.

4.3. Résultats

4.3.1. Caractéristiques des médicaments cardiovasculaires évalués entre 2010 et 2015 par la Commission de la Transparence

Durant la période étudiée (1er janvier 2010 au 31 décembre 2015), 28 médicaments cardiovasculaires, dans 44 indications ou sous-indications, ont été examinés en Procédure d'Instruction Complète (PIC) par la Commission de la Transparence. Il s'agissait dans 59% des indications (n=26) d'une primo-inscription et dans 41% d'une extension d'indication. La totalité des indications a sollicité une inscription aux collectivités, dont 91% (n=40) ont également demandé une inscription sur la liste sécurité sociale.

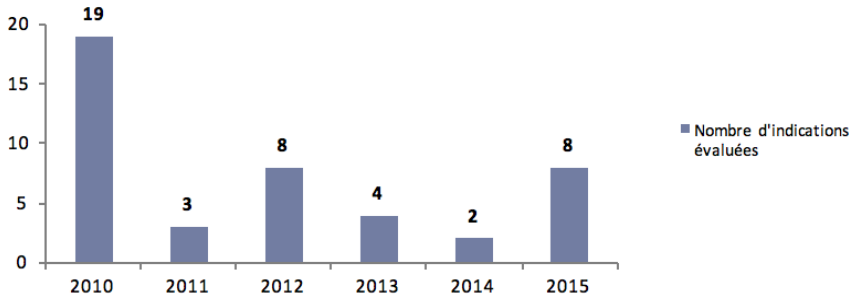


Figure 4. Répartition du nombre d'indications évaluées durant la période 2010-2015

Sur les 28 médicaments examinés, 17 étaient à visée cardiologique (soit 27 indications) et 11 à visée vasculaire (soit 17 indications). Durant la période de l'étude, aucun médicament n'a donné lieu à une ATU ou à un statut de médicament orphelin. Seul un médicament a fait l'objet d'une AMM conditionnelle : LOJUXTA®, indiqué dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.
La majorité des médicaments (89%) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché selon une procédure européenne (*cf*. Tableau 4).
Treize demandes d'étude post-inscription ont été formulées par la Commission pour 10 médicaments cardiovasculaires. Ces demandes de données pharmaco-épidémiologiques

complémentaires avaient pour objectif de répondre aux incertitudes de la Commission sur les médicaments évalués, tant sur des aspects cliniques (efficacité, tolérance) que sur des aspects collectifs (modalités d'utilisation et de prescription en conditions réelles, bon usage, impact sur l'organisation des soins, etc.).

Tableau 3. Répartition des médicaments cardiovasculaires par procédure d'enregistrement de l'AMM

Procédure d'enregistrement	N (%)
Centralisée	16 (57)
Reconnaissance mutuelle	5 (18)
Décentralisée	4 (14)
Nationale	3 (11)

Avec 39% des médicaments concernés (n=11), la classe des « antithrombotiques » a été la plus évaluée par la Commission entre 2010 et 2015. Cette classe pharmaco-thérapeutique a intégré la totalité des médicaments à visée vasculaire. A l'opposé les médicaments à visée cardiologique ont principalement été représentés par la classe des « hypolipémiants » (25%) et « des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine » (21%).

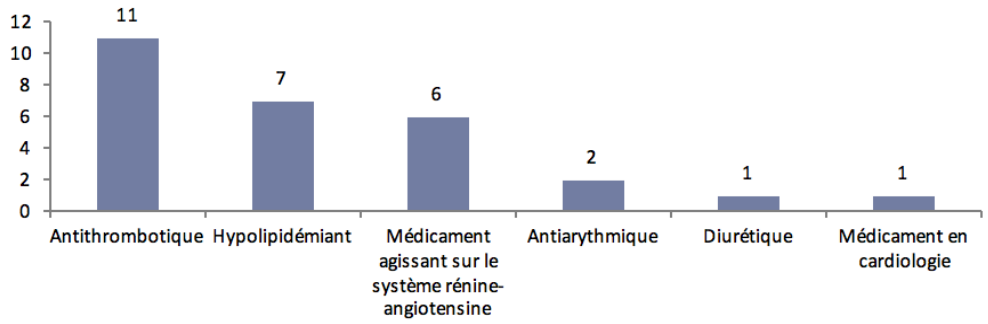


Figure 5. Répartition des médicaments cardiovasculaires par classe pharmaco-thérapeutique

Deux cas de co-marketing ont été identifiés dans l'étude ; il s'agit des couples de médicaments NISIS® / TAREG® (dans 2 indications) et ALTEISDUO® / COOLMETEC® (dans une indication). Comme prévu au protocole, les indications communes de chaque couple de médicaments ont été fusionnées, réduisant ainsi l'analyse du SMR et de l'ASMR à 41 indications.

Par ailleurs, en raison de la difficulté de codage de 2 indications, concernant les

médicaments MULTAQ® et CHOLESTAGEL®, celles-ci ont été retirées des analyses principales et ont été décrites séparément. En effet, plusieurs études pertinentes ayant des résultats contradictoires ou des méthodologies différentes ont impacté l'appréciation du SMR et de l'ASMR de ces deux indications, rendant ainsi difficile le choix de l'étude pivot appuyant les conclusions de la Commission.
En conséquent, les analyses principales sur les critères déterminant l'appréciation du SMR et de l'ASMR ont porté sur 39 des 44 indications initialement évaluées.

4.3.2. Analyse des critères influençant l'appréciation du SMR

4.3.2.1. Répartition des niveaux de SMR sur la période 2010-2015

Sur les six dernières années, en moyenne 72% des SMR attribués aux médicaments cardiovasculaires (n=28 indications) ont été des SMR importants, et à l'opposé 20% (n=8 indications) ont été jugés insuffisants pour une prise en charge par la solidarité nationale. Il a s'agit des médicaments et indications suivantes :

- ARIXTRA® 1,5 mg (fondaparinux sodique) dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en « chirurgie orthopédique majeur du membre inférieur », en « chirurgie abdominale » et « chez le patient jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aigue » ;
- BRINAVESS® (vernakalant) dans la réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte « en l'absence d'intervention chirurgicale » et « après chirurgie cardiaque » ;
- REPATHA® (évolocumab) dans les dyslipidémies mixtes et hypercholestérolémies primaires (hétérozygote familiale et non familiale) ;
- TRIPLIXAM® (association fixe de périndopril, indapamide et amlodipine) dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle ;
- ZONTIVITY® (vorapaxar) dans la réduction des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde.

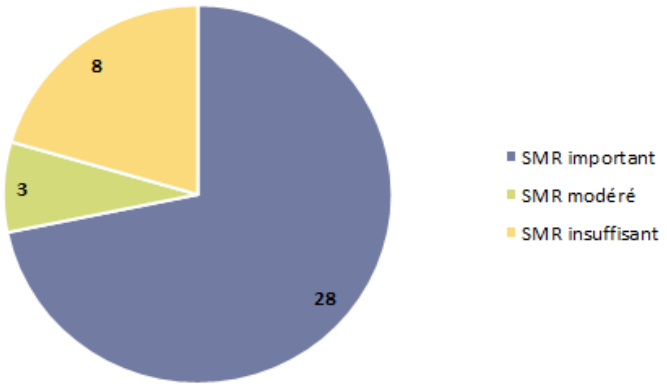


Figure 6. Répartition (valeur absolue) des niveaux de SMR

Trois nouveaux médicaments cardiovasculaires (10%), BRINAVESS®, TRIPLIXAM® et ZONTIVITY®, ont obtenu des SMR insuffisants dans l'ensemble de leurs indications (« SMR insuffisant total »), taux similaire à celui obtenu pour les médicaments tous domaines thérapeutiques confondus dans le rapport POLTON. Les principaux motifs de non-remboursement ont été, selon le produit, l'absence d'un besoin médical, la non-transposabilité des résultats à la population cible, l'ISP négatif du médicament et la faible quantité d'effet.

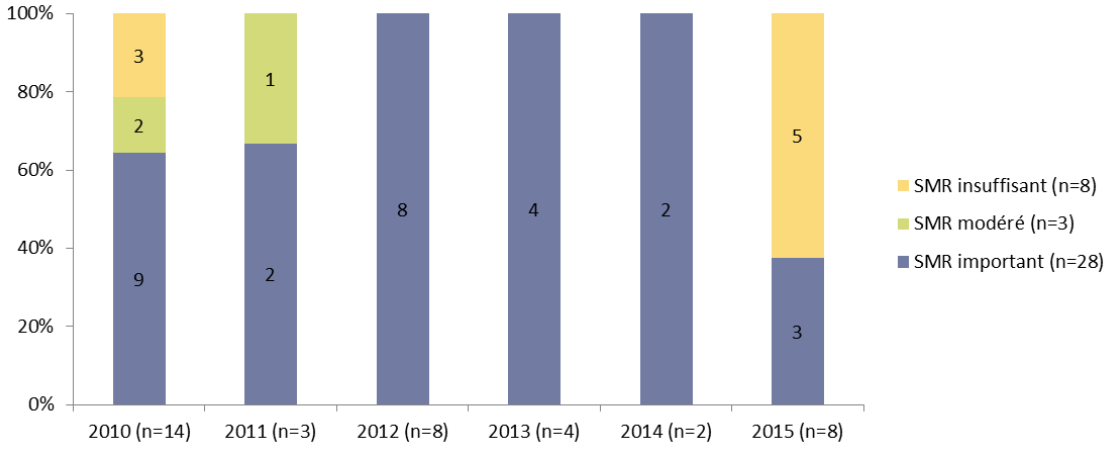


Figure 7. Répartition (%) des niveaux de SMR par année

4.3.2.2. Gravité de la maladie

La gravité de la maladie a un poids limité dans l'appréciation du SMR des médicaments cardiovasculaires. Le caractère sévère « pronostic vital engagé » du traitement est commun à la totalité des indications, et ne peut donc par définition être déterminant dans la classe des médicaments cardiovasculaires.

4.3.2.3. Visée du traitement

La visée du traitement est un critère peu déterminant dans l'appréciation du SMR.

La pertinence du qualificatif de « curatif » pose question dans l'aire thérapeutique cardiovasculaire vu que 20% des médicaments à visée curative se sont vus octroyer un SMR insuffisant (n=2/10). Ceci peut être dû à l'absence d'une définition standardisée du qualitatif « curatif » dans les textes réglementaires.

Par ailleurs, les traitements à visée symptomatique ont systématiquement été inscrits au remboursement (SMR suffisant), tandis que certains traitements à visée préventive n'ont pas été admis au remboursement (SMR insuffisant).

Au final, ce critère apparait comme non pertinent et n'est pas pris en compte dans la quantification finale du SMR.

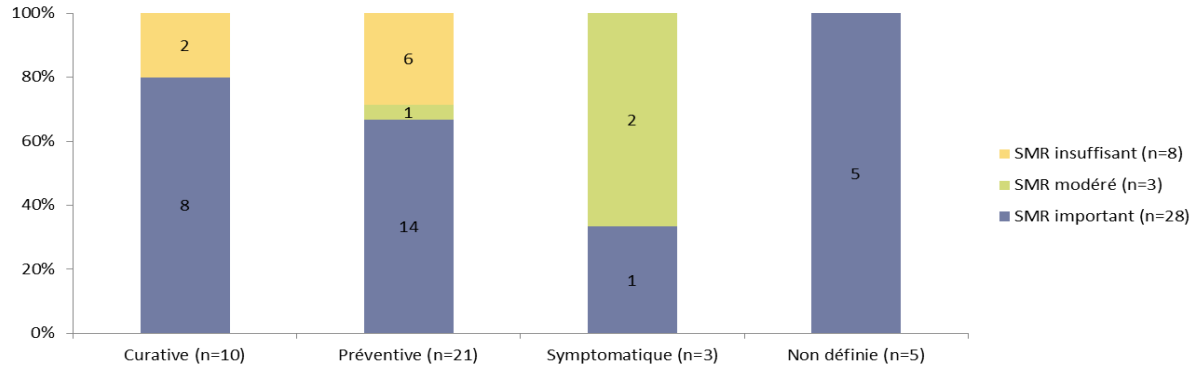


Figure 8. Répartition (%) de la visée du traitement au sein de chaque niveau de SMR

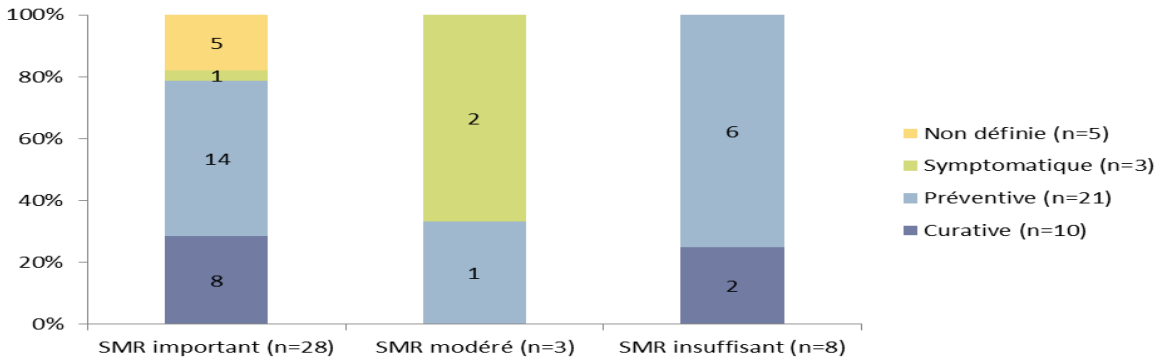


Figure 9. Répartition (%) des niveaux de SMR selon la visée du traitement

4.3.2.4. Place dans la stratégie thérapeutique

Comme pour l'analyse réalisée dans le rapport POLTON, la place dans la stratégie thérapeutique apparait comme un critère très déterminant, notamment l'absence de place dans la stratégie thérapeutique retrouvée en totalité avec un SMR insuffisant.

A l'opposé, l'ensemble des médicaments de première intention s'est vu attribuer un SMR important.

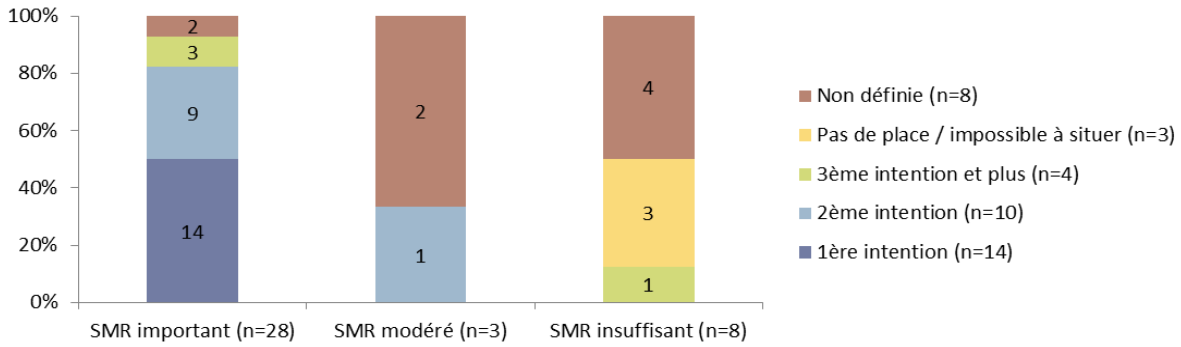


Figure 10. Répartition (%) de la place dans la stratégie au sein de chaque niveau de SMR

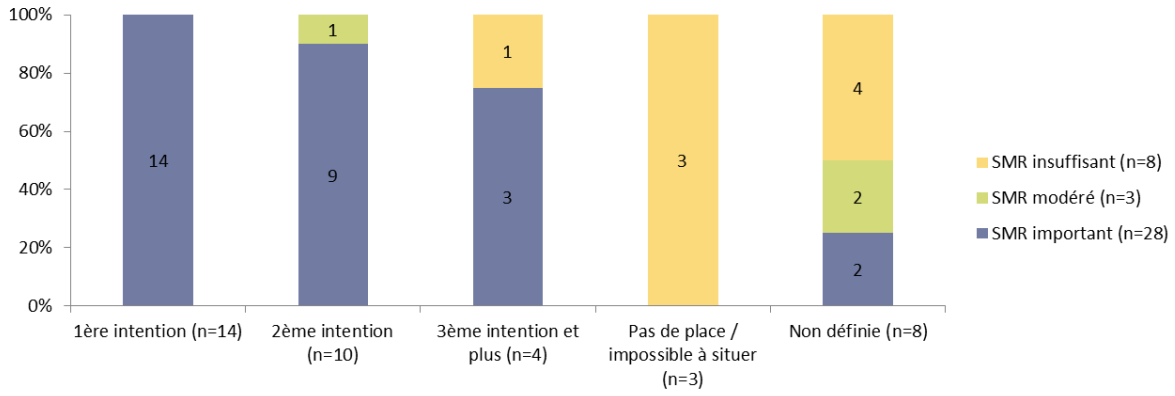


Figure 11. Répartition (%) des niveaux de SMR selon la place dans la stratégie

4.3.2.5. Quantité d'effet (rapport efficacité/effets indésirables)

Il est retrouvé dans cette analyse, comme dans celle réalisée par Dominique POLTON, l'importance prépondérante de la quantité d'effet du médicament. Ce critère apparait très discriminant, puisque dès que la quantité d'effet a été jugée importante dans l'indication donnée le médicament s'est systématiquement vu attribuer un SMR important. A *contrario*,

dès que la quantité d'effet a été jugée insuffisante ou non évaluable, le médicament s'est systématiquement vu refuser l'inscription au remboursement (SMR insuffisant).

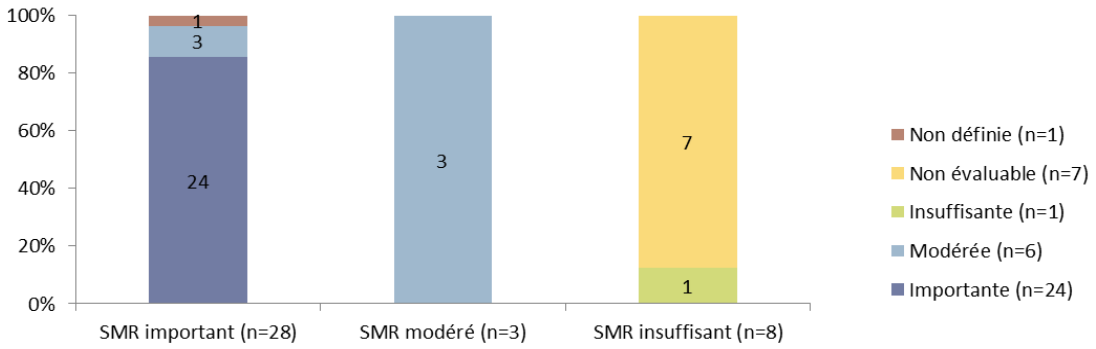


Figure 12. Répartition (%) de la quantité d'effet au sein de chaque niveau de SMR

4.3.2.6. Intérêt de santé publique

L'intérêt de santé publique apparait comme un critère peu déterminant. Il est d'ailleurs absent ou non quantifiable dans 69% des indications (n=27). En effet, bien que le médicament ne soit pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique il s'est vu attribuer dans 57% des cas un SMR important.

Néanmoins, les traitements susceptibles d'avoir un ISP (n=10) ont systématiquement été inscrits au remboursement (SMR suffisant), tandis que ceux ayant un ISP négatif (n=1) n'ont pas été admis au remboursement (SMR insuffisant).

A noter qu'en l'absence d'ISP, les autres critères constitutifs du SMR auraient conduit au même résultat.

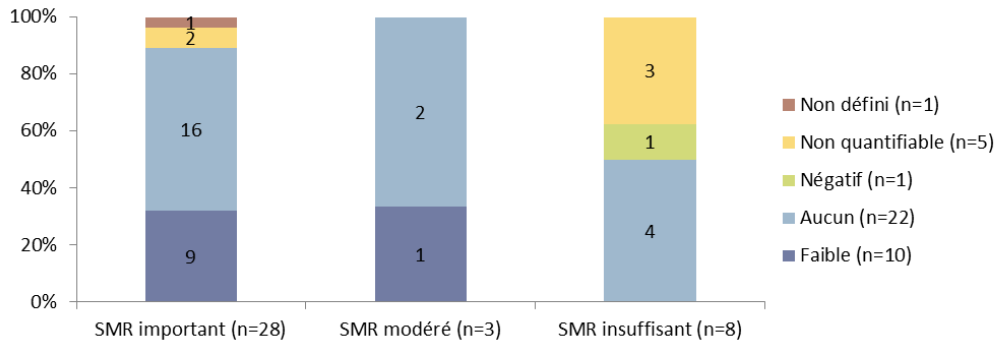


Figure 13. Répartition (%) de l'ISP au sein de chaque niveau de SMR

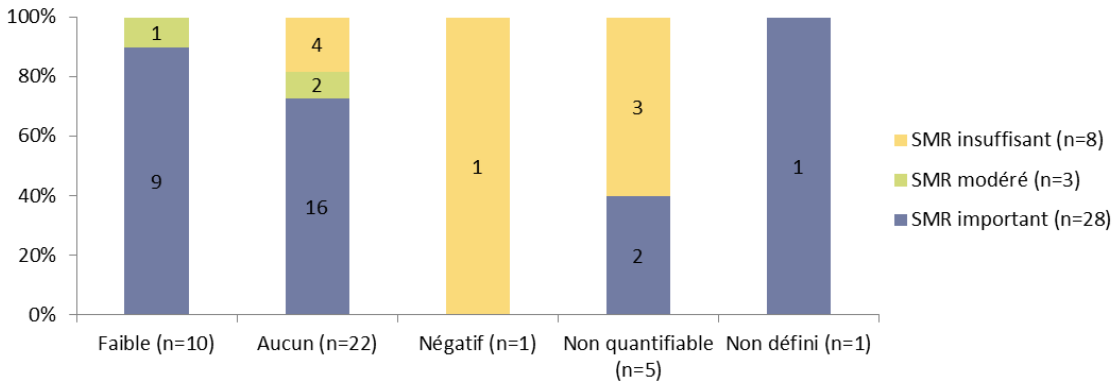


Figure 14. Répartition (%) des niveaux de SMR selon le degré de l'ISP

4.3.2.7. Besoin thérapeutique et SMR

Seulement deux indications cardiovasculaires (5%) ont été développées dans un contexte de besoin médical non couvert (absence d'alternatives thérapeutiques).

Même s'il ne fait pas partie des critères constitutifs du SMR, le besoin thérapeutique joue un rôle important lors de l'appréciation du SMR, notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative, puisqu'aucun SMR insuffisant n'a été attribué lorsque le besoin était reconnu. Ces constats sont également retrouvés dans l'analyse menée dans le rapport POLTON.

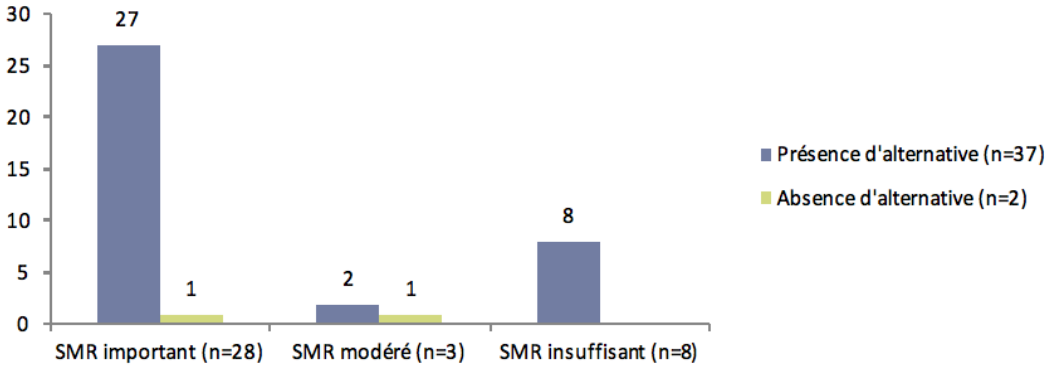


Figure 15. Répartition (%) de l'existence d'alternatives thérapeutiques au sein de chaque niveau de SMR

4.3.2.8. Pondération du SMR

Il a été retrouvé dans cette analyse, comme dans celle menée par Dominique POLTON sur l'ensemble des médicaments évalués en une année, l'importance prépondérante de la quantité d'effet et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique pour l'appréciation du SMR.
La quantité d'effet apparait très discriminante, puisque dès que la quantité d'effet est jugée importante dans une indication donnée, le médicament s'est systématiquement vu attribuer un SMR important. A l'inverse, dès que la quantité d'effet est insuffisante ou non évaluable, le médicament s'est systématiquement vu refuser l'inscription au remboursement (SMR insuffisant).
De même, la place dans la stratégie thérapeutique apparait comme un critère très discriminant, notamment l'absence de place retrouvée en totalité avec un SMR insuffisant. A l'opposé, l'ensemble des médicaments de première intention s'est vu attribuer un SMR important.

La visée du traitement, l'intérêt de santé publique et la gravité de la maladie sont quant à eux non déterminant dans l'appréciation du SMR des médicaments cardiovasculaires, ce qui est en accord avec le rapport POLTON.

Bien qu'il n'appartienne pas aux critères constitutifs décrits dans le CSS, le besoin thérapeutique évalué par l'existence d'alternatives thérapeutiques semble jouer un rôle déterminant dans l'évaluation du SMR des médicaments cardiovasculaires, notamment en l'absence d'alternatives thérapeutiques. Néanmoins, ce critère n'est que rarement observé dans l'aire thérapeutique cardiovasculaire, puisque seulement 5% des médicaments sont dans un contexte de besoin médical non couvert.

Le poids relatif des différents critères dans l'appréciation du SMR a été mis en avant par une cartographie de chaque niveau de SMR en fonction des différentes dimensions (*cf*. Annexe 3 - Cartographie détaillée des niveaux de SMR).

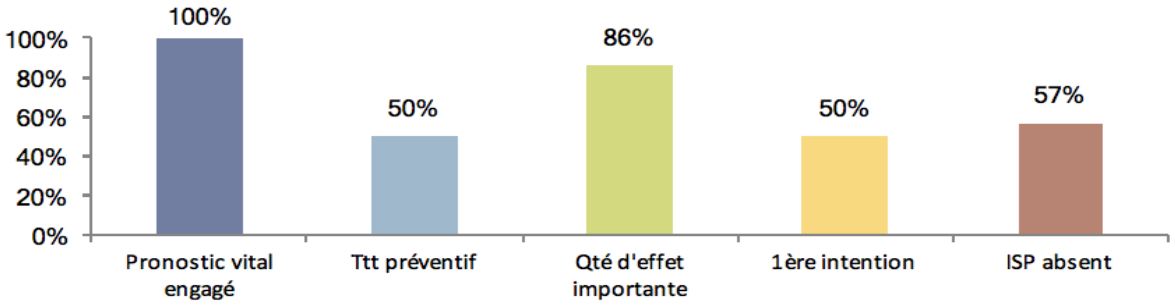


Figure 16. Cartographie des SMR important (n=28)

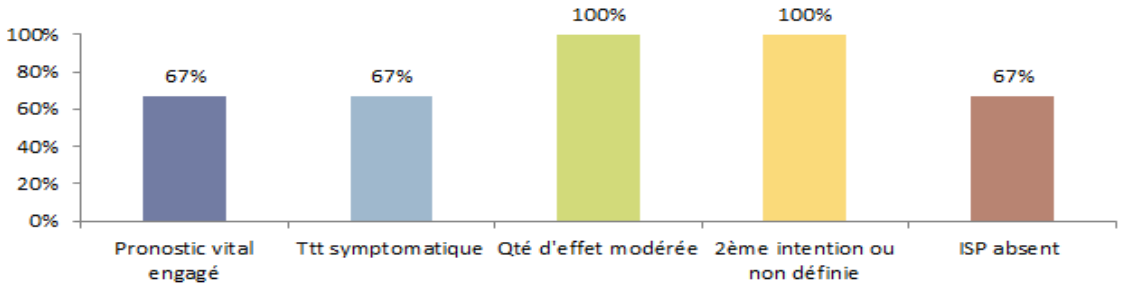


Figure 17. Cartographie des SMR modéré (n=3)

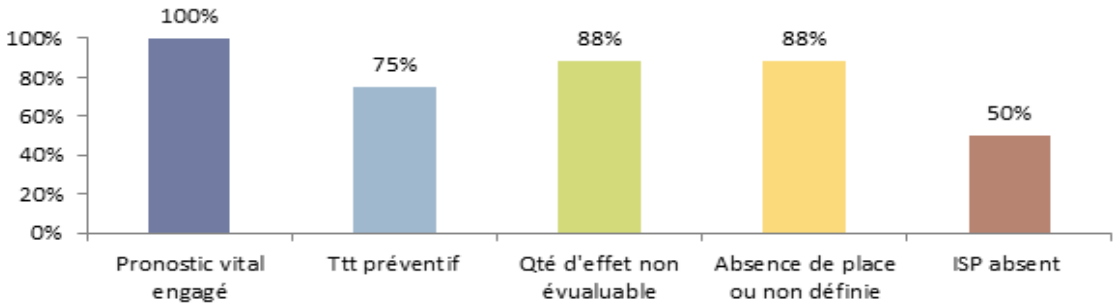


Figure 18. Cartographie des SMR insuffisant (n=8)

4.3.2.9. Cas des SMR insuffisants

Dans la présente analyse, 8 SMR insuffisants ont été attribués par la CT entre 2010 et 2015. Il s'agissait de médicaments à visée vasculaire (antithrombotiques) pour 4 d'entre eux et de médicaments à visée cardiologique (hypolipémiant, antiarythmiques, médicament agissant sur le système rénine-angiotensine) pour les 4 restants.

Trois SMR insuffisants ont été motivés par l'absence de données cliniques suffisantes dans les indications concernées. Il a s'agit d'ARIXTRA® 1,5 mg dans trois de ses indications : prévention des événements thromboemboliques veineux en « chirurgie orthopédique majeur du membre inférieur », en « chirurgie abdominale » et « chez le patient jugé à haut risque d'événements thromboemboliques veineux, alité pour une affection médicale aigue ». Aucune étude clinique n'a été réalisée pour les deux premières indications, et une étude observationnelle non comparative de faible niveau de preuve a permis l'obtention d'une AMM pour la troisième indication. Sur la base de ces éléments, la Commission a conclu qu'il lui était impossible de quantifier la quantité d'effet d'ARIXTRA® 1,5 mg dans ces 3 indications.

Deux autres indications se sont vues octroyer un SMR insuffisant en raison de leur faible qualité de démonstration et d'un besoin médical couvert. Il a s'agit de TRIPLIXAN® dans le traitement de l'HTA essentielle et de REPATHA® dans le traitement des dyslipidémies mixtes et de l'hypercholestérolémie primaire. La première indication reposait sur une étude de bioéquivalence, qualifiée de faible niveau de preuve, avec un besoin médical couvert par les alternatives thérapeutiques disponibles (≥ 10 alternatives). La seconde indication reposait sur une étude de supériorité, randomisée, en double aveugle, versus placebo, ayant utilisé un critère de substitution comme critère de jugement principal. Compte tenu des faiblesses méthodologiques (placebo et critère substitutif), largement critiquées dans l'avis de transparence, et d'un besoin médical couvert par des alternatives thérapeutiques avec des données de bon niveau de preuve (études de morbi-mortalité), la CT lui a attribué un SMR insuffisant.

Enfin, les 3 indications restantes reposaient sur une étude clinique comparative de supériorité, randomisée, en double aveugle, versus comparateur actif pour l'une et versus placebo pour les deux autres. Il a s'agit de BRINAVESS® dans deux de ses indications, réduction rapide de la fibrillation auriculaire d'installation récente en rythme sinusal chez l'adulte « en l'absence d'intervention chirurgicale » et « après chirurgie cardiaque », et de ZONTIVITY® dans la réduction des événements athérothrombotiques chez les patients

adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde. Les SMR insuffisants ont été fondés, d'une part, par la quantité d'effet jugée insuffisante ou non évaluable en raison de la faible qualité de la démonstration (comparateur et/ou critère de jugement principal non pertinents, pertinence clinique non démontrée sur les résultats observés, absence de données de morbidité et/ou de mortalité) et de la mauvaise tolérance pour l'une des indications, et d'autre part, par l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du fait d'un besoin médical couvert.

Les deux critères pondérant l'octroi d'un SMR insuffisant sont, en cohérence avec l'analyse principale, **la quantité d'effet et la place dans la stratégie thérapeutique du médicament** notamment compte tenu d'une qualité de la démonstration trop faible et d'un besoin le plus souvent couvert en cardiologie.

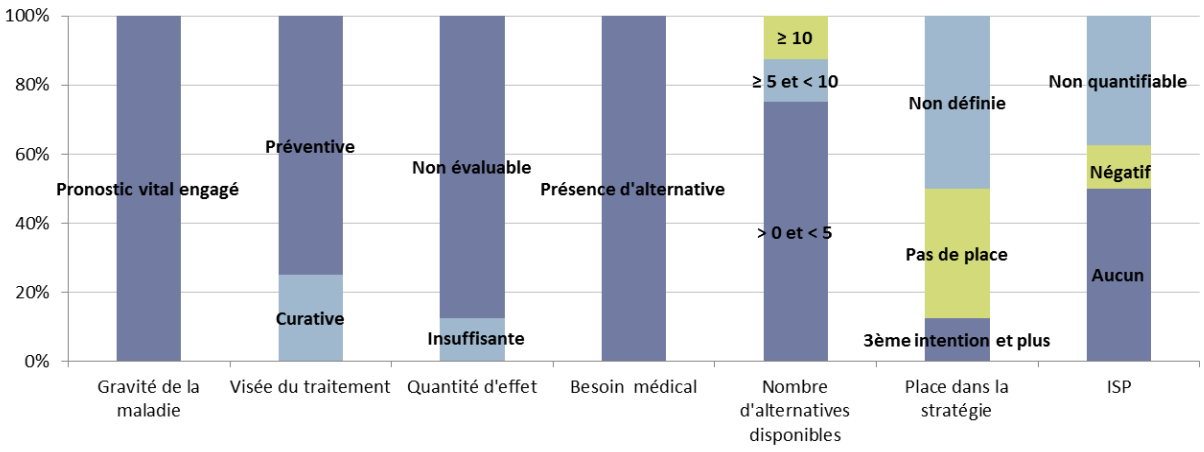


Figure 19. Cartographie détaillée des SMR insuffisants

4.3.3. Analyse des critères influençant l'appréciation de l'ASMR

4.3.3.1. Description des niveaux d'ASMR sur la période 2010-2015

Durant la période de l'étude, la Commission de la Transparence a attribué une ASMR III, six ASMR IV et vingt-quatre ASMR V (absence d'amélioration du service médicale rendu). Huit indications n'ont pas fait l'objet d'une évaluation de l'ASMR en raison de l'octroi d'un SMR insuffisant, et ont de ce fait été exclues de l'analyse des critères pondérant l'appréciation de l'ASMR. En conséquent, l'analyse a porté sur les 31 indications cardiovasculaires ayant obtenu une évaluation de l'ASMR du médicament par la Commission.

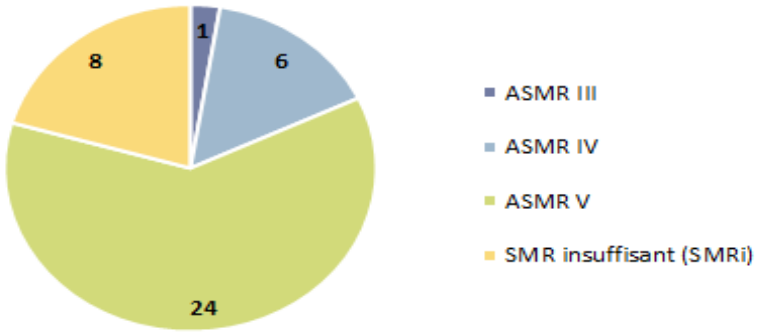


Figure 20. Répartition des niveaux d'ASMR

Parmi les 31 indications analysées, 7 (23%) se sont vues attribuer une ASMR I à IV (versus 15% des indications tous domaines thérapeutiques confondus du rapport POLTON), dont une seule (2,6%) s'est vue octroyer une ASMR I à III (versus 5,7% dans le rapport POLTON).
A l'opposé, la Commission a octroyé une absence d'ASMR (ASMR V) pour 77% des indications cardiovasculaires (n=24).

A noter que la Commission a octroyé un niveau d'ASMR plus faible que celui revendiqué par le laboratoire dans la quasi-totalité des indications évaluées. Uniquement 7 indications se sont vues attribuer le niveau d'ASMR demandé (0/1 ASMR I, 0/6 ASMR II, 0/10 ASMR III, 1/9 ASMR IV, 6/7 ASMR V).

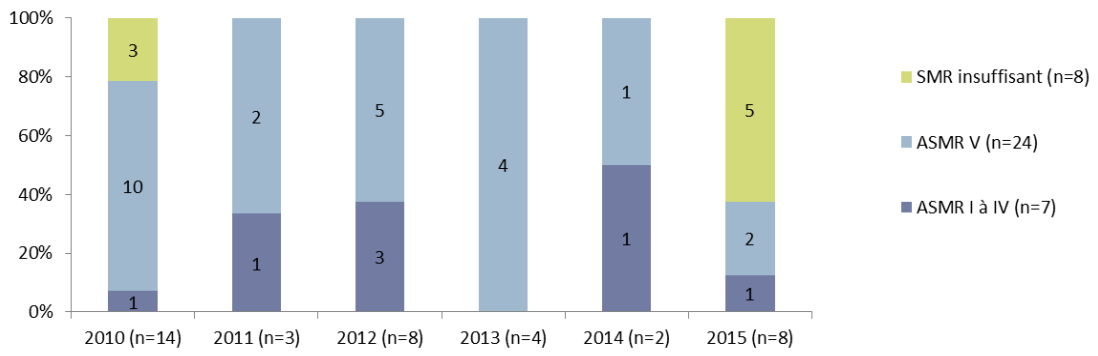


Figure 21. Répartition (%) des médicaments apportant une ASMR (niveau I à IV) en comparaison ceux n'apportant pas d'ASMR (niveau V) au sein de chaque année

Un peu plus de la moitié des ASMR (58%, n=18/31) ont été libellée « dans la stratégie thérapeutique », contre 42% (n=13/31) versus « comparateurs pertinents ». La majorité des indications ayant obtenu une ASMR V (58%) a été libellée dans la « stratégie thérapeutique » contrairement aux indications ayant obtenu une ASMR IV dans lesquelles une proportion similaire a été observée entre les deux libellés comparatifs. Par ailleurs, la seule ASMR III octroyée (ACTILYSE®, antithrombotique indiqué dans le traitement fibrinolytique de l'AVC ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes) a été libellée dans la « stratégie thérapeutique » en raison de l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles.

Il est important de souligner que les ASMR libellées « dans la stratégie thérapeutique » complexifient l'appropriation de l'avis par le CEPS et peuvent ainsi entraver la négociation du prix.

Figure 22. Répartition des niveaux de l'ASMR selon le libellé comparatif

Seulement 45% des indications (n=14/31) avaient, dans leur libellé de l'ASMR, une argumentation des déterminants ayant conduit au niveau de l'ASMR octroyé par la Commission. Il est néanmoins à noter que parmi ces indications, plus le médicament a obtenu un niveau élevé d'ASMR plus son libellé était argumenté, correspondant le plus souvent à une valorisation du médicament.
Cette étude met donc en évidence un souci d'homogénéité et de lisibilité des avis de la transparence quant à l'argumentation du niveau d'ASMR obtenu, notamment sur les critères ayant pondéré ce niveau d'ASMR.

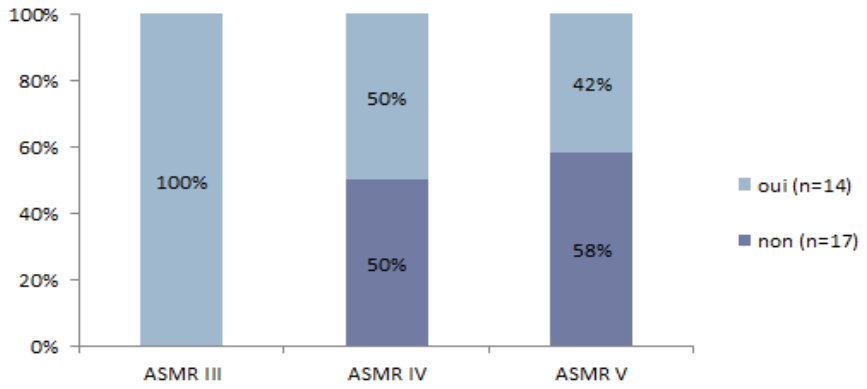


Figure 23. Argumentation détaillée selon le niveau de l'ASMR

4.3.3.2. Relation entre la qualité de la démonstration et le niveau de l'ASMR

4.3.3.2.1. Typologie de l'étude pivot

Le type d'étude a un poids limité dans l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires dans la mesure où la quasi-totalité des ASMR attribuées (n=25/31 ; 81%) se sont appuyées sur des études comparatives de supériorité (dont 4 initialement de non-infériorité). La Commission n'a par ailleurs pas systématiquement attribué une ASMR V aux indications reposant sur étude non comparative.
En effet, la majorité des indications reposant sur une étude de supériorité a obtenu une ASMR V (n=19/25 ; 76%) contre seulement 24% (n=6/25) qui ont obtenu une ASMR III à IV. Une étude de supériorité ne permet donc pas à elle seule l'obtention d'une ASMR I à IV.

La spécialité LOJUXTA®, indiquée dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote, s'est vue exceptionnellement reconnaitre une ASMR IV sur la base d'une étude non comparative en raison notamment d'un besoin thérapeutique important. Ce cas conforte le fait que la qualité de l'étude soit peu déterminante dans l'appréciation de l'ASMR.

Néanmoins, conformément à sa doctrine, la Commission a systématiquement attribué une ASMR V aux indications cardiovasculaires reposant sur une étude de non-infériorité ou de bioéquivalence.

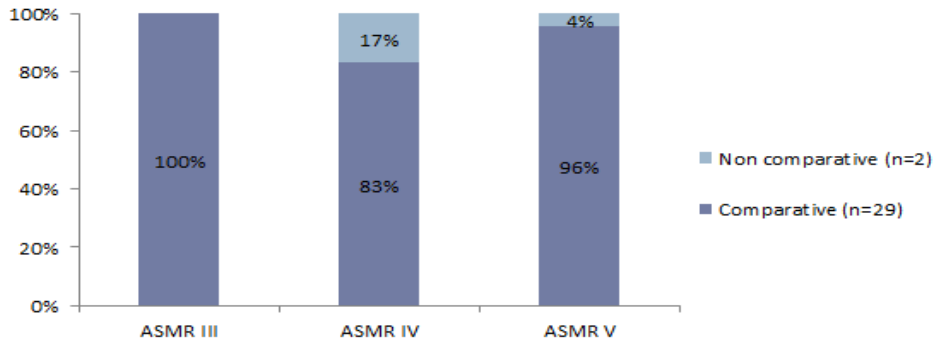


Figure 24. Répartition (%) du type d'étude au sein de chaque niveau de l'ASMR

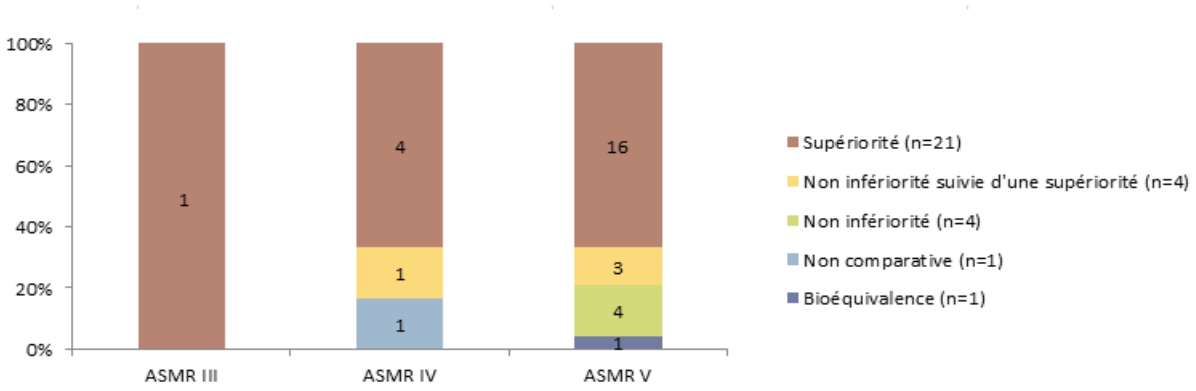


Figure 25. Répartition de la qualité d'étude au sein de chaque niveau de l'ASMR

Les indications reposant sur une étude de supériorité ont été critiquées dans 60% des cas (n=15/25) sur leur méthodologie, avec une reprise des critiques dans le libellé de l'ASMR pour trois d'entre elles (12%). Ces dernières ayant systématiquement obtenu une ASMR V par la Commission.

Aucune indication cardiovasculaire reposant sur étude non comparative ou de bioéquivalence n'a été acceptée sans réserve par la Commission.

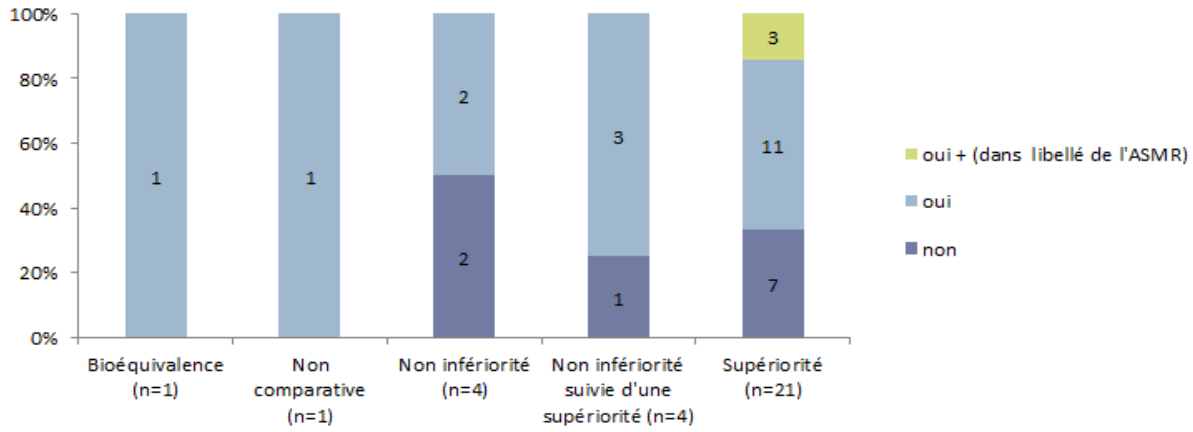


Figure 26. Répartition des niveaux de critiques de la méthodologie de l'étude avec leur intensité selon le type d'étude considérée

Le caractère ouvert ou double-aveugle de l'étude a un poids limité dans l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires, dans la mesure où 83% des études comparatives randomisées en ouvert (n=5/6) ont obtenu une ASMR V versus 78% des études comparatives randomisées en double aveugle (n=18/23).

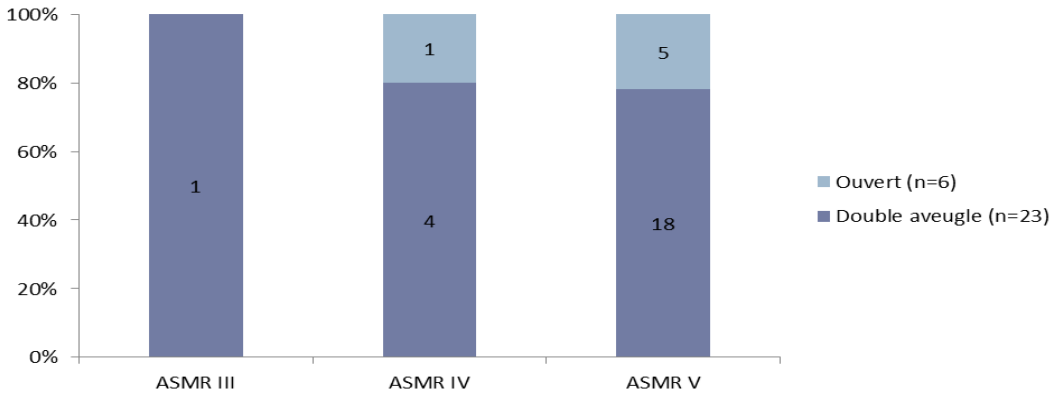


Figure 27. Répartition du caractère de la randomisation selon le niveau de l'ASMR

Au total, 68% des indications cardiovasculaires (n=21/31) ont vu leur étude critiquée dans l'avis de transparence, dont 10% (n=3/31) dans le libellé même de l'ASMR. La méthodologie de l'étude a été critiquée par la Commission pour 83% des ASMR IV (n=5/6), 67% des ASMR V (n=16/24) et pour aucune des ASMR III octroyées.

La critique de la méthodologie de l'étude conduit le plus souvent à une ASMR V, étant donné que 80% des études critiquées (n=16/21) se sont vues attribuer une ASMR V.

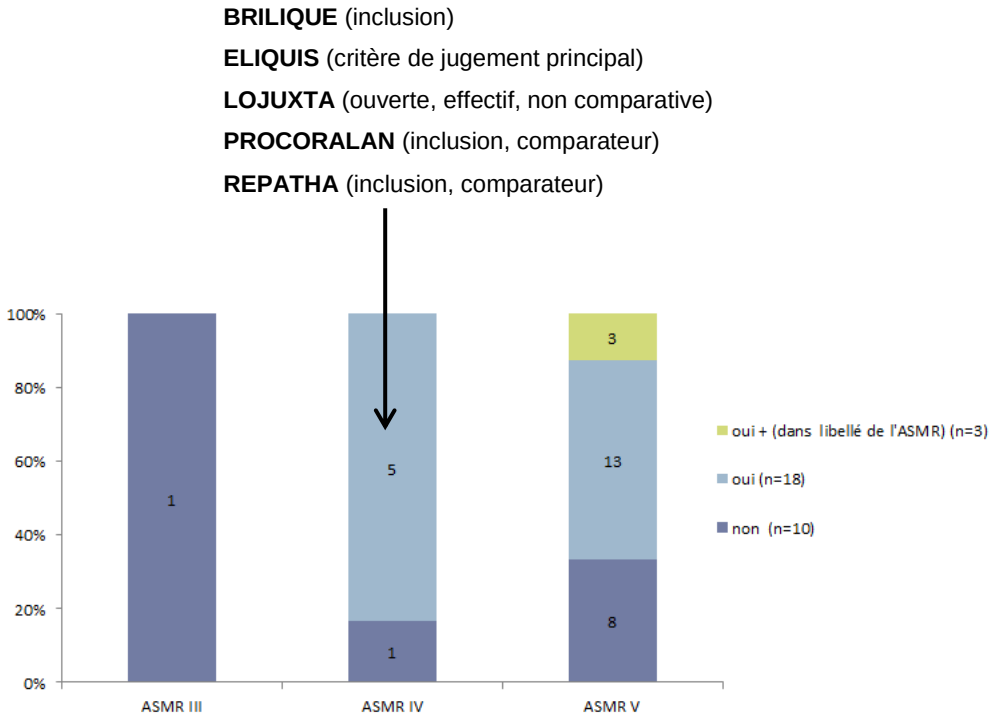


Figure 28 . Répartition des critiques de l'étude pivot pour chaque niveau de l'ASMR

Par ailleurs, l'unique ASMR III octroyée (ACTILYSE®) s'est basée sur une étude de supériorité dont aucune réserve sur le type de l'étude n'a été faite par la CT, contrairement à 75% des ASMR IV (n=3/4) et à 69% des ASMR V (n=11/16) basées également sur une étude de supériorité.

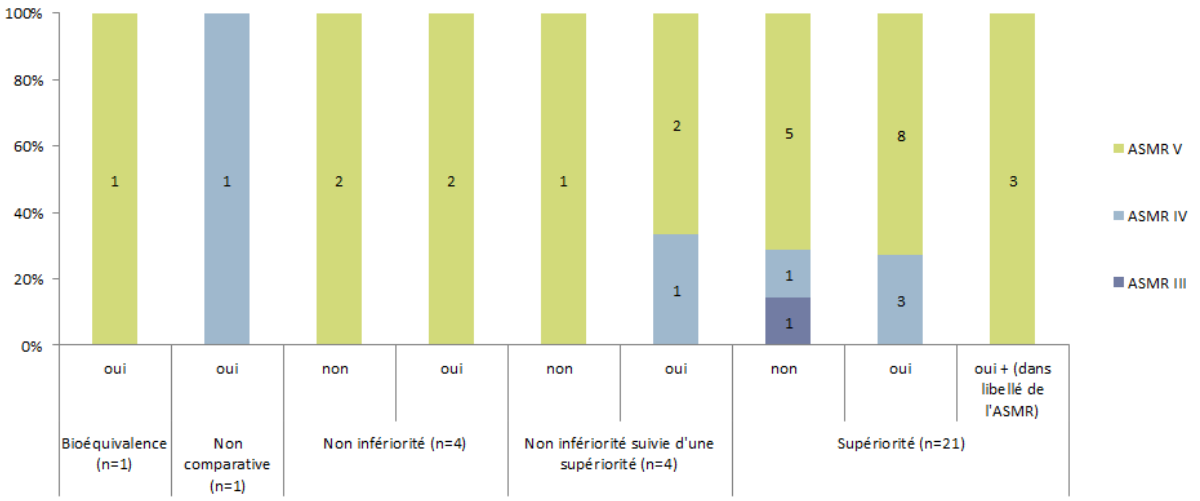


Figure 29. Répartition des niveaux de l'ASMR selon la critique de chaque type d'étude

En conséquence, malgré une tendance à obtenir une ASMR V lors de l'existence d'une critique du type d'étude dans le libellé de l'ASMR ou une ASMR III lors d'une bonne étude de supériorité, il est difficile de conclure sur le fait que ce critère soit ou ne soit pas à lui seul un déterminant de l'appréciation de l'ASMR.

4.3.3.2.2. Comparateur

Parmi les 29 études comparatives, 18 (62%) avaient comme comparateur un traitement actif et 11 (38%) un placebo. D'un point de vue général, les études ayant utilisées un comparateur actif ont été moins critiquées que celles ayant utilisées un placebo (22% versus 64%).

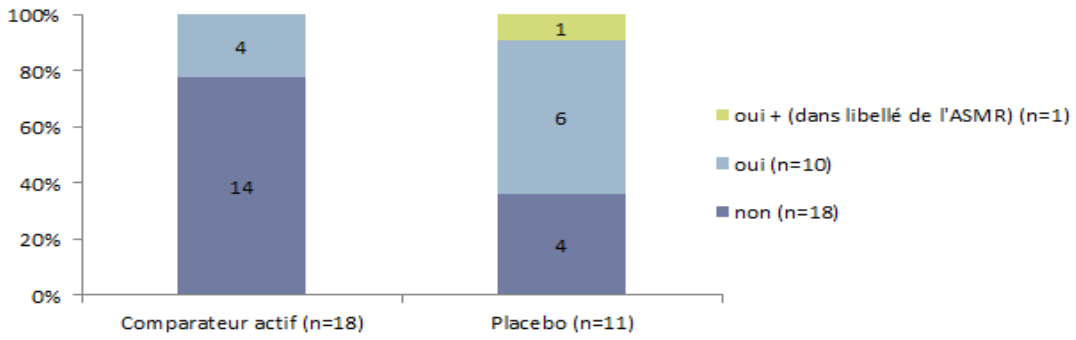


Figure 30. Répartition (%) des niveaux de critique du comparateur selon le type de comparateur considéré

Une comparaison active ne permet pas à elle seule l'obtention d'une meilleure ASMR. En effet, une ASMR III à IV a été octroyée chez 17% des études ayant utilisé un comparateur actif (n=3/18) contre 27% des études ayant utilisé un placebo (n=3/11).

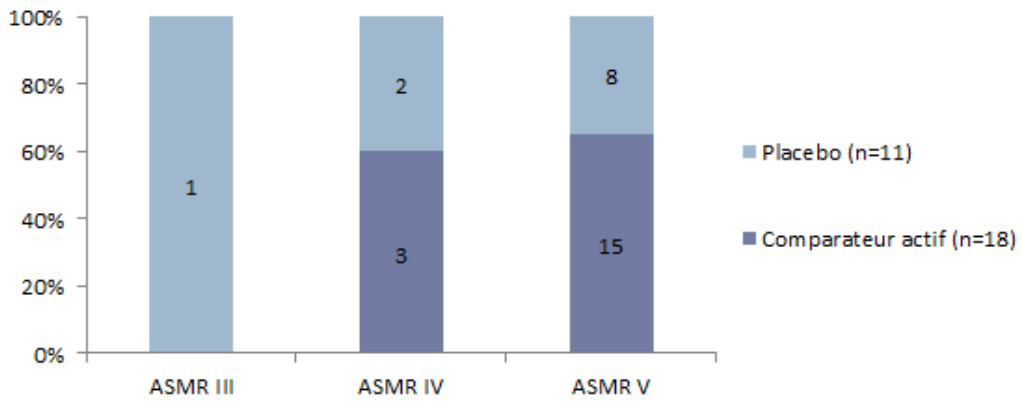


Figure 31. Répartition du type de comparateur considéré et sa critique selon le niveau de l'ASMR obtenue

Ces observations peuvent néanmoins être nuancées dès lors que la pertinence clinique du comparateur est prise en compte. C'est uniquement lorsque qu'aucune critique n'a été formulée par la Commission sur la pertinence clinique du comparateur (actif ou placebo) qu'une indication s'est vue attribuer une ASMR III à IV, exceptée pour une indication qui s'est vue obtenir une ASMR IV malgré la critique du comparateur utilisé. Il s'agissait du PROCORALAN® dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à III avec fréquence cardiaque ≥ 77 bpm.
Néanmoins, l'utilisation d'un comparateur cliniquement pertinent ne permet pas à lui seul l'obtention d'une ASMR I à III (n=1/18 ; 5,5%) ou d'une ASMR IV (n=4/18 ; 22%) en cardiologie.

A l'opposé, les indications se voient systématiquement attribuer une ASMR V lorsque la critique sur la pertinence du comparateur est reprise dans le libellé de l'ASMR.

Le seul médicament ayant obtenu une ASMR III (ACTILYSE®) a reposé sur une étude utilisant un placebo comme comparateur. Néanmoins, compte tenu de l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles, la comparaison au placebo a été jugée cliniquement pertinente par la Commission et n'a de ce fait pas été critiquée dans son avis.

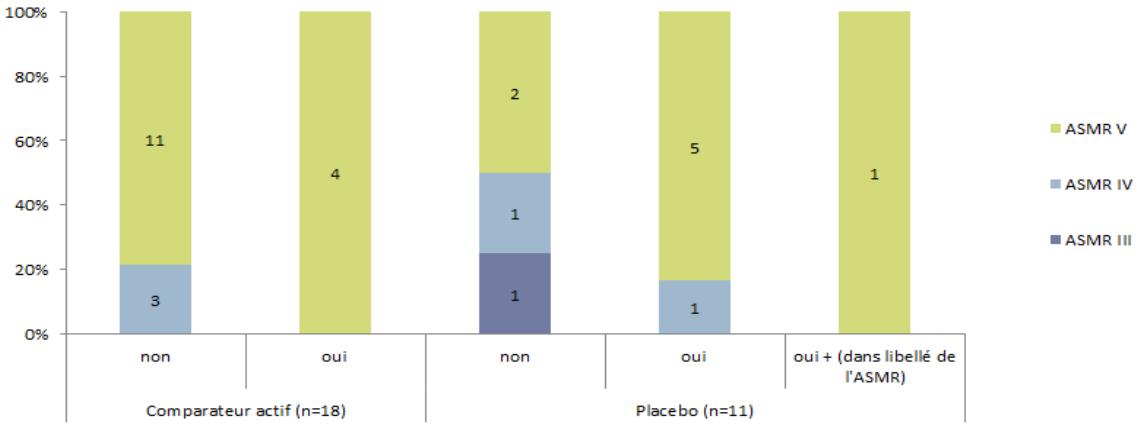


Figure 32. Répartition des niveaux de l'ASMR selon la critique du type de comparateur considéré

En conséquence, malgré une tendance à obtenir une ASMR V lorsque la critique sur la pertinence clinique du comparateur est reprise dans le libellé de l'ASMR, ou une ASMR III à IV lors de l'utilisation d'un comparateur cliniquement pertinent, il est difficile de conclure sur le fait que ce critère ait à lui seul un poids dans l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires.

4.3.3.2.3. Critères de jugement

Pour rappel, les critères de jugement définis dans le protocole de l'étude comme cliniquement pertinents étaient des critères de morbidité et/ou de mortalité :

- Le taux de mortalité, regroupant le taux de mortalité toute cause ou cardiovasculaire ;
- Le taux de survenue des évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, événement thromboembolique, hémorragie majeure, etc.) ;
- Le taux de survenue d'un critère combiné, défini par le premier événement survenant entre un événement cardiovasculaire et le décès du patient.

Les autres critères ont été jugés comme des critères intermédiaires, dits de substitution, ou des critères exploratoires.

Ainsi, seulement 55% des indications (n=17/31) se sont basées sur une étude ayant utilisé un critère cliniquement pertinent comme critère de jugement principal. Parmi elles, 24% (n=4/17) ont obtenu une ASMR III à IV et 76% (n=13/24) une ASMR V. Toutefois, 71% des

ASMR III à IV (n=5/7) ont été attribuées sur des études cliniques évaluant un critère cliniquement pertinent contre 54% des ASMR V (n=13/24).

Sur les 13 indications ayant utilisé un critère de substitution, une seule a utilisé un critère cliniquement pertinent comme critère de jugement secondaire. Il a s'agit du médicament ACTILYSE® qui, en ayant utilisé d'une part un critère principal intermédiaire jugé cliniquement pertinent par la Commission pour l'évaluation de l'efficacité du médicament (« taux de patients avec autonomie fonctionnelle complète à 3 mois ») et d'autre part le taux de mortalité toutes causes en critère secondaire, s'est vu attribuer une ASMR III. Les indications restantes (n=12/13) ont toutes utilisé un critère de substitution ou exploratoire comme critère de jugement secondaire, et ont dans leur quasi-totalité (83%, n=10/12) obtenu une ASMR V. Deux indications indiquées dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote (LOJUXTA® et REPATHA®) se sont vues attribuer une ASMR IV en raison d'un besoin thérapeutique (peu d'alternatives thérapeutiques existantes).

La seule étude ayant utilisé la bioéquivalence comme critère de jugement principal (critère exploratoire) s'est vue, en conformité avec la doctrine de la Commission, attribuer une ASMR V.

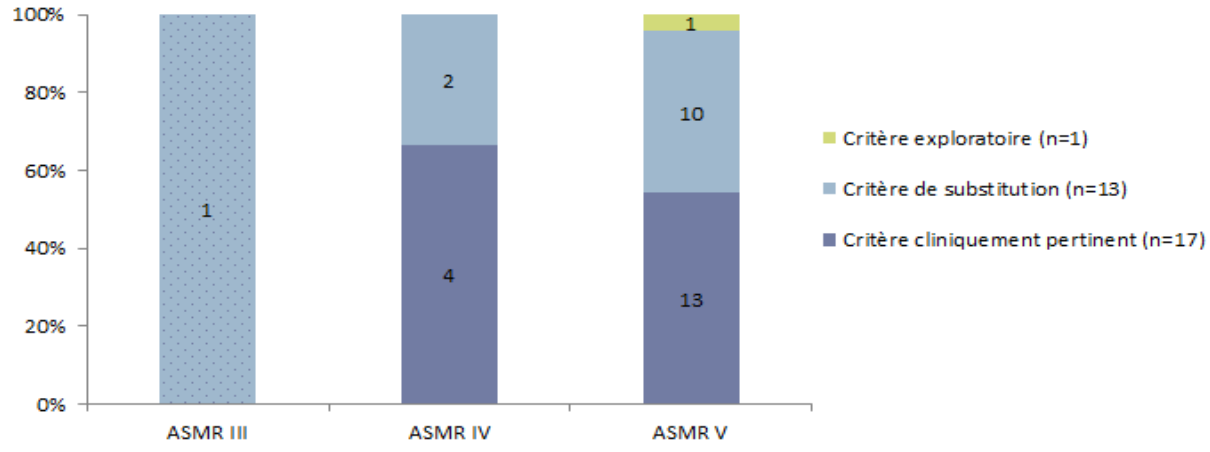


Figure 33. Répartition de la qualité du critère de jugement principal au sein de chaque niveau de l'ASMR

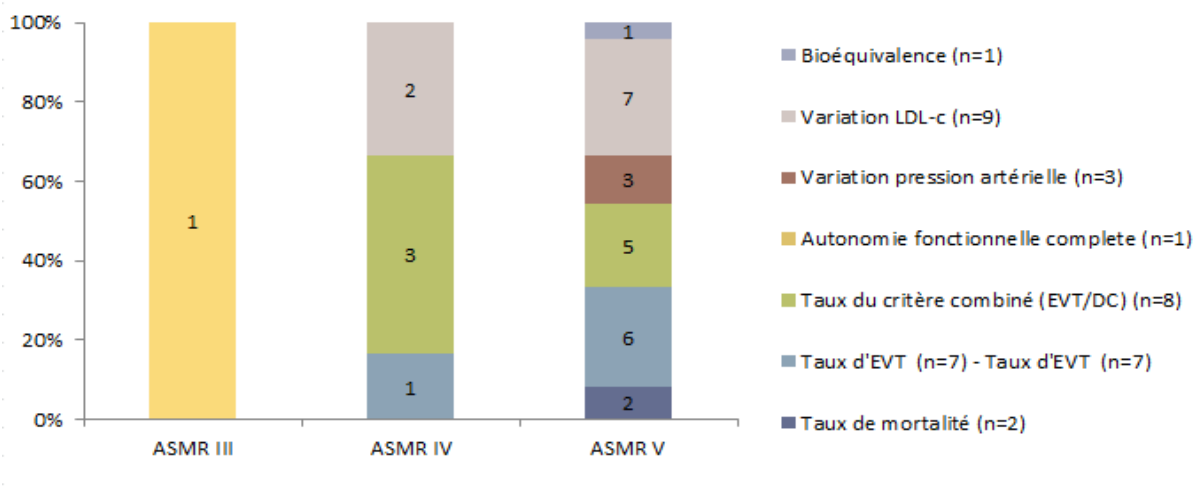


Figure 34. Répartition des critères de jugement principal au sein de chaque niveau de l'ASMR

Par conséquent, l'utilisation d'un critère cliniquement pertinent comme critère de jugement principal a un poids important dans l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires. Néanmoins, il ne permet pas à lui seul l'obtention d'une ASMR I à IV, puisque son poids dans l'évaluation semble être contrebalancé par la significativité et la pertinence clinique des résultats.

En effet, bien que l'étude ait utilisé un critère cliniquement pertinent, si aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre les groupes de traitement, l'indication se voit systématiquement attribuée une ASMR V. Par exemple, les deux indications ayant utilisé la mortalité comme critère de jugement principal se sont vues attribuer une ASMR V en l'absence de significativité statistique des résultats (TAREG® et NISIS® dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés).

De même, bien qu'un critère cliniquement pertinent ait été utilisé et qu'une différence significative ait été observée, certaines indications se sont vues obtenir une ASMR V (n=9/13) en raison notamment de leur faible qualité de démonstration et de l'absence de pertinence clinique du résultat observé.

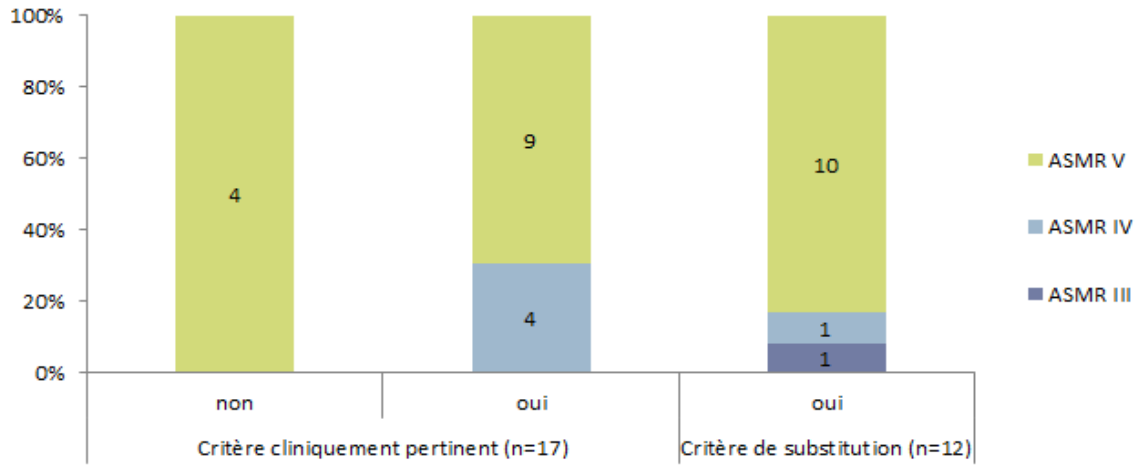


Figure 35. Répartition des niveaux d'ASMR selon la significativité de l'étude pivot sur le critère de jugement principal

En conséquence, l'utilisation d'un critère de jugement cliniquement pertinent associée à une significativité et à une pertinence clinique des résultats observés a un impact direct sur l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires.

4.3.3.3. Relation entre le besoin thérapeutique et le niveau de l'ASMR

Le besoin thérapeutique, reposant sur le nombre et la qualité (pertinente ou non pertinente) des alternatives thérapeutiques disponibles, est un critère pondérant l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires, notamment en l'absence d'alternatives. En effet, en l'absence d'alternatives pertinentes, les indications se sont systématiquement vues attribuer une ASMR (niveau III ou IV).

A l'inverse, la présence d'alternatives thérapeutiques, quel que soit leur nombre, n'a pas d'impact sur le niveau de l'ASMR octroyé. A titre d'exemple, 50% des indications apportant une ASMR IV et 54% de celles apportant une ASMR V présentaient moins de 5 alternatives thérapeutiques.

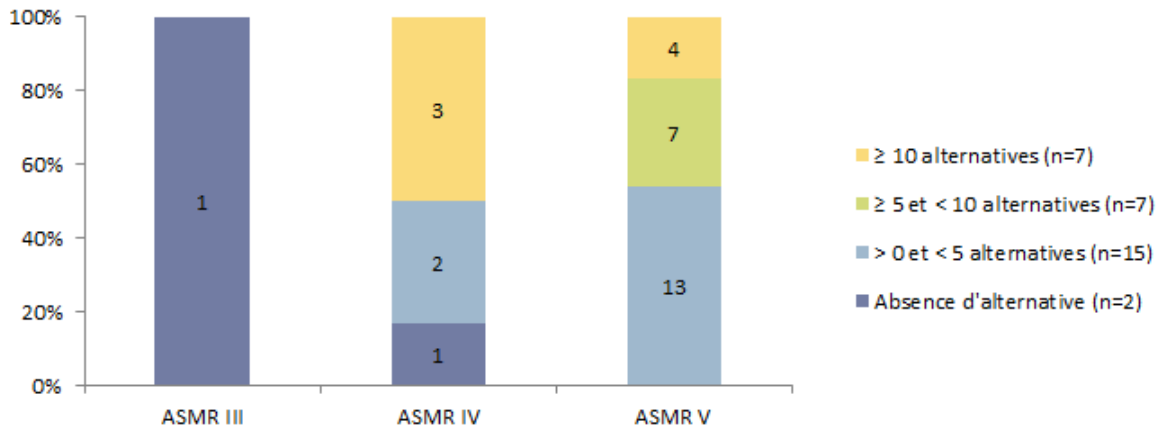


Figure 36. Répartition du nombre d'alternatives thérapeutiques pertinentes au sein de chaque niveau de l'ASMR

4.3.3.4. Relation entre la tolérance et le niveau de l'ASMR

La tolérance ne semble pas être un critère impactant l'appréciation de l'ASMR. Elle est d'ailleurs absente du libellé de l'ASMR pour plus de 87% des indications (n=27/31). Par ailleurs, la spécialité ACTILYSE® s'est vue attribuer une ASMR III malgré une mauvaise tolérance, suggérant ainsi l'implication d'autres déterminants dans l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires.

Néanmoins, comme discuté précédemment, la tolérance fait à ce jour partie intégrante de l'argumentation du niveau de l'ASMR dans son libellé final.

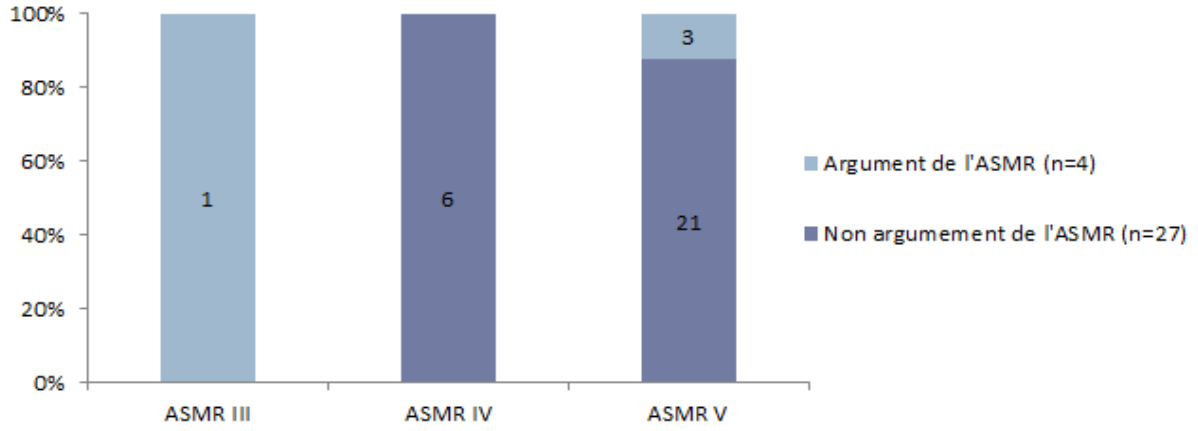


Figure 37. Répartition de la tolérance selon le niveau de l'ASMR

4.3.3.5. Pondération de l'ASMR

La qualité de la démonstration scientifique constitue un critère prépondérant dans l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires. Néanmoins, il n'y a pas de lien direct entre un critère précis de la qualité de la démonstration et l'obtention d'une ASMR I à IV dans la mesure où chacun de ses constituants n'est pas à lui seul un déterminant.

En effet, le type d'étude a un poids limité dans cette appréciation, dans la mesure où il est le plus souvent de bonne qualité en cardiologie (étude comparative de supériorité). Cependant, lorsqu'il est critiqué ou jugé à faible niveau de preuve par la Commission, les médicaments cardiovasculaires se voient systématiquement octroyer une ASMR V. De même, l'utilisation d'un critère de jugement pertinent sans une significativité des résultats associée ou l'utilisation d'un comparateur actif sans pertinence clinique n'a pas d'impact sur l'appréciation de l'ASMR. Dans la majorité des cas, c'est uniquement lorsque ces critères sont jugés pertinents et qu'ils sont additionnés, qu'un nouveau médicament peut se voir attribuer une ASMR I à IV.

Il est néanmoins à souligner, qu'en conformité avec sa doctrine, la Commission a systématiquement octroyé une ASMR V aux indications reposant sur une étude de non-infériorité.

Comme ce qui a déjà été observé pour le SMR, le besoin thérapeutique joue un rôle primordial lors de l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires, notamment en l'absence d'alternatives. Le besoin permet de pondérer une qualité de la démonstration non optimale (exemple ACTYLISE®). Il est cependant important de noter, que cette

pondération n’est pas retrouvée dès lors de l’existence d’alternatives thérapeutiques. En effet, le nombre d’alternatives existantes (faible ou élevé) n’a pas d’impact sur le niveau d'ASMR attribué.

Enfin, la tolérance n’apparait pas comme un critère discriminant dans l’évaluation de l’ASMR des médicaments cardiovasculaires. Elle est d’ailleurs absente du libellé de l’ASMR pour la grande majorité des indications. L’unique ASMR III de l’étude s’est vue octroyer cette note malgré une mauvaise tolérance, suggérant ainsi l’implication d’autres déterminants dans l’appréciation de l’ASMR. Néanmoins lors de problème majeur de tolérance, un SMR insuffisant est le plus souvent attribué par la Commission.

Les différents critères ayant eu un poids relatif dans l’obtention d’une amélioration du service médical rendu (ASMR I à IV) des médicaments cardiovasculaires ont été mis en évidence dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Comparaison des caractéristiques des différents médicaments cardiovasculaires ayant obtenu une ASMR (niveau I à IV)

Médicaments	Niveau de l'ASMR	Critères de pondération	Critères critiqués
ACTYLISE®	III	- Critères de jugement cliniquement pertinents - Besoin thérapeutique non couvert - Pertinence clinique des résultats - Comparateur pertinent (placebo)	- Tolérance
FRAGMINE®	IV	- Comparateur pertinent (comparateur actif) - Critères de jugement cliniquement pertinents - Pertinence clinique des résultats - Besoin partiellement couvert (< 5 alternatives)	- Qualité de l'étude (randomisation en ouvert)
BRILIQUE®	IV	- Comparateur pertinent (comparateur actif) - Critères cliniquement pertinents - Pertinence clinique des résultats	- Bénéfice clinique modeste mais cliniquement pertinent - Besoin thérapeutique couvert (≥ 5 alternatives)
ELIQUIS®	IV	- Comparateur pertinent (comparateur actif) - Pertinence clinique des résultats	- Qualité de l'étude - Critères de jugement - Besoin thérapeutique couvert (≥ 5 alternatives)
PROCORALAN®	IV	- Critères cliniquement pertinents - Pertinence clinique des résultats	- Qualité de l'étude - Choix du comparateur - Besoin thérapeutique couvert (≥ 5 alternatives)
LOJUXTA®	IV	- Besoin thérapeutique non couvert	- Qualité de l'étude - Critères de jugement
REPATHA®	IV	- Pertinence clinique des résultats - Besoin partiellement couvert (< 5 alternatives)	- Qualité de l'étude - Choix du comparateur - Critères de jugement

4.4. Cas particuliers

Deux médicaments, représentant deux indications, ont été retirés des analyses principales compte tenu des limites du codage dans l'étude qui impliquait de sélectionner une seule étude ayant porté la décision. Il s'agit des spécialités :

- MULTAQ® (dronédarone), indiquée dans la prévention des récidives de fibrillation auriculaire ou le ralentissement de la fréquence cardiaque,
- CHOLESTAGEL® (colesevelam), indiquée dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire en association aux statines comme traitement d'appoint.

Ces spécialités ont fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence en 2010 dans le cadre de leurs demandes d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

L'évaluation initiale de la spécialité MULTAQ® a reposé sur deux études de supériorité. La première a démontré une différence statistiquement significative de la dronédarone versus placebo en termes de morbi-mortalité cardiovasculaire. *A contrario*, la seconde étude a démontré une efficacité moindre en termes de morbidité cardiovasculaire par rapport au comparateur actif, critiqué dans l'avis en raison de sa posologie non conforme à l'AMM.
Sur la base de ces données et de l'absence de données de morbi-mortalité par rapport aux autres antiarythmiques, la Commission a octroyé un SMR important et une ASMR V à la spécialité MULTAQ®. Le codage a été complexifié en raison de ces résultats divergents.

La demande d'inscription de CHOLESTAGEL® a reposé sur trois études de supériorité versus trois comparateurs actifs différents. Compte-tenu de la discordance des résultats sur le critère de jugement principal (critère de substitution) et, de fait de l'absence d'efficacité démontrée versus l'ensemble des statines, la Commission a attribué un SMR modéré et une ASMR V à la spécialité CHOLESTAGEL®.

4.5. Discussions

4.5.1. Discussions sur l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires

La présente étude est une analyse rétrospective descriptive de l'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la Commission de la Transparence. Elle n'a pas pour ambition d'aboutir à des conclusions permettant de modifier les pratiques, puisqu'elle repose sur des critères plus ou moins explicités dont l'impact sur la gradation du SMR et de l'ASMR n'est pas défini. Néanmoins, ce type d'étude permet de faire un état des lieux de la problématique et de dresser un portrait de la situation actuelle de l'appréciation de l'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la CT.

La période d'étude a été restreinte du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2015 afin d'être représentative de l'évaluation actuelle et homogène entre les différents bilans spécifiques de chaque aire thérapeutique, ceci dans l'objectif de mettre en perspective les différents bilans entre eux (*cf*. Chapitre 4.5.2). Un nouvel état des lieux de l'aire thérapeutique « cardiovasculaire » a été réalisé sur l'année 2016, avec une méthodologie identique à la présente étude (inscriptions ou extensions d'inscription évaluées en PIC), dans le but de déterminer l'éventuelle évolution des critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires au fil du temps (*cf*. Chapitre 4.5.3).

Comme pour l'ensemble des médicaments évalués en une année dans le rapport POLTON, l'appréciation du SMR des médicaments cardiovasculaires apparaît être pondérée par la quantité d'effet (rapport efficacité/effets indésirables) et la place dans la stratégie thérapeutique.
La quantité d'effet, critère d'admission au remboursement (SMR), peut sembler jouer, à tort, un double rôle avec la balance bénéfice/risque de l'AMM du médicament. La balance bénéfice/risque évalue si le risque lié aux effets indésirables est acceptable compte tenu de la maladie traitée et si les effets indésirables ne contrebalancent pas la totalité du bénéfice apporté par le médicament. Les critères d'efficacité et de tolérance constituant le SMR sont évalués « notamment au regard des autres thérapies disponibles ».
De plus, les critères d'efficacité conduisant à une non admission des médicaments cardiovasculaires au remboursement (SMR insuffisant) sont à ce jour bien connus et confirmés par la présente étude. Un médicament ne sera pas accepté au remboursement si son efficacité est jugée insuffisante, non pertinente ou non évaluable du fait de données cliniques insuffisantes (par exemple ARIXTRA® 1,5 mg en prévention des événements

thromboemboliques veineux). Un médicament peut également se voir refuser l'accès au remboursement si des réserves persistent sur la tolérance ou lorsque celle-ci contrebalance l'efficacité du médicament, en particulier au regard des autres thérapies disponibles (par exemple ZONTIVITY® dans la réduction des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde).
De même, la place du nouveau médicament cardiovasculaire dans la stratégie thérapeutique, appréciée de manière binaire (oui/non) et non qualitative, conditionne l'appréciation de son SMR par la CT.
Les médicaments n'ayant pas de place dans la stratégie thérapeutique sont retrouvés en intégralité avec un SMR insuffisant, tandis que les médicaments considérés comme des traitements de première intention se voient systématiquement attribuer un SMR important.
La visée du traitement, l'intérêt de santé publique et la gravité de la maladie semblent, en accord avec les constats du rapport POLTON, être peu discriminants dans l'appréciation du SMR des médicaments cardiovasculaires. La gravité de la maladie joue un rôle secondaire dans cette appréciation, étant donné que le caractère sévère de la maladie est omniprésent en cardiologie, qu'il s'agisse de l'accès ou du refus au remboursement des médicaments. Par ailleurs, la pertinence du qualificatif de « curatif » de la visée du traitement pose question dans l'aire thérapeutique cardiovasculaire, vu qu'un certain nombre de médicaments à visée curative (20%) se sont vu attribuer un SMR insuffisant.

L'ASMR évalue le progrès thérapeutique apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité et/ou de tolérance par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes, en termes de qualité de la démonstration, de quantité d'effet et de pertinence. Les critères définissant l'ASMR, contrairement à ceux du SMR, ne sont pas décrits dans le Code de la Sécurité Sociale ce qui les rend actuellement peu explicites. Néanmoins, deux éléments conditionnant l'octroi des niveaux extrêmes de l'ASMR (niveau I et V) sont clairement définis dans la doctrine de la Commission, mais sont souvent méconnus :

- La non-infériorité du nouveau médicament par rapport à ses comparateurs démontre une absence de progrès et conduit à l'attribution d'une ASMR V ;
- L'efficacité notable du nouveau médicament en termes de mortalité pour la prise en charge d'une maladie grave démontre un progrès thérapeutique majeur (ASMR I).

Les études de non-infériorité sont rares en cardiologie et aboutissent systématiquement, en conformité avec la doctrine de la Commission, à l'obtention d'une ASMR V. Il est donc

possible de conclure à une prédictibilité de cet élément dans l'aire thérapeutique cardiovasculaire.
Aucune ASMR I n'a été attribuée aux médicaments cardiovasculaires durant la période de l'étude. Les deux médicaments[2] ayant évalué la mortalité toutes causes comme critère de jugement principal ont obtenu une ASMR V aux vues de la non-significativité statistiques des résultats. La seule ASMR III octroyée[3] a reposé sur une étude de supériorité ayant utilisé un critère intermédiaire (« taux de patients avec autonomie fonctionnelle complète à 3 mois »), jugé cliniquement pertinent par la Commission, comme critère de jugement principal et dont la différence observée a été jugée pertinente mais modeste.

La qualité de la démonstration scientifique est un critère de choix dans l'appréciation de l'ASMR. Dans la présente étude, il a été mis en évidence que chacun des critères constituants la qualité de la démonstration (type d'étude, comparateur, critère de jugement, pertinence clinque) contribue, à part égale, à la note finale. Dans la plupart des cas, c'est uniquement lorsque ces critères sont jugés pertinents et qu'ils sont additionnés qu'un nouveau médicament peut se voir attribuer une ASMR (niveau I à IV). Néanmoins, une forte exigence est attendue par la Commission sur la méthodologie de l'étude, puisque dès que l'un de ses éléments est critiqué ou lorsqu'elle est jugée à faible niveau de preuve, les médicaments cardiovasculaires se voient systématiquement octroyer une ASMR V.
La cardiologie étant dans un contexte où des innovations ont d'ores et déjà été réalisées (besoin médical couvert), démontrer un progrès supplémentaire avec une robustesse des données cliniques devient difficile.

Le besoin thérapeutique semble jouer un rôle déterminant à la fois dans la gradation du SMR bien qu'il ne fasse partie des critères définis dans le CSS, et dans la gradation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires, notamment en l'absence d'alternatives thérapeutiques. Cette pondération n'est toutefois pas retrouvée lors de l'existence d'alternatives thérapeutiques, quel que soit leur nombre. Ceci conforte le fait que l'appréciation du SMR incorpore une dimension en partie comparative, et qu'elle tend à se recouper avec celle de l'ASMR.

---

[2] TAREG® et NISIS® indiqués dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique post-infarctus du myocarde récent et dans le traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC] ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés.
[3] ACTILYSE® indiqué dans le traitement fibrinolytique de l'accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë dans le délai de 4h30 suivant l'apparition des symptômes.

Les résultats de cette étude sont à prendre avec précaution compte tenu de l'hétérogénéité des indications cardiovasculaires et du caractère descriptif de l'analyse, qui en constitue sa principale limite. L'exigence des données d'efficacité ou de tolérance par la Commission peut différer selon la visée (cardiologique ou vasculaire) et la classe thérapeutique du médicament. En effet, les critères d'efficacité ainsi les durées de suivi attendus par la Commission ne sont pas les mêmes selon la maladie concernée, ceci pouvant biaiser les résultats de l'analyse principale ayant regroupé l'ensemble des indications cardiovasculaires. Pour pallier ce biais, il aurait été nécessaire de réaliser une analyse de sensibilité en stratifiant l'étude sur la visée du médicament afin de déterminer le poids des différents critères dans chacune des strates. Ainsi, en comparant les critères discriminants observés dans chacune des strates à ceux obtenus dans l'analyse principale de l'étude, il aurait été possible de déterminer si la visée du médicament était un facteur de confusion dans l'appréciation des médicaments cardiovasculaire par la Commission. Par ailleurs, il aurait été intéressant de réaliser une analyse statistique afin de conclure de manière formelle sur les critères pondérant l'appréciation des médicaments cardiovasculaires par la Commission. Néanmoins, la réalisation d'une telle analyse n'était pas faisable compte tenu du faible nombre de médicament par classe thérapeutique et de la diversité des indications cardiovasculaires.

D'autre part, la faible proportion d'ASMR I à IV attribuée aux médicaments cardiovasculaires par la Commission constitue une autre limite de l'étude. Ceci a rendu difficile la comparaison entre les critères majorant l'obtention d'une ASMR à ceux conduisant à une absence d'ASMR, et n'a pas permis de caractériser avec précision le profil de ces appréciations.

Une des particularités de la cardiologie est qu'il est plus difficile d'obtenir un SMR suffisant voire une ASMR en comparaison aux autres aires thérapeutiques, en particulier à la cancérologie (*cf*. Chapitre 5.5.2).
Depuis septembre 2011, le règlement intérieur de la Commission stipule qu'un laboratoire pharmaceutique peut, entre l'examen du dossier et avant que l'avis ne soit réputé définitif, demander le retrait de son dossier auprès de la CT. Dans ces cas, la Commission prend acte de la demande et le projet d'avis est annexé au compte-rendu de la séance.
Dans l'hypothèse où le nombre de demandes de retrait est élevé en cardiologie, vu l'octroi fréquent de SMR insuffisant par la CT (20% dans l'analyse principale), une extraction des dossiers examinés mais non définitifs a été réalisée dans la base EVAMED. Durant la période 2010-2015, une dizaine de demandes de retrait a été formulée par les laboratoires après examen par la Commission qui estimait que le SMR de ces médicaments était insuffisant pour leur prise en charge.

Par conséquent, la présente étude sous-estime le nombre de SMR insuffisants et surestime le nombre de SMR suffisants réellement octroyés par la Commission dans la mesure où seuls les avis définitifs rendus étaient pris dans compte dans l'analyse principale, comme effectué dans chacun des bilans spécifiques par aire thérapeutique. Ainsi, en prenant en compte ces dossiers, 37% des SMR attribués aux médicaments cardiovasculaires (n=18/49) aurait été jugés insuffisants pour la prise en charge par la solidarité nationale entre 2010 et 2015.

4.5.2. Mise en perspective avec les résultats du rapport POLTON et des autres bilans spécifiques disponibles

Cinq bilans spécifiques à une aire thérapeutique sont, à ce jour, disponibles : oncologie, antibiotique systémique, vaccination, diabétologie (uniquement sur le SMR) et cardiovasculaire. Une confrontation de la doctrine actuelle de la Commission à son application pratique dans le domaine cardiovasculaire ainsi que dans les différentes aires thérapeutiques a été réalisée afin d'objectiver les critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR spécifiques à chaque aire thérapeutique.

Tableau 5. Nombre de médicaments et d'indications examiné entre 2010 et 2015 dans chaque aire thérapeutique

	Oncologie	Antibiotique	Vaccin	Diabétologie	Cardio-vasculaire
Nombre d'indications évaluées	87	26	23	94	39
Nombre de médicaments évalués	60	17	21	27	28

Comme observé dans le rapport POLTON, la majorité des médicaments cardiovasculaires ont obtenu un SMR suffisant (80% versus 86%). Néanmoins, le bilan des médicaments cardiovasculaires semble être favorable en comparaison au bilan réalisé dans le rapport POLTON sur l'ensemble des médicaments tout domaine confondu. En effet, 72% des médicaments cardiovasculaires ont obtenu un SMR important et 8% un SMR insuffisant contre respectivement 66% et 14% dans le rapport POLTON.

En comparaison aux autres aires thérapeutiques, une proportion plus élevée de médicaments cardiovasculaires se voit refuser le remboursement (20% de SMR insuffisant)

par rapport aux médicaments anticancéreux (8%) et aux vaccins (13%) ; à l'opposé, un SMR suffisant est plus fréquemment octroyé aux médicaments cardiovasculaires (80%) qu'aux antibiotiques (73%) ou aux médicaments antidiabétiques (64%).

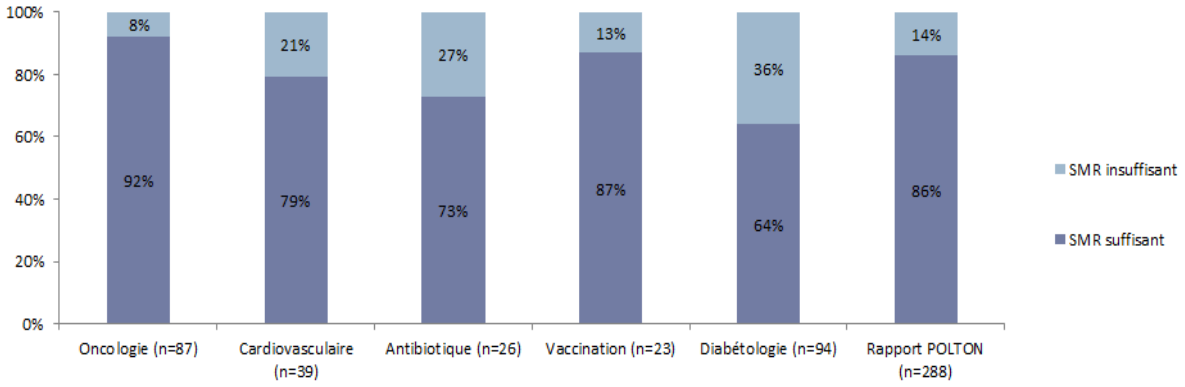


Figure 38. Répartition des SMR selon l'aire thérapeutique entre 2010 et 2015

De manière globale, la quantité d'effet et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (selon une évaluation binaire oui/non, sans qualification) sont des critères déterminants de l'appréciation du SMR pour la plupart des aires thérapeutiques considérées. De même, la visée du traitement ne semble pas pondérer la gradation du SMR quel que soit l'aire thérapeutique considérée. Néanmoins, quelques différences notables sont observées entre les aires thérapeutiques et le rapport POLTON :

- La gravité de la maladie semble déterminante uniquement pour les antibiotiques, notamment car les autres aires thérapeutiques concernent des maladies toujours qualifiées de « grave » ;
- L'ISP est un critère déterminant uniquement en antibiothérapie et vaccination ;
- La place des nouveaux vaccins dans la stratégie thérapeutique n'est pas discriminante en raison des difficultés de son appréciation.

Tableau 6. Critères pondérant l'appréciation du SMR selon l'aire thérapeutique

Critères du SMR	Oncologie N=87	Antibiotique N=26	Vaccin N=23	Diabétologie N=94	Cardio-vasculaire N=39	Médicaments tout domaine confondu du rapport POLTON N=286
Gravité de la maladie	Non	**Oui**	Non	Non	Non	Non
Visée du traitement	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Quantité d'effet	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Place dans la stratégie thérapeutique	Oui	Oui	**Non appréciable**	Oui	Oui	Oui
ISP	Non	**Oui**	**Oui**	Non	Non	Non

Certaines aires thérapeutiques se voient être plus favorablement notées que d'autres par la Commission de la Transparence. En effet, la proportion d'ASMR I à III a été plus importante en vaccination (48%) et en oncologie (26%) par rapport à l'antibiothérapie (10%) et à la cardiologie (3%). A l'opposé, la proportion d'ASMR V attribuée a été moitié moindre selon l'aire thérapeutique (oncologie versus cardiologie), avec une proportion relativement similaire entre les médicaments cardiovasculaires (77%) et les antibiotiques (74%).

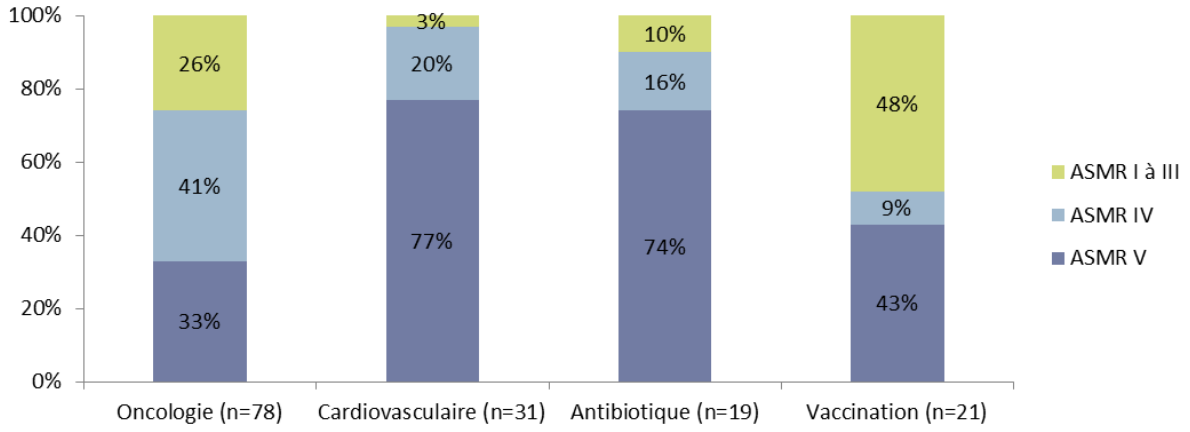


Figure 39. Répartition des ASMR selon l'aire thérapeutique entre 2010 et 2015

De manière globale, il est observé une hétérogénéité sur les critères pondérant l'ASMR des différentes aires thérapeutiques disponibles. En effet, la qualité de la démonstration, la tolérance et la quantité d'effet sont plus ou moins déterminant selon l'aire thérapeutique.
Le besoin thérapeutique est néanmoins le seul critère jouant pleinement un rôle dans l'appréciation de l'ASMR de l'ensemble des aires thérapeutiques.
Bien que les critères de l'appréciation de l'ASMR ne soient pas définis réglementairement, certains critères, communs à la plupart des aires thérapeutiques, permettent l'octroi d'une ASMR I à IV, à savoir :

- Une bonne qualité de la démonstration (qualité de l'étude, comparateur pertinent, critère de jugement pertinent) ;
- Une significativité des résultats sur le critère de jugement principal ;
- Une pertinence clinique de la quantité d'effet observée ;
- Une tolérance favorable ;
- Un besoin thérapeutique, notamment en l'absence d'alternatives thérapeutiques.

Tableau 7. Critères pondérant l'appréciation de l'ASMR pour chaque aire thérapeutique

Critères de l'ASMR	**Oncologie** N=78	**Antibiotique** N=26	**Vaccin** N=23	**Cardiovasculaire** N=31
Qualité de la démonstration	Oui	Oui	**Non**	Oui
Quantité d'effet et pertinence clinique	Oui	**Non**	Oui	**Non appréciable**
Tolérance	Non	Non	**Oui**	Non
Besoin médical	Oui	Oui	Oui	Oui

En résumé, un fort contraste apparaît sur les profils de répartition des niveaux de SMR et d'ASMR entre les aires thérapeutiques : les vaccins et les médicaments anticancéreux se voient très majoritairement être acceptés au remboursement (SMR suffisant) et obtenir une ASMR I à III, contrairement aux antibiotiques et aux médicaments cardiovasculaires qui se voient en forte proportion obtenir une ASMR V, ou même être refusé au remboursement (SMR insuffisant).
Ceci peut notamment s'expliquer par la forte innovation thérapeutique et la faible couverture du besoin médical dans les aires oncologie et vaccination, à la différence de l'aire

cardiovasculaire et de l'antibiothérapie pour lesquelles le besoin est d'ores et déjà couvert par des thérapeutiques ayant démontré leur efficacité dans les maladies concernées.

Ce constat conforte les données issues de l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires montrant une forte exigence de la Commission sur la qualité de la démonstration des nouveaux médicaments cardiovasculaires arrivant sur le marché français.

4.5.3. Mise en perspective avec les résultats observés en cardiologie sur l'année 2016

La Commission a poursuivi sa juste appréciation de l'intérêt thérapeutique des nouveaux médicaments cardiovasculaires évalués au cours de l'année 2016.
Durant cette année, 6 médicaments dans 7 indications ont été examinés en PIC par la Commission dans le cadre de leur primo-inscription : 4 indications étaient à visée cardiologique et 3 à visée vasculaire.

Tableau 8. Médicaments cardiovasculaires examinés par la CT en PIC durant l'année 2016

Médicaments	DCI	Classe	Indications	SMR obtenu	ASMR obtenu
ENTRESTO®	sacubitril / valsartan	Médicament agissant sur le système rénine angiotensine	Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite de l'adulte.	Important	IV
ILTRIA®	acide acétylsalicylique/ atorvastatine/ ramipril	Hypolipémiant	Prévention secondaire des accidents cardiovasculaires en tant que traitement de substitution chez les patients adultes qui sont suffisamment contrôlés par l'association de l'acide acétylsalicylique, de l'atorvastatine et du ramipril, pris sous forme de trois composants seuls, à doses thérapeutiques équivalentes.	Insuffisant	-
KENGREXA®	cangrélor	Antithrombotique	Co-administré avec de l'acide acétylsalicylique, il est indiqué pour la réduction des événements cardiovasculaires thrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie orale d'un tel traitement n'est ni faisable, ni souhaitable.	Faible	V
LIXIANA®	édoxaban	Antithrombotique	Traitement de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire, et prévention de la récidive de TVP et d'EP chez l'adulte	Important	V
			Prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire	Important	V
PRALUENT®	alirocumab	Hypolipémiant	Hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote ou non familiale) et dyslipidémie mixte	Insuffisant	-
ZIMINO®	lévosimendan	Stimulants cardiaques excluant les glycosides cardiaques	Traitement à court terme de l'insuffisance cardiaque chronique sévère en décompensation aiguë (ICDA) lorsque le traitement habituel est insuffisant et lorsque l'utilisation d'un agent inotrope est appropriée. ZIMINO est indiqué chez l'adulte.	Faible	V

Près de 71,5% des SMR attribués ont été jugés suffisants pour une prise en charge par la solidarité nationale, avec 3 SMR importants (43%) et 2 SMR faibles (28,5%). A l'opposé, 2 médicaments n'ont pas été proposés au remboursement en raison d'un SMR insuffisant (28,5%).

Il est retrouvé dans cette analyse, comme dans celle menée dans l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires évalués entre 2010 et 2015, l'importance prépondérante de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et de la quantité d'effet pour l'appréciation du SMR (*cf*. Annexe 4 - Critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016).
La place dans la stratégie thérapeutique apparait comme un critère déterminant uniquement en l'absence de place dans la stratégie (impossibilité à situer le médicament), retrouvée en totalité avec un SMR insuffisant.
La quantité d'effet apparait très discriminante, puisque dès que la quantité d'effet est jugée importante dans l'indication concernée le médicament s'est systématiquement vu attribuer un SMR important, et *a contrario*, dès que la quantité d'effet est jugée non évaluable le médicament s'est systématiquement vu refuser l'inscription au remboursement (SMR insuffisant).

De même, en accord avec l'analyse de l'état des lieux, la gravité de la maladie et l'ISP semblent avoir un poids limité dans l'appréciation du SMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016, dans la mesure où le caractère sévère de la maladie a été commun à la totalité des indications et que l'ISP est absent dans 6 indications sur 7, et ce indépendamment du niveau du SMR. Il est toutefois à souligner que la seule indication qui était susceptible d'avoir un ISP s'est vue obtenir un avis favorable au remboursement (SMR important) par la Commission de la Transparence.

A la différence de l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires, le qualitatif de « curatif » de la visée du traitement semble impacter l'évaluation du SMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016, étant donné que l'ensemble des indications à visée curative s'est vu attribuer un SMR important. Néanmoins, la visée symptomatique ou préventive du traitement n'a pas eu d'impact sur l'évaluation du SMR.

Par ailleurs, aucune des indications évaluées en 2016 n'a été développée dans un contexte de besoin médical. Ainsi, le besoin thérapeutique couvert par les alternatives thérapeutiques existantes n'a pas eu d'impact sur l'appréciation de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires.

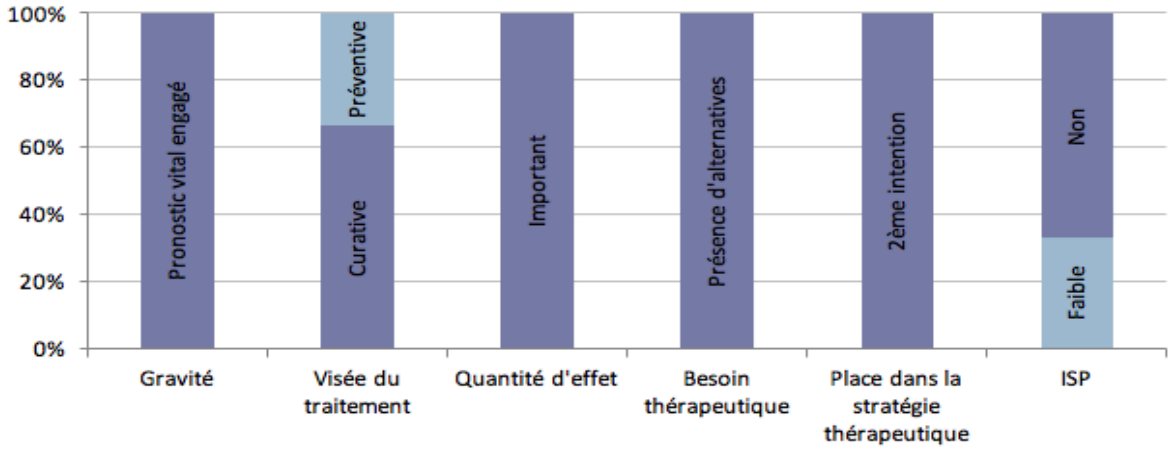


Figure 40. Cartographie des SMR importants sur l'année 2016 (n=3)

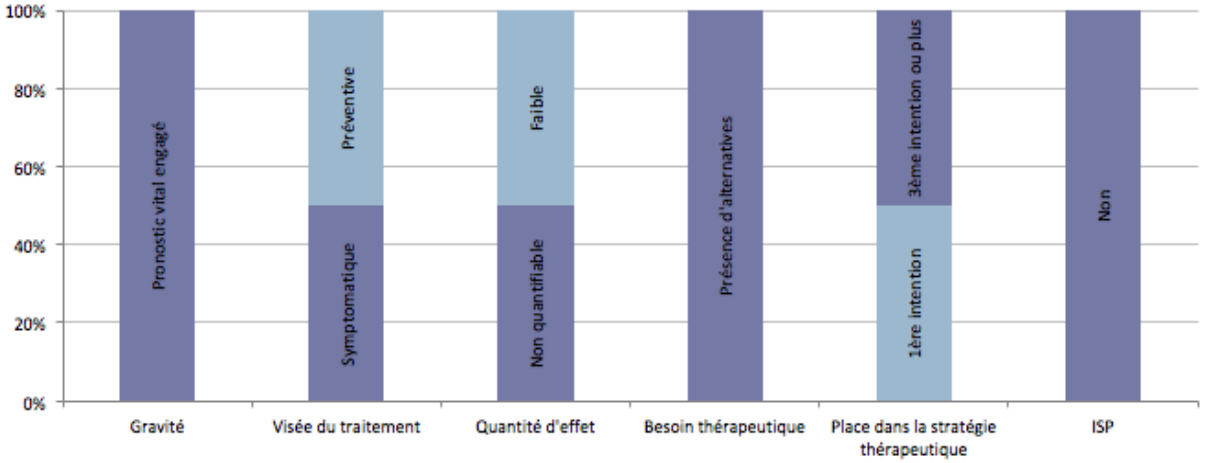


Figure 41. Cartographie des SMR faibles sur l'année 2016 (n=2)

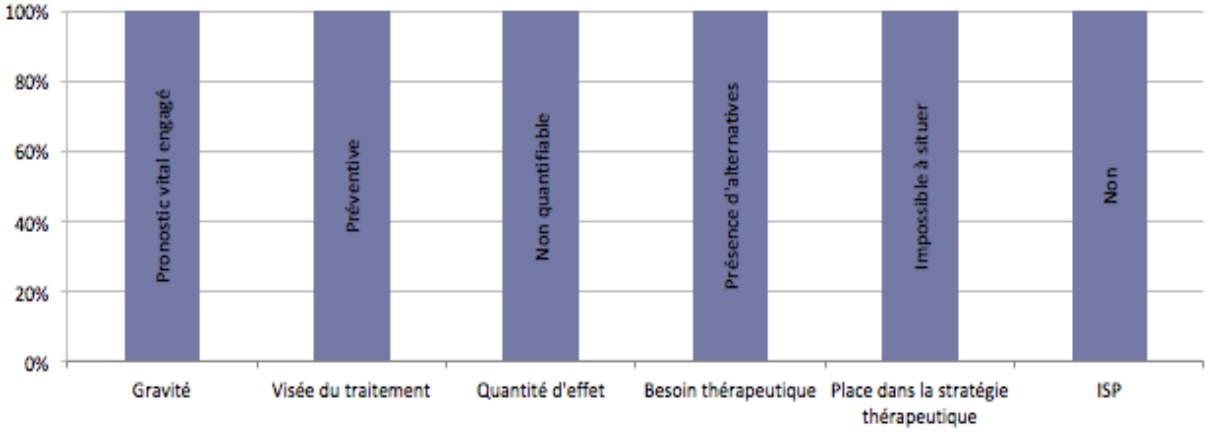


Figure 42. Cartographie des SMR insuffisants sur l'année 2016 (n=2)

Les conclusions de la Commission en ce qui concerne l'ASMR n'ont pas été très différentes des six années précédentes. Deux indications n'ont pas eu d'évaluation de l'ASMR en raison de l'octroi d'un SMR insuffisant. Parmi les 5 indications ayant fait l'objet d'une évaluation, 1 ASMR IV (mineure) et 4 ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu) ont été octroyées par la Commission.

ENTRESTO®, seul médicament ayant obtenu une ASMR IV, a reposé sur une étude comparative de supériorité (versus comparateur actif) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité en termes de morbi-mortalité en critère de jugement principal et la mortalité toutes causes en critère secondaire de jugement. Malgré la significativité statistique sur les critères de jugement, compte tenu de la qualité de la démonstration critiquée (sélection de patient peu sévère), du choix non pertinent du comparateur actif (dosage non optimal) et de l'absence d'un besoin thérapeutique (> 10 alternatives disponibles), ENTRESTO® s'est seulement vu attribuer une ASMR IV.

Comme observé dans l'analyse menée dans l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires, une étude de supériorité ne permet pas à elle seule l'obtention d'une ASMR, voire d'un SMR suffisant. En effet, parmi les 5 indications ayant fait l'objet d'une étude de supériorité, 1 ASMR IV, 3 ASMR V et 1 SMR insuffisant ont été octroyées par la Commission.
De même, l'usage d'un comparateur actif ne permet pas à lui seul l'octroi d'une ASMR, étant donné qu'il était présent dans toutes les études comparatives (ASMR IV à SMR insuffisant).
Néanmoins, en conformité avec la doctrine actuelle les études de non-infériorité se sont systématiquement vues attribuer une ASMR V.

Seul le critère de jugement principal a eu un poids prépondérant dans les évaluations des médicaments cardiovasculaires réalisées en 2016. Toutes les indications ayant utilisé un critère cliniquement pertinent (mortalité et/ou morbidité) comme critère de jugement principal ont obtenu un SMR suffisant et ont fait l'objet d'une appréciation de l'ASMR. A l'inverse, celles ayant utilisé un critère de substitution ou exploratoire se sont vues refuser l'inscription au remboursement (SMR insuffisant) (*cf*. Annexe 4 - Critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016).

5. PERSPECTIVES ET TRAVAUX DU SERVICE EVALUATION DES MEDICAMENTS

En réponse aux problématiques identifiées dans le rapport POLTON et dans ses anciens travaux par aire thérapeutique, le service Evaluation des médicaments a souhaité mener plusieurs réflexions d'amélioration sur la simplification et la lisibilité des avis rendus par la Commission, ceci dans l'objectif de mettre à jour la doctrine de la Commission.

Un premier groupe de travail, constitué de chefs de projet et de membres de la CT volontaires, a été mis en place dans l'objectif d'améliorer la lisibilité et la prédictibilité du **libellé de l'ASMR**. En effet, plusieurs parties prenantes ont émis des critiques lors de la mission POLTON sur le manque de reproductibilité et de lisibilité de l'ASMR du fait de l'absence de critères explicitement énoncés, contrairement au SMR défini réglementairement : *« le fait que l'ASMR résulte d'une appréciation globale, formulée produit par produit, sans que les critères de son évaluation soient clairement énoncés et fondés sur une gradation explicite, peut nuire à la reproductibilité et la prédictibilité des décisions prises et conduire à une certaine hétérogénéité ».*

De plus, il a été mis en évidence dans les divers travaux réalisés par le SEM, dont l'état des lieux des médicaments cardiovasculaires, que l'ASMR n'était pas systématiquement accompagnée d'une argumentation et qu'elle était le plus souvent libellée dans la stratégie thérapeutique. Il est important de souligner que les ASMR libellées « dans la stratégie thérapeutique » complexifient l'appropriation de l'avis par le CEPS, ce qui peut avoir un impact négatif sur la négociation du prix des médicaments.

Ce dernier point a incité le groupe à étendre son travail **sur les comparateurs**, dans l'objectif de préciser les Comparateurs Cliniquement Pertinents (CCP) existants au même stade de la stratégie thérapeutique du médicament concerné et ainsi éviter l'extrapolation de l'ASMR libellé dans la stratégie thérapeutique à l'ensemble des comparateurs disponibles, qu'ils soient pertinents ou non.

Le SEM a ainsi reprécisé, dans le chapitre dédié de l'avis de transparence, la définition d'un CCP : *« les CCP du médicament évalué concernent les médicaments ou toutes autres thérapeutiques non-médicamenteuses (dispositifs médicaux, actes…) à même visée thérapeutique, pouvant être proposé au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation ».*

Il a de plus ajouté dans ce chapitre, un tableau résumant l'ensemble des CCP médicamenteux, avec un rappel des conclusions de la Commission lors de leurs évaluations (niveaux de SMR et d'ASMR obtenus et notion de prise en charge). Les comparateurs

médicamenteux moins pertinents mais dont la mention est nécessaire à l'évaluation (disposant d'une AMM mais non recommandés, SMR insuffisant, ATU/RTU, …) sont à présent précisés en complément du tableau, cependant ils ne seront pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents. De même, les comparateurs non médicamenteux à même visée thérapeutique/diagnostique sont mentionnés, si pertinents, dans le paragraphe renommé « comparateurs non médicamenteux », avant de conclure systématiquement sur les comparateurs cliniquement pertinents pour l'évaluation du médicament concerné (*cf*. Annexe 5 - Chapitre « comparateurs cliniquement pertinent » de l'avis de transparence).
Ainsi, le service Evaluation des médicaments a proposé d'ajouter systématiquement des argumentaires et un libellé d'ASMR standardisé au regard des dimensions évaluées, ainsi qu'une précision systématique de ce que comprend la stratégie thérapeutique :
« Prenant en compte :

- *La qualité de la démonstration (type d'étude, choix du comparateur) ;*
- *La quantité (efficacité, tolérance) d'effet sur le critère principal et la pertinence clinique ;*
- *+/- le besoin (de préférence lorsque les 3 éléments suscités sont concluants) ;*
- *+/- la qualité de vie, …*

la Commission considère que « NOM DE LA SPECIALITE » (n') apporte / (pas) ASMR de niveau… ***versus les comparateurs pertinents (à citer) / dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (à citer ou renvoi aux chapitre dédié aux CCP)*** *».*

Un second groupe de travail a été formé dans le but de clarifier les éléments pris en compte dans **l'évaluation de l'ISP** afin d'éviter les redondances avec les critères du SMR et de considérer aux mieux ceux spécifiques à la santé dans la population française. L'objectif était de revoir les critères constitutifs de l'ISP (définis dans la doctrine ISP) et de proposer une rédaction standardisée, simplifiée et harmonisée de l'ISP.
En effet, les données issues du rapport POLTON ont mis en évidence que le concept de l'ISP était devenu assez vague et multidimensionnel au fil du temps, et que son utilisation en pratique n'a jamais été discriminante dans l'appréciation du SMR des médicaments évalués par la Commission de la Transparence. Par ailleurs, l'ISP ne qualifie pas l'activité intrinsèque du médicament mais son impact sur la santé de la population. Il avait ainsi été proposé dans le rapport POLTON de sortir l'ISP des critères d'admission au remboursement (SMR) et de le faire évoluer en tant que critère à part entière. Malgré ces propositions, une évolution réglementaire récente (décret du 24 mars 2016) lui a donné un nouveau rôle majeur en tant

que critère d'accès à la liste en sus pour les médicaments ayant les conditions cumulatives suivantes : ASMR IV, absence de comparateurs inscrits sur la liste en sus et présence d'un ISP positif (sans quantification) (*cf*. Chapitre 2.5.2).
Ainsi, le service Evaluation des médicaments a reprécisé les critères constitutifs de l'ISP, et a proposé d'ajouter systématiquement dans les avis examinés en PIC le libellé suivant relatif à l'ISP :
« Compte tenu de :

- *La gravité de la maladie ;*
- *Sa prévalence/son incidence ;*
- *Le besoin médical ;*
- *La réponse au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité et éventuellement sur la qualité de vie) ;*
- *L'impact sur la qualité de vie ;*
- *L'impact/absence d'impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, …) ;*

« NOM DE LA SPECIALITE » n'est pas /est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. / Un impact négatif de « NOM DE LA SPECIALITE » sur la santé publique ne peut pas être exclu pour le médicament XXX. »

La conclusion sur l'ISP est à présent qualifiée, et non plus quantifiée (important, modéré, faible, pas d'ISP) sur une échelle à 3 niveaux : impact, pas d'impact ou impact négatif sur la santé publique.

L'ensemble de ces modifications a été intégré, fin 2016, dans la notice de dépôt de la HAS (dossier type [39 ; 40]) afin de guider les laboratoires pharmaceutiques dans la rédaction de leur note d'intérêt thérapeutique (dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence) et d'être transparent sur les principaux critères pris en compte lors de l'évaluation des médicaments.

6. CONCLUSION

L'évaluation des médicaments par la Commission de la Transparence en vue de leur prise en charge par la solidarité nationale et de la fixation de leur prix s'appuie depuis 1999 sur la base de deux critères qui sont le SMR et l'ASMR.

Depuis quelques années, ces deux critères font l'objet de critiques récurrentes fondées essentiellement sur leur chevauchement, avec un SMR partiellement comparatif.
Par ailleurs, dans son rapport, Dominique POLTON a souligné que si les textes réglementaires fixent explicitement les critères fondant l'appréciation du SMR, ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève, quant à elle, d'une appréciation globale du progrès thérapeutique apporté par le médicament par rapport à l'existant.

Pour donner suite aux principales difficultés constatées par la mission POLTON et afin de parfaire la doctrine de la Commission, le service Evaluation des médicaments a souhaité mettre en place des réflexions pour améliorer la lisibilité des avis rendus et la prédictibilité du système d'accès au remboursement, sans en bouleverser l'architecture générale. Pour ce faire, il a souhaité disposer d'un état des lieux récent des facteurs influençant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments par aire thérapeutique.

Dans ce contexte, un état des lieux rétrospectif descriptif de l'évaluation des médicaments cardiovasculaires a été réalisé et a fait l'objet de cette présente thèse.
Cette étude a montré un bilan globalement favorable de l'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la Commission, dans la mesure où au cours des six dernières années, près de 8 indications sur 10 se sont vues obtenir un avis favorable au remboursement (SMR suffisant). L'appréciation du SMR se fait au regard de 5 critères définis réglementairement, mais seuls deux semblent influencer la notation du SMR des médicaments cardiovasculaires : la quantité d'effet (rapport efficacité/ effets indésirables) et la place dans la stratégie thérapeutique. A l'inverse, la gravité de la maladie, la visée du traitement et l'ISP semblent peu impacter son appréciation.
Bien que les médicaments cardiovasculaires se voient le plus souvent être acceptés au remboursement, la plupart n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (77% d'ASMR V). L'appréciation de leur ASMR apparait essentiellement portée par la qualité de la démonstration scientifique, sans toutefois avoir de pondération entre les différents facteurs la composant (type d'étude, comparateur, critère de jugement, pertinence clinique) et l'octroi d'une ASMR. Dans la plupart des cas, l'obtention d'une ASMR de niveau I à IV nécessite la

combinaison de plusieurs de ces facteurs. Il est cependant possible de prédire l'obtention d'une ASMR V en cardiologie dès lors que la demande d'inscription ou d'extension d'indication repose sur une étude de non-infériorité, jugée à faible niveau de preuve par la Commission.
Bien que le besoin thérapeutique ne soit pas un critère réglementaire, il joue un rôle déterminant dans la gradation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires, particulièrement en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles. Il pondère le plus souvent une qualité de la démonstration non optimale. Ceci conforte le fait que l'appréciation du SMR incorpore une dimension en partie comparative, et qu'elle tend à se recouper avec celle de l'ASMR.

Dans un contexte où la cardiologie possède un arsenal thérapeutique important, démontrer un progrès supplémentaire avec une robustesse des données cliniques devient difficile, à la différence de certaines aires thérapeutiques où le besoin médical est plus important. En effet, contrairement aux anticancéreux et aux vaccins, un plus grand nombre de médicaments cardiovasculaires se voient refuser le remboursement (SMR insuffisant) ou obtenir une ASMR V. Une forte exigence de la Commission sur la qualité de la démonstration scientifique est ainsi constatée pour les nouveaux médicaments cardiovasculaires arrivant sur le marché français.

La standardisation du processus d'évaluation avait pour objectif d'améliorer la reproductibilité de l'évaluation par l'homogénéité qu'elle apporte. Après confrontation des résultats de cette étude avec ceux des autres états des lieux réalisés par le SEM en oncologie, vaccin et antibiothérapie, une hétérogénéité a été observée sur les critères pondérant l'ASMR des différentes aires thérapeutiques disponibles. Aux vues de ces différences, la standardisation de ces critères ainsi que la mise en place d'une doctrine précise déclinable à l'ensemble des aires thérapeutiques semblent difficiles. De même, la flexibilité serait affectée ce qui dans le cas de l'évaluation des médicaments ne laisserait que peu de place aux débats scientifiques et médicaux des membres de la Commission.
Néanmoins, un socle de constat commun à l'ensemble des aires thérapeutiques a été identifié, avec une construction progressive de l'argumentation : une qualité de la démonstration validée (comparateur, méthodologie de l'étude, population incluse, critère de jugement principal, significativité, pertinence clinique…), une quantité d'effet significative au regard de la robustesse de la démonstration, et une pertinence clinque de l'effet observé appréciée eu égard à l'existant.

Les différents états des lieux réalisés ont offert un panorama utile et préliminaire à la mise à jour de la doctrine de la Commission. Ils lui ont ainsi permis d'analyser rétrospectivement ses modalités d'évaluation des médicaments, pour aujourd'hui être en capacité, si elle le souhaite, de les modifier.

A ce jour, aucune réforme profonde du système n'a été amorcée et publiée. En revanche, le service Evaluation des médicaments a pris en compte les critiques du rapport POLTON et les demandes externes d'une lisibilité et d'une prédictibilité des avis de la Commission et a mis rapidement en place diverses mesures concernant le couple SMR/ASMR, en faisant notamment évoluer la méthodologie de rédaction de l'ASMR et de l'ISP et en améliorant la définition de certains critères tels que les comparateurs cliniquement pertinents.

Les objectifs futurs de la Commission de la Transparence et du service Evaluation des médicaments sont de poursuivre l'actualisation de la doctrine, toujours dans le but d'optimiser la lisibilité des avis rendus par la Commission et la prédictibilité des décisions, et ainsi publier une nouvelle doctrine.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(1) LEEM. Recherche et développement. L'économie du médicament. Septembre 2017. Disponible sur : http://www.leem.org/article/recherche-developpement-0

(2) Ministère des Solidarités et de la Santé. Procédures d'AMM. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf

(3) LEEM. Comment se décide une autorisation de mise sur le marché ? Naissance et vie du médicament. Mai 2011. Disponible sur : http://www.leem.org/article/comment-se-decide-une-autorisation-de-mise-sur-marche-0

(4) ANSM. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Septembre 2014. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Faire-une-demande-d-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1

(5) Légifrance. Article L5121-12 du Code de la santé publique. Disponible sur :

https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689900&dateTexte=&categorieLien=cid

(6) ANSM. Les Recommandations Temporaire d'Utilisation (RTU). Disponible sur : http://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0

(7) HAS. Rapport d'activité 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir196/rapport_activite_has_2016_web.pdf

(8) Légifrance. Article L161-37 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000017832778&cidTexte=LEGITEXT000006073189

(9) Légifrance. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte

(10) HAS. Déontologie et transparence. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2019376/fr/deontologie-et-transparence

(11) HAS. Prévention et gestion des conflits d'intérêts. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522970/fr/prevention-et-gestion-des-conflits-d-interets

(12) Légifrance. Décret n° 2015-848 du 9 juillet 2015 relatif à la composition de la Commission de la Transparence et de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2015/7/9/AFSS1505835D/jo

(13) Légifrance. Article R163-15 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006747664&dateTexte=&categorieLien=cid

(14) HAS. Règlement intérieur de la Commission de la Transparence. 28 septembre 2011 modifié le 22 novembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf

(15) HAS. Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations de médicaments et dispositifs médicaux. Septembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2666630/fr/contribution-des-associations-de-patients-et-d-usagers-aux-evaluations-de-medicaments-et-dispositifs-medicaux

(16) Légifrance. Article R163-9 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=1B119CB1930D7C758FA9792F69FDED11.tplgfr28s_1?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006746723&dateTexte=20180225&categorieLien=cid#LEGIARTI000006746723

(17) HAS. Rapport d'activité 2012 de la Commission de la Transparence. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/rapport_activite_2012_ct.pdf

(18) Légifrance. Décret n°2004-1398 du 23 décembre 2004 relatif aux médicaments remboursables par l'assurance maladie et modifiant le code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000240353&categorieLien=id

(19) Légifrance. Article R.163-3 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006746697&dateTexte=&categorieLien=cid

(20) Légifrance. Décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000384938&categorieLien=id

(21) Légifrance. Article R160-8 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000031796584&dateTexte=&categorieLien=cid

(22) Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf

(23) Légifrance. Article L.162-16-4 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740846&dateTexte=&categorieLien=cid

(24) Sécurité Sociale. Fiches éclairages du rapport de la Commission des comptes de la Sécurité sociale (juin 2013). Disponible sur : http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/fiche_eclairage_4_medicaments_listes_en_sus.pdf

(25) Nathalie Grandfils. Fixation et régulation des prix des médicaments en France. Revue française des affaires sociales. 2007/3 :53-72.

(26) Légifrance. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032291186&categorieLien=id

(27) Ministère des Solidarités et de la Santé. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus. Mise à jour en février 2018. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la

(28) Légifrance. Article L. 162-22-6 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740658

(29) Légifrance. Article R163-5 du Code de la sécurité sociale. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006746711&dateTexte=20100909

(30) Ministère des finances et des comptes public, Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'économie, de l'industrie et du numérique. La lettre d'orientation des ministres du 17 aout 2016. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf

(31) CEPS. Rapport d'activité 2015. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_d_activite_2015_.pdf

(32) Enjeux financiers du Médicament. Modalité de fixation du prix. Disponible sur : https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/enjeux-financiers-du-medicament/93-modalites-de-fixation-du-prix/132-modalites-de-fixation-du-prix

(33) IGAS (Inspection générale des affaires sociales). Evaluation médico-économique en santé. Décembre 2014. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R_-_Rapport_DEF.pdf

(34) Ministère des Solidarités et de la Santé. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus. 25 mars 2016. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en

(35) Dahan M. Rapport IGAS. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie. Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS. Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale. 2013. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2013-099R2_Rapport_ITR.pdf

(36) Légifrance. Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorisé de santé. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000026453514&categorieLien=id

(37) CEPS/LEEM. Accord-cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM). Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf

(38) HAS. Etat des lieux. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Avril 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

(39) HAS. Dépôt de dossier de transparence. Dossier type - Inscription et extension - mise à jour novembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1046750/fr/depot-de-dossier-de-transparence

(40) HAS. Dossier type – Renouvellement et réévaluation - mise à jour novembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1046750/fr/depot-de-dossier-de-transparence

ANNEXES

Annexe 1 - Processus d'évaluation d'un médicament

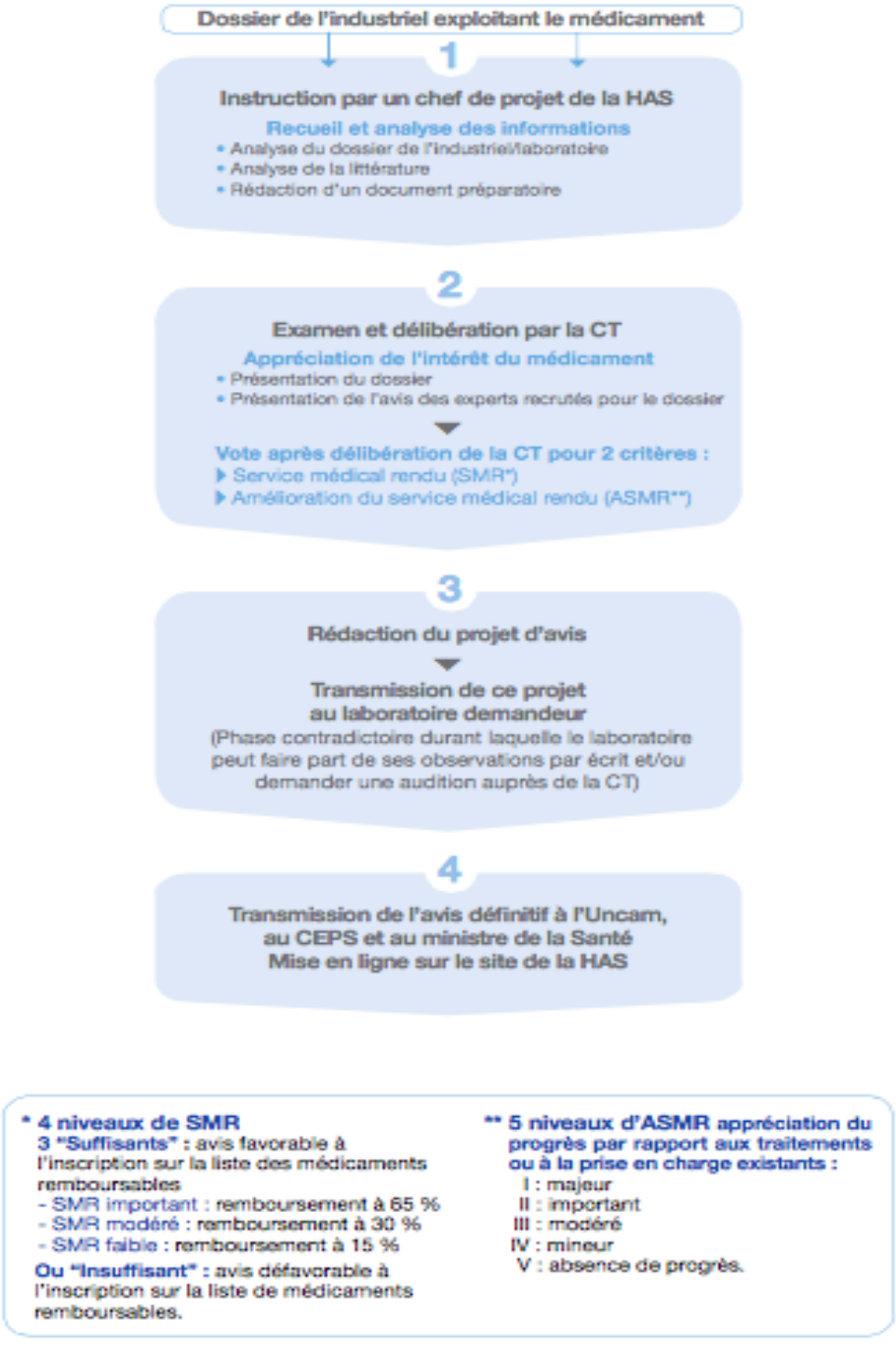
Annexe 2 - Grille de lecture standardisée prédéfinie

Annexe 3 - Cartographie détaillée des niveaux de SMR

Annexe 4 - Critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016

Annexe 5 - Chapitre « comparateurs cliniquement pertinent » de l'avis de transparence

Annexe 1 - Processus d'évaluation d'un médicament



Source : HAS - La Commission de la Transparence (CT) – Novembre 2015

Annexe 2 - Grille de lecture standardisée prédéfinie

Les données recueillies pour chacun des critères ont été définies comme suit :

CRITERES	CODAGE
Données descriptives des médicaments cardiovasculaires	
Année de l'avis définitif	2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015
Visée du médicament	Cardiologique, Vasculaire
Classe pharmacologique	Selon le groupe pharmacologique de la classification ATC
Indication	Indication de l'avis
Liste de remboursement	Sécurité sociale, Collectivité, Sécurité sociale et collectivité
Statut orphelin	Oui, Non
Motif de la demande	Inscription, Extension d'indication
AMM conditionnelle	Oui, Non
EPI	Oui, Non
ATU	Oui, Non
Procédure d'octroi de l'AMM	Centralisée, Reconnaissance mutuelle, Décentralisée, Nationale
Données du SMR	
Gravité de la maladie	Pronostic vital engagé, Grave, Modérée, Faible
Visée du traitement	Curative, Préventive, Symptomatique *Remarque :* • *Les médicaments ayant une visée à la fois curative et préventive ont été codés en « curative ».* • *La visée diagnostique, pourtant définit dans la définition du médicament, n'est pas un critère du SMR fixé par décret.*

Quantité d'effet (efficacité/tolérance)	Importante, Modérée, Faible, Insuffisante, Mal établie/non évaluable
Place dans la stratégie	Première intention, Deuxième intention, Troisième intention ou plus, Pas de place/impossible à situer.
Degré ISP	Important, Modéré, Faible, Absent, Négatif, Non défini/non quantifiable
Besoin thérapeutique	Présence d'alternatives, Absence d'alternatives
Niveau du SMR	Important, Modéré, Faible, Insuffisant
Critères de l'ASMR	
Libellé versus	Comparateur, Stratégie
Argumentaire détaillé du libellé	Oui, Non
Type d'étude	Comparative, Non comparative, Aucune étude
Qualité de l'étude	Supériorité, Non infériorité suivie d'une supériorité, Non infériorité, Observationnelle, Non comparative, Bioéquivalence, Autre *<u>Remarque</u> : les études de non infériorité suivie d'une étude de supériorité non significative ont été codées en « non infériorité ».*
Critique de la méthodologie de l'étude	Oui + (repris dans le libellé de l'ASMR), Oui (repris dans R/D[$]), Non
Randomisation de l'étude	Double aveugle, Simple aveugle, Ouvert
Qualité du comparateur	Comparateur actif, Placebo
Critique du comparateur	Oui + (repris dans le libellé de l'ASMR), Oui (repris dans R/D[$]), Non
Critère de jugement principal et secondaire	Critères mentionnés dans l'avis
Qualité du critère de jugement	Critère cliniquement pertinent, Critère de substitution, Critère exploratoire *<u>Remarques</u> : Les critères de jugement principaux cliniquement pertinents ont été définis par :* • *Le taux de mortalité, regroupant le taux de mortalité toute cause ou cardiovasculaire ;* • *Le taux de survenue des évènements*

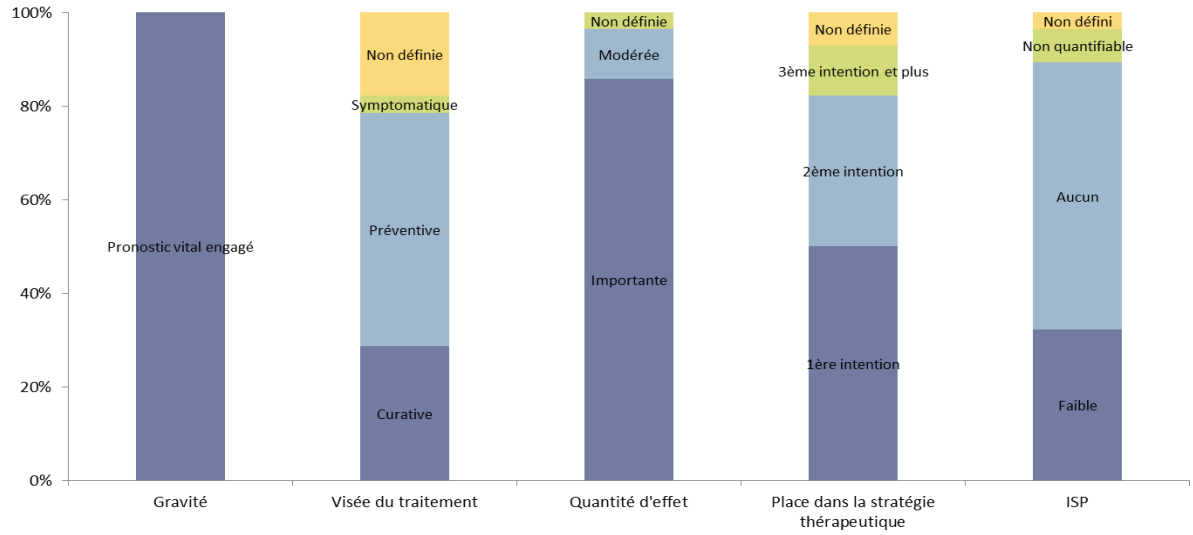
	cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, événement thromboembolique, hémorragie majeure, etc.) ; • *Le taux de survenue d'un critère combiné, défini par le premier événement survenant entre un événement cardiovasculaire et le décès du patient.*
Significativité statistique	Oui, Non
Nombre d'alternative thérapeutique pertinente	Absence d'alternatives, Entre 0 et 5, Entre 5 et 10, Au moins 10 *<u>Remarque</u> : le nombre d'alternatives a été calculé selon les DCI des médicaments*
Tolérance : argument de l'ASMR	Oui, Non
Niveau ASMR obtenu	I, II, III, IV, V
Niveau ASMR demandé	I, II, III, IV, V

[$] *R/D : partie Résumé et Discussion de l'avis définitif.*

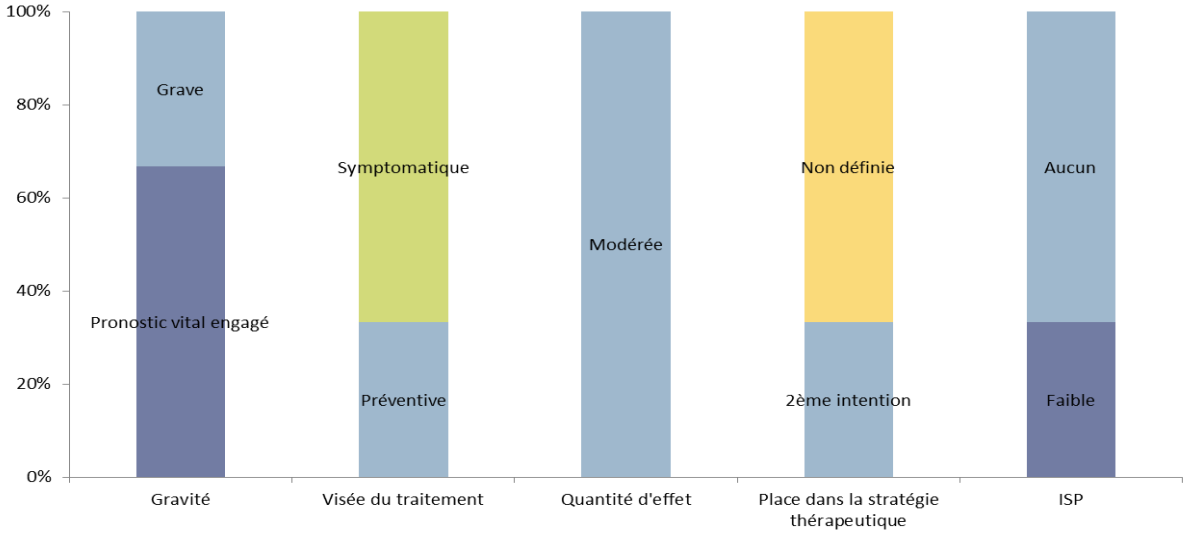
Nota bene : le chef de projet a substitué l'absence de renseignement d'un critère par le codage « Non défini ».

Annexe 3 - Cartographie détaillée des niveaux de SMR

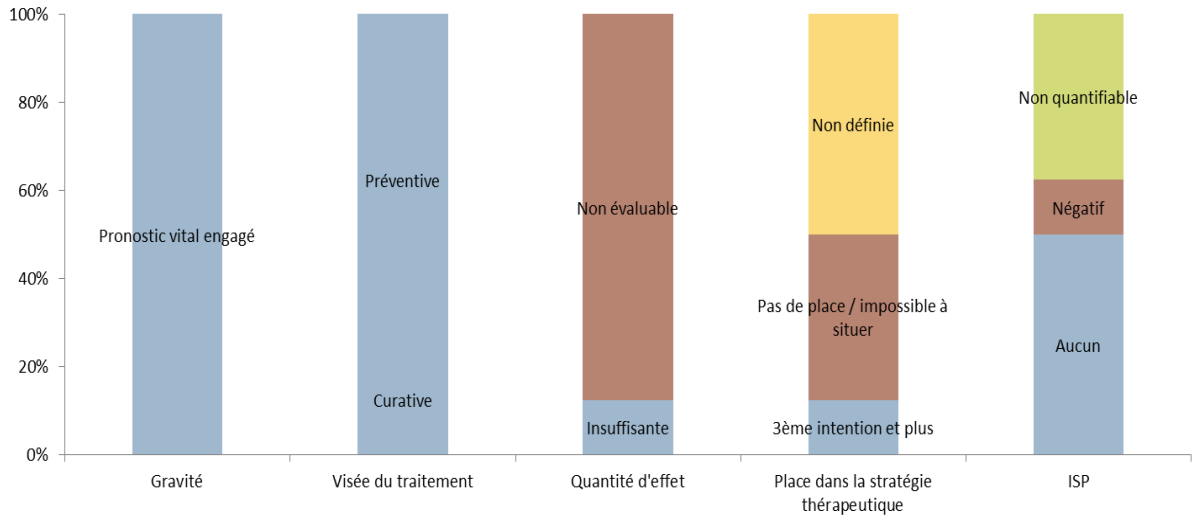
SMR important



SMR modéré



SMR insuffisant



Annexe 4 - Critères pondérant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires évalués en 2016

Critères du SMR

Critères du SMR	Sous-critères	Nombre d'indications N=7	SMR important N=3	SMR faible N=2	SMR insuffisant N=2
Gravité	**Pronostic vital engagé**	7	3	2	2
Visée du traitement	**Curative**	2	2	0	0
	Préventive	4	1	1	2
	Symptomatique	1	0	1	0
Quantité d'effet	**Important**	3	3	0	0
	Faible	1	0	1	0
	Non quantifiable	3	0	1	2
Besoin thérapeutique	**Présence d'alternatives**	7	3	2	2
Place dans la stratégie thérapeutique	**1ère intention**	1	0	1	0
	2ème intention	3	3	0	0
	3ème intention et plus	1	0	1	0
	Impossible à situer	2	0	0	0
ISP	**Faible**	1	1	0	0
	Non	6	2	2	2

Critères de l'ASMR

Critères de l'ASMR	Sous-critères	Nombre d'indications N=6	ASMR IV N=1	ASMR V N=4	SMR insuffisant N=2
Type d'étude	**Comparative**	6	1	4	1
	Non comparative	1	0	0	1
Qualité de l'étude	**Supériorité**	4	1	2	1
	Non-infériorité suivie d'une supériorité	1	0	1	0
	Non-infériorité	1	0	1	0
	Bioéquivalence	1	0	0	1
Critique de la qualité de l'étude	**Oui**	6	1	3	2
	Non	1	0	1	0
Comparateur	**Comparateur actif**	6	1	4	1
	Placebo	0	0	0	0
	Non comparative	1	0	0	1
Critique du comparateur	**Oui**	3	1	1	1
	Non	4	0	3	1
Qualité du critère de jugement principal	**Cliniquement pertinent**	5	1	4	0
	De substitution	1	0	0	1
	Exploratoire	1	0	0	1
Critère de jugement	**Mortalité toute cause**	1	0	1	0
	Critère combiné EVT-CV + mortalité	2	1	1	0
	EVT-CV	2	0	2	0
	Taux LDL-c	1	0	0	1
	Bioéquivalence	0	0	0	1
Significativité du résultat	**Oui**	4	1	2	1
	Non	2	0	2	0
	Non applicable (bioéquivalence)	1	0	0	1
Besoin thérapeutique	**Moins de 5 alternatives**	3	0	2	1
	Entre 5 et 10 alternatives	2	0	1	1
	Plus de 10 alternatives	2	1	1	0

Annexe 5 - Chapitre « comparateurs cliniquement pertinent » de l'avis de transparence

01 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

01.1 Médicaments

Le(s) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) du médicament évalué concerne(nt) les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposé au même stade de la stratégie et destinés à la même population.

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non

*classe pharmaco-thérapeutique

(NB : un comparateur hors AMM peut être retenu dans le tableau en référençant avec la justification (recommandations ...) avec mention du ou des laboratoires concernés)

+/- comparateurs avec SMR insuffisant
+/- comparateurs en ATU/RTU
+/- mention des comparateurs qui ne sont plus pertinents (réévaluation)

01.2 Comparateurs non médicamenteux

(Soins de support, abstention thérapeutique, prévention, technologie de santé...)

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents, ou
Les comparateurs (les plus) cliniquement pertinents de A sont X, Y et Z (si tel est le cas), ou
Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

Source : HAS – Dossier type première inscription ou extension des indications d'un médicament – Novembre 2017

RESUME

La Commission de la Transparence (CT) est une instance scientifique qui évalue les médicaments, quelle que soit l'aire thérapeutique, en vue de leur prise en charge par la solidarité nationale. Elle s'appuie sur le service médical rendu (SMR), permettant la recommandation du remboursement et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), quantifiant l'apport d'un médicament par rapport à l'existant dans une indication donnée. Ces dernières années, ces deux critères ont fait l'objet de critiques récurrentes fondées essentiellement sur leur chevauchement, avec un SMR partiellement comparatif. Afin de moderniser ces deux indicateurs, la Haute Autorité de santé (HAS) a construit, dès 2012, un projet d'indicateur unique, appelé intérêt thérapeutique relatif, qui après expérimentation n'a pas été retenu. A l'issu de ces travaux, la Ministre de la santé a chargé, en 2015, Dominique POLTON de dresser un bilan des difficultés rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé. Le rapport POLTON a souligné le manque de lisibilité et de prédictibilité du système actuel d'accès au remboursement. Plusieurs scénarios d'évolution du couple SMR/ASMR ont été proposés, dont un pouvant s'appliquer sans bouleverser l'architecture générale (sans modifications législatives) et dont la HAS s'est emparée.
Dans ce contexte, le service Evaluation des médicaments de la HAS a souhaité mettre à jour la doctrine de la CT pour améliorer la lisibilité des avis rendus et la prédictibilité des décisions à droit constant. Pour se faire il a souhaité disposer d'un bilan récent des déterminants de l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments par aire thérapeutique, pour ainsi être en mesure de clarifier la doctrine implicite de la Commission.

L'objectif principal de ce travail a été d'analyser les critères influençant l'appréciation et la gradation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires par la CT. Une étude rétrospective descriptive a été mise en place et a porté sur l'ensemble des médicaments cardiovasculaires évalués par la CT entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015 dans le cadre d'une primo-inscription ou d'une extension d'indication instruit en procédure complète.
Sur la période de l'étude, 28 médicaments cardiovasculaires représentant 44 indications ou sous-indications ont été évalués par la CT. Près de 8 indications sur 10 ont obtenu un avis favorable au remboursement (SMR suffisant) et la quasi-totalité n'ont pas apporté d'AMSR (ASMR V). Les critères déterminants la gradation du SMR des médicaments cardiovasculaires ont été le rapport efficacité/effets indésirables et la place dans la stratégie thérapeutique. L'appréciation de l'ASMR de ces médicaments est apparue associée à la qualité de la démonstration scientifique et au besoin médical.

Les résultats de cette étude ont été confrontés à ceux du rapport POLTON, portant sur l'ensemble des médicaments évalués en 2014, et à ceux des autres états des lieux réalisés par le service Evaluation des médicaments en oncologie, diabétologie, vaccin et antibiothérapie. Compte tenu des différences observées, la standardisation de ces critères ainsi que la mise en place d'une doctrine précise déclinable à l'ensemble des aires thérapeutiques semblent, à ce jour, difficiles. Néanmoins, un socle de constat commun a été identifié.

Les différents états des lieux réalisés ont offert un panorama utile et préliminaire à la mise à jour de la doctrine de la CT. Ils ont ainsi permis à la Commission d'analyser rétrospectivement ses modalités d'évaluation des médicaments, pour aujourd'hui être en capacité, si elle le souhaite, de les modifier.

MOTS CLES : Haute Autorité de santé – Commission de la Transparence – Evaluation des médicaments – Cardiologie – Accès au marché

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.
~~~~

TARANSAUD Julie

Etats des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments cardiovasculaires par la Commission de la Transparence

DATE DE SOUTENANCE : 1er juin 2018

RESUME :

La Commission de la Transparence (CT) est une instance scientifique qui évalue les médicaments, quelle que soit l'aire thérapeutique, en vue de leur prise en charge par la solidarité nationale. Elle s'appuie sur le service médical rendu (SMR), permettant la recommandation du remboursement et l'amélioration du service médical rendu (ASMR), quantifiant l'apport d'un médicament par rapport à l'existant dans une indication donnée. Ces dernières années, ces deux critères ont fait l'objet de critiques récurrentes fondées essentiellement sur leur chevauchement, avec un SMR partiellement comparatif. Afin de moderniser ces deux indicateurs, la Haute Autorité de santé (HAS) a construit, dès 2012, un projet d'indicateur unique, appelé intérêt thérapeutique relatif, qui après expérimentation n'a pas été retenu. A l'issu de ces travaux, la Ministre de la santé a chargé, en 2015, Dominique POLTON de dresser un bilan des difficultés rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé. Le rapport POLTON a souligné le manque de lisibilité et de prédictibilité du système actuel d'accès au remboursement. Plusieurs scénarios d'évolution du couple SMR/ASMR ont été proposés, dont un pouvant s'appliquer sans bouleverser l'architecture générale (sans modifications législatives) et dont la HAS s'est emparée.

Dans ce contexte, le service Evaluation des médicaments de la HAS a souhaité mettre à jour la doctrine de la CT pour améliorer la lisibilité des avis rendus et la prédictibilité des décisions à droit constant. Pour se faire il a souhaité disposer d'un bilan récent des déterminants de l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments par aire thérapeutique, pour ainsi être en mesure de clarifier la doctrine implicite de la Commission.

L'objectif principal de ce travail a été d'analyser les critères influençant l'appréciation et la gradation du SMR et de l'ASMR des médicaments cardiovasculaires par la CT. Une étude rétrospective descriptive a été mise en place et a porté sur l'ensemble des médicaments cardiovasculaires évalués par la CT entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015 dans le cadre d'une primo-inscription ou d'une extension d'indication instruit en procédure complète.

Sur la période de l'étude, 28 médicaments cardiovasculaires représentant 44 indications ou sous-indications ont été évalués par la CT. Près de 8 indications sur 10 ont obtenu un avis favorable au remboursement (SMR suffisant) et la quasi-totalité n'ont pas apporté d'AMSR (ASMR V). Les critères déterminants la gradation du SMR des médicaments cardiovasculaires ont été le rapport efficacité/effets indésirables et la place dans la stratégie thérapeutique. L'appréciation de l'ASMR de ces médicaments est apparue associée à la qualité de la démonstration scientifique et au besoin médical.

Les résultats de cette étude ont été confrontés à ceux du rapport POLTON, portant sur l'ensemble des médicaments évalués en 2014, et à ceux des autres états des lieux réalisés par le service Evaluation des médicaments en oncologie, diabétologie, vaccin et antibiothérapie. Compte tenu des différences observées, la standardisation de ces critères ainsi que la mise en place d'une doctrine précise déclinable à l'ensemble des aires thérapeutiques semblent, à ce jour, difficiles. Néanmoins, un socle de constat commun a été identifié.

Les différents états des lieux réalisés ont offert un panorama utile et préliminaire à la mise à jour de la doctrine de la CT. Ils ont ainsi permis à la Commission d'analyser rétrospectivement ses modalités d'évaluation des médicaments, pour aujourd'hui être en capacité, si elle le souhaite, de les modifier.

MOTS CLES : Haute Autorité de santé – Commission de la Transparence – Evaluation des médicaments – Cardiologie – Accès au marché

JURY :

Président : Pr. Bernard FAUCONNEAU

Membres : Dr. Anne D'ANDON, Dr. Stéphanie RAGOT, Dr. Emmanuelle COHN