

# Que faut-il démontrer pour être reconnu comme un médicament en France ?



→ F. DIEVART  
Clinique Villette, DUNKERQUE.

**D**epuis quelques mois, les avis et publications émanant de la Haute Autorité de Santé (HAS), au travers des avis de la Commission de transparence et des publications de fiches “BUM” (bon usage du médicament), ont de quoi faire douter sur les possibilités de disposer dans des délais rapides, voire tout simplement de pouvoir disposer, de progrès thérapeutiques en cardiologie. Tout au moins en France.

S'il est indispensable que les dossiers des médicaments soient évalués par des commissions expertes quant à leurs possibilités d'être admis à la prescription et au remboursement par la solidarité nationale, il est tout aussi raisonnable que les citoyens, médecins et patients, s'interrogent sur la pertinence des avis et conclusions émanant de la HAS. Il pourrait aussi être heureux d'observer une inflexion dans le regard critique porté sur les dossiers d'évaluation, afin de continuer à disposer de nouveautés pharmacologiques en cardiologie.

Quelques exemples vont illustrer ces propos.

## De quelques rappels utiles... ou voyage au pays des sigles

La CT (Commission de transparence) dépend de la HAS et se réunit après qu'un traitement a eu une AMM (autorisation de mise sur le marché), octroyée soit par la CE (Commission européenne) après avis du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), soit par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des aliments et produits de santé) après avis de la Commission d'AMM et évaluation du rapport bénéfice/risque.

La mission de la CT est d'évaluer l'apport du médicament dans la pharmacopée afin de juger s'il doit être pris en charge par la solidarité nationale (en d'autres termes, s'il doit être remboursé par la sécurité sociale) et pour cela, cette commission octroie un niveau de SMR (service médical rendu) à ce médicament. Il y a quatre niveaux de SMR, trois sont dits “suffisants” et permettent une inscription sur la liste des médicaments remboursables : un SMR important permet le remboursement à 65 %, un SMR modéré le remboursement à 30 % et un SMR faible le remboursement à 15 %. Un quatrième niveau de SMR est dit “insuffisant” et entraîne automatiquement un avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables. Ce médicament à SMR insuffisant peut toutefois être prescrit à un patient dans le cadre de son AMM, mais il ne sera pas remboursé et sera donc à la charge du patient.

## BILLET DU MOIS

Après cette étape, en cas de SMR de niveau suffisant, la CT attribue au médicament un niveau d'ASMR (amélioration du service médical rendu), c'est-à-dire un niveau lié à l'appréciation du progrès qu'il apporte par rapport aux traitements ou à la prise en charge existants. Il y a cinq niveaux d'ASMR possible: I: majeur; II: important; III: modéré; IV: mineur et V: absence de progrès.

Après les délibérations et votes ayant attribué les niveaux de SMR et d'ASMR, il est rédigé un projet d'avis qui est transmis au laboratoire demandeur. S'ensuit une phase contradictoire durant laquelle le laboratoire peut faire part de ses observations par écrit et/ou demander une audition auprès de la CT qui peut, à la lumière d'éléments nouveaux, réanalyser le dossier et modifier ou non son avis. Une fois l'avis définitif obtenu, il est transmis à l'UNCAM (Union nationale des caisses d'assurance maladie), au CEPS (Comité économique des produits de santé) et au ministre en charge de la Santé et par ailleurs mis en ligne sur le site de la HAS. L'avis est donc consultable et le niveau d'ASMR va encadrer la discussion des fourchettes de prix du médicament entre les pouvoirs publics et le laboratoire.

En théorie, plus le niveau d'ASMR est faible, moins la possibilité d'obtenir un prix élevé est importante et vice versa. Un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement. S'il ne réduit pas les coûts annexes à la prescription (par exemple les coûts nécessaires à sa surveillance), il ne pourra être remboursé qu'à un prix inférieur aux traitements existants.

### De quelques questions... ou y aura-t-il encore des voyages vers le futur?

Peut-on ne pas autoriser le remboursement d'un médicament antihyperten-

seur en lui attribuant un SMR insuffisant sous prétexte qu'il y a un risque de mésusage? Quelle grille d'évaluation a permis de conclure que le risque de mésusage de ce médicament est supérieur à celui d'autres traitements autorisés?

Peut-on juger qu'un médicament qui diminue la mortalité totale par rapport à un autre n'apporte aucun progrès? Quelle est alors la définition du mot progrès?

Peut-on juger qu'un médicament qui évite des bilans sanguins périodiques, et ce au minimum tous les mois, n'apporte aucun progrès? Et plus encore, peut-on indiquer que le dossier de ce médicament sera réévalué à l'issue de l'évaluation des autres molécules du même type dont le dossier est soumis à enregistrement?

Doit-on rappeler deux fois, dans un texte synthétique de moins de 3 pages concernant l'utilisation des statines, que l'atorvastatine n'a pas d'indication validée en prévention secondaire?

### Du risque de mésusage... ou voyage au pays des jugements a priori

Le 31 mars 2010, la Commission de transparence a donné un SMR insuffisant, ne permettant donc pas le remboursement, à une association thérapeutique fixe de trois antihypertenseurs proposés en 4 associations de doses possibles (Exforge HCT) et dont l'AMM est "Traitement de l'hypertension artérielle essentielle en tant que traitement de substitution chez les patients adultes dont la pression artérielle est suffisamment contrôlée par l'association de l'amlodipine, du valsartan et de l'hydrochlorothiazide, pris soit sous forme de trois composants seuls soit sous forme d'un composant double et d'un composant seul".

A bien y regarder, cette AMM ne permet qu'une seule chose: remplacer un traite-

ment comprenant soit trois comprimés, soit deux dont l'un contient déjà une association thérapeutique fixe, par un seul comprimé comprenant les 3 principes actifs aux doses déjà utilisées, efficaces et bien tolérées chez un patient donné. Il s'agit d'une AMM permettant une substitution conçue comme une étape de 4<sup>e</sup> intention en vue de simplifier un traitement chronique. Sans plus. Quelles ont été les motivations du SMR insuffisant? A bien y regarder, ce sont celles d'un dossier à charge contre l'association fixe.

Une première raison est la suivante: "Dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, il est important de pouvoir adapter la posologie des antihypertenseurs au regard de la situation clinique de chaque patient et de son évolution potentielle; Exforge HCT, association fixe de trois antihypertenseurs, ne permet pas de répondre à ce besoin malgré les différents dosages proposés." Cette raison est en contradiction avec l'AMM car l'association proposée étant un traitement de substitution, les doses ont été adaptées séparément et antérieurement à la possibilité d'utiliser l'association thérapeutique fixe.

Une deuxième raison est: "Les conséquences d'un arrêt de traitement d'une association fixe de trois antihypertenseurs sont potentiellement plus graves que celles liées à un arrêt de monothérapie ou de bithérapie; ainsi, on peut craindre un rebond hypertensif plus violent à l'arrêt d'une trithérapie." Les termes "potentiellement" et "on peut craindre" illustrent la valeur de l'argument.

Une troisième raison est: "Une dérive de prescription vers les patients avec HTA légère à modérée, qui conduirait à une surprescription d'Exforge HCT chez ces patients, est à craindre au regard de facilité d'utilisation d'une trithérapie en un seul comprimé". Si l'on comprend bien, il y a donc un risque de mésusage. Mais, n'y a-t-il pas un risque de mésusage

avec tous les traitements disponibles ? Et dans ce cas, ne faut-il pas interdire a priori tous les médicaments parce qu'il y aurait un risque de mésusage ? Les AVK devraient-ils être remboursés parce que leur mésusage est responsable du plus grand nombre d'effets iatrogènes mortels ? Ne faudrait-il pas alors interdire aussi la vente des couteaux de cuisine, parce qu'il y a un risque de mésusage, cet ustensile, largement disponible dès que l'on mange, pouvant aussi être utilisé pour une agression physique ? Le risque de mésusage doit-il être postulé a priori, ou évalué a posteriori ? Et notamment, en comparant les volumes de ventes et la population cible et en tirant les conséquences d'un éventuel mésusage patent ?

Une quatrième raison est : *“Le risque iatrogène d'Exforge HCT est augmenté par rapport aux monothérapies et bithérapies disponibles du fait de l'association fixe de trois principes actifs.”* Si cette association thérapeutique a comme vocation à se substituer à l'utilisation de ses trois composants pris séparément, déjà utilisés, efficaces et bien tolérés, en quoi expose-t-elle à un risque iatrogène augmenté ?

Et la dernière raison est : *“Enfin, la mise à disposition d'Exforge HCT (association fixe d'amlodipine, valsartan et HCTZ) sous quatre dosages différents alors qu'Exforge (association fixe d'amlodipine et valsartan) est déjà disponible sur le marché sous trois dosages pourrait générer des erreurs de prescription.”* Là, reconnaissons une sagesse particulière de la Commission de transparence. En effet, l'augmentation importante du nombre d'associations thérapeutiques expose au risque de ne plus se souvenir de leurs constituants et de leurs doses respectives et expose aussi à des difficultés lors de la prescription en dénominations communes internationales (DCI). Mais cette difficulté doit-elle conduire à ne pas permettre de disposer de ce traitement ? Faudrait-il, au titre de

cet argument, donner un SMR insuffisant au bisoprolol qui est disponible en 6 doses différentes (1,25 ; 2,5 ; 3,75 ; 5 ; 7,5 et 10 mg) sous prétexte que cela peut exposer à des erreurs de prescription ?

Parmi tous ces arguments, on l'aura compris, le plus “étonnant” dans un dossier refusant le remboursement est celui postulant du mésusage a priori... et ce à l'heure des médicaments en vente libre et des génériques de toutes les couleurs qui, eux, obtiennent des SMR suffisants en Commission de transparence...

### De la diminution de mortalité... ou voyage entre SMR insuffisant et ASMR IV

Dans l'étude PLATO, un nouvel antiagrégant plaquettaire, le ticagrélor, permet de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale, en comparaison à l'utilisation du clopidogrel dans la prise en charge des syndromes coronaires aigus (SCA), et cela sans augmenter le risque hémorragique. Pourquoi ne dispose-t-on pas encore de cette molécule, deux ans et demi après la présentation et la publication des résultats de cette étude ? Parce que l'obtention d'un SMR suffisant puis d'une ASMR aujourd'hui attribuée à un niveau IV a semble-t-il été un parcours du combattant. Difficilement compréhensible. Ainsi...

Le 19 janvier 2011, le dossier de l'AMM du ticagrélor est analysé par la Commission de transparence, et il obtient un SMR... insuffisant. Onze membres de la Commission de transparence se sont en effet prononcés pour un SMR insuffisant et 6 pour un SMR important... Les avis étaient donc très partagés, mais sans nuances.

Dans le compte rendu de la séance du 19 janvier 2011, il est précisé que les discussions ont porté, entre autres, sur les données disponibles concernant le

clopidogrel et le prasugrel et leurs places respectives dans la stratégie de prise en charge des SCA au vu des résultats des études CURE et TRITON ; sur l'ampleur des effets et le bénéfice clinique du ticagrélor, estimés modestes dans l'étude PLATO ; sur le risque hémorragique, notamment les hémorragies intracrâniennes et gastro-intestinales ; sur le profil de tolérance du ticagrélor en dehors des hémorragies (dyspnées, bradycardies) ; et sur les résultats de l'étude PLATO dans le sous-groupe de patients nord-américains qui sont en défaveur du ticagrélor. Ce sont donc des analyses en sous-groupes (groupe de patients inclus aux Etats-Unis) et des événements spécifiques “accessoires” comparativement au résultat principal, qui semblent avoir obéré le bénéfice global pour certains membres de la commission. SMR insuffisant voulant dire qu'il n'y a pas d'autorisation à remboursement, la demande d'inscription a donc été retirée par le laboratoire en date du 24 janvier 2011.

Le dossier a de nouveau été analysé le 5 octobre 2011, et le ticagrélor a alors obtenu une ASMR de niveau V (13 voix se sont prononcées pour ce niveau, et 5 pour une ASMR IV) indiquant donc que les membres de la commission ont jugé qu'il n'apporte pas de progrès. Parmi les éléments débattus, il y a eu *“la courte durée de l'étude, malgré une forte proportion de sujets avec un stent actif, ne permettant pas d'identifier les thromboses de stent qui surviennent généralement plus tardivement”*... Résumons, dans l'étude PLATO, à 12 mois, le risque de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'AVC est réduit significativement de 16 % sous ticagrélor par rapport à l'utilisation du clopidogrel dans la prise en charge des SCA mais, surprise, quel élément est débattu lors de la réunion de la commission de transparence : l'effet du traitement sur le risque de thrombose de stent à long terme. Or, l'incidence de cet événement est faible (< 1%) et une étude de ce type, dans laquelle 3 476 patients ont eu un

## BILLET DU MOIS

stent actif, ne peut permettre de quantifier l'effet respectif des deux traitements comparés sur cet événement...

Plus encore, l'étude PLATO n'ayant eu un suivi que d'un an – les thromboses tardives survenant au-delà de la première année – la Commission s'est donc intéressée à un événement peu quantifiable et survenu au-delà de la durée de l'étude. Ainsi, plutôt que de juger du résultat global, elle semble s'être interrogée sur une donnée accessoire, non démontrable dans l'étude, et qui justifie d'une étude spécifique pour être validée, sans probablement donner droit à une AMM quelconque...

Enfin, à l'issue de la phase contradictoire, un nouveau vote le 7 décembre 2011 a attribué une ASMR de niveau IV par 10 voix en faveur de ce niveau (dont celle prépondérante du président de la Commission) contre 10 voix pour le maintien au niveau 5. Allez, encore un an ou deux et il sera peut être possible de passer à une ASMR III...

### D'une attente de plus de 50 ans... ou voyage au pays des ASMR V

Certes, l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (NACO) ne résoudra pas tous les problèmes posés par les antivitamines K (AVK) et en pose ou en posera d'autres. Mais, il s'agit du premier progrès enregistré en matière de traitement anticoagulant oral depuis 1954, c'est-à-dire depuis la mise à disposition des premiers AVK. Plus encore, ces NACO peuvent être utilisés sans ajustement régulier de posologie et sans tests biologiques d'évaluation de leur effet thérapeutique, comme c'est le cas pour les antiagrégants plaquettaire.

Dans la fibrillation atriale (FA), les NACO ont été évalués dans des essais thérapeutiques contrôlés montrant dans un cas qu'ils ne sont pas inférieurs aux

AVK, et dans les autres qu'ils leurs sont supérieurs pour réduire le risque embolique et/ou le risque hémorragique.

Deux ans et demi après la présentation et la publication des résultats de l'étude RE LY ayant évalué le dabigatran comparativement aux AVK dans la FA, la Commission de transparence a accordé, le 29 février 2012, une ASMR de niveau V au dabigatran dans l'indication de prévention des événements emboliques pour la prise en charge de la FA. Les raisons en sont les suivantes: "A la posologie de 150 x 2 mg/j, le dabigatran a été plus efficace que la warfarine pour prévenir la survenue d'un AVC chez des patients ayant une FA et au moins un facteur de risque. Le risque de survenue d'une hémorragie intracérébrale a été réduit sous dabigatran. Cependant, l'estimation de la quantité d'effet a pu être biaisée car l'étude a été réalisée en ouvert. A cette posologie, il y a eu davantage d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables, avec notamment un risque accru d'hémorragies gastro-intestinales graves. A la posologie de 110 mg x 2/j, seule la non infériorité par rapport à la warfarine a été démontrée. L'absence de surveillance de l'hémostase avec dabigatran ne doit pas conduire à privilégier systématiquement sa prescription par rapport à celle d'un AVK, en particulier lorsque la posologie recommandée est de 110 mg x 2/j chez les patients les plus âgés (au-delà de 75-80 ans) et/ou à risque hémorragique élevé (insuffisance rénale, traitement concomitant par aspirine ou clopidogrel du fait d'une coronaropathie). Or, ce sont ces patients qui représentent une part substantielle des patients éligibles à un traitement anticoagulant dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et d'embolie systémique chez des patients adultes ayant une fibrillation atriale. En conséquence, la Commission considère que le dabigatran n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux anticoagulants antivitamines K."

Rappelons que selon un avis de la Commission de la transparence du 20 juillet 2011 concernant la fluindione: "Les AVK seraient toujours au 1<sup>er</sup> rang des causes d'accidents iatrogènes et seraient responsables de 4 000 hémorragies mortelles par an et de 17 000 hospitalisations par an en raison de leurs complications hémorragiques. Ils seraient à l'origine du plus fort taux d'incidence d'hospitalisation pour effet indésirable: 0,45 % en 2007 et 0,41 % en 1998, ce qui aurait représenté 12,3 % des hospitalisations pour effet indésirable en 2007..." Rappelons aussi que les AVK n'ont été évalués contre placebo dans la FA que dans 6 essais parus entre 1989 et 1993 ayant enrôlé au total 2 900 patients, et que le traitement par AVK n'a été assigné en aveugle que dans 2 de ces essais. Ce qui n'empêche pas cette classe thérapeutique d'être considérée (à juste titre jusqu'à présent) comme le traitement de référence.

Enfin, la Commission de transparence précise qu'elle "...réévaluera cette spécialité à l'issue de l'évaluation des autres nouveaux anticoagulants indiqués dans la prévention des AVC secondaires à une fibrillation atriale non valvulaire". Est-ce à dire que l'ASMR pourrait diminuer lorsque les autres NACO seront disponibles?

### De la statine la plus évaluée en prévention secondaire... ou voyage au pays de l'absence d'AMM

L'atorvastatine, notamment dans sa posologie à 80 mg/j, a été évaluée en prévention secondaire de la maladie coronaire chez au moins 26 137 patients (total des populations enrôlées dans les études PROVE IT, TNT, IDEAL et MIRACL) soit contre comparateur actif, soit contre placebo, et en prévention secondaire de la maladie cérébrovasculaire chez 4 731 patients contre placebo (étude SPARCL). C'est la statine qui a été la plus évaluée en prévention secondaire et son effet global est positif permettant,

par rapport au placebo et/ou à un comparateur actif, de réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (infarctus, AVC, décès cardiovasculaires).

Mais, dans la fiche de "Bon usage du médicament" disponible depuis février 2012, et intitulée "*Prévention cardiovasculaire : le choix de la statine la mieux adaptée dépend de son efficacité et de son efficacité*" il est précisé à deux reprises que "*l'atorvastatine... ne possède pas d'indication validée en prévention secondaire*". Cela est vrai, puisque les études citées n'ont pas conduit à une AMM en prévention secondaire. Cela veut-il dire que l'atorvastatine ne doit pas être utilisée en prévention secondaire alors que les études l'ayant évalué

sont disponibles pour analyse par tout médecin qui le souhaite ?

### **De l'avenir... ou d'un voyage qui risque d'être interrompu**

Alors que des traitements sont évalués dans des essais thérapeutiques de qualité, même s'ils ont leurs limites, alors que ces traitements apportent des bénéfices tangibles, utiles en clinique, que ce soit en termes de confort pour le patient (association thérapeutique fixe) ou de pronostic (NACO, ticagrélor, atorvastatine à 80 mg...), le regard qui est porté sur ces essais et/ou ces traitements est de plus en plus critique.

Et ce, au point que ces traitements ne sont parfois pas admis au remboursement ou sont évalués comme n'apportant pas de progrès...

Quel est l'encouragement pour la recherche pharmacologique et clinique donné par ces avis ? En étant positif, faut-il voir dans ces avis, un encouragement à améliorer encore la recherche thérapeutique ? Mais, dans ce cas, quel niveau de qualité faudra-t-il obtenir pour satisfaire la Commission de transparence ? Evaluer la mortalité totale dans des études enrôlant 100 000 patients ? Et dans ce cas, si la barre est placée à cette hauteur, qui se lancera dans l'aventure ? Qui tentera le voyage ?