

2018-2019

Thèse
pour le
**Diplôme d'État de Docteur en
Pharmacie/Médecine**

**Analyse de l'évaluation du
médicament par la Commission de
la Transparence, quelles évolutions
possibles ?**

VEUGEOIS Charles

Sous la direction de Mme Personnic Anne-Laure

Membres du jury
DUVAL Olivier | Président
FAURE Sébastien | Co-directeur
POUSSIN Arthur | Membre du jury

Soutenu publiquement le :
26 octobre 2018

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Charles VEUGEOIS
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **17 / 09 / 2018**

LISTE DES ENSEIGNANTS de la Faculté de SANTÉ D'ANGERS

Directeur de la Faculté de Santé : Pr Nicolas Lerolle

Directeur adjoint de la Faculté de Santé

et directeur du Département pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie

FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine

ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAITRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie

LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRICAUD Anne	Biologie cellulaire	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
LETERTRE Elisabeth	Coordination ingénierie de formation	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

PAST

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie Clinique	Pharmacie

ATER

FOUDI Nabil	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIÈRE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	
WAKIM Jamal	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

AHU

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacotechnie	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

CONTRACTUEL

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Anne Laure Personnic ainsi que Sébastien Faure d'avoir accepté de diriger mon travail

Je remercie également Olivier Duval pour avoir accepté de présider mon jury de thèse ainsi que Arthur Poussin d'avoir participé à ce travail.

Je remercie toute l'équipe market access de GSK pour leur aide et leur bienveillance.

Je souhaite remercier chaleureusement ma famille, Pauline, mes amis pour leur aide et leur soutien et leurs encouragements quotidiens.

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS de la Faculté de SANTÉ D'ANGERS.....	4
Abréviations :	15
INTRODUCTION	1
1. Le circuit du médicament pour l'accès au remboursement	2
1.1. L'AMM	2
1.2. Le remboursement	4
1.3. Les déterminants de l'évaluation	9
2. Analyse de l'évolution des SMR et ASMR entre 2011 et 2016	17
2.1. SMR	18
2.2. ASMR	23
2.3. Relation SMR ASMR.....	27
2.4. Bilan et tendances sur l'évolution des SMR et ASMR sur les 5 dernières années.	28
3. Réflexions sur la pertinence des critères et leurs évolutions possibles	33
3.1. Ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas dans l'évaluation du médicament telle que nous la connaissons actuellement.....	33
3.2. Quelles évolutions possibles	44
3.3. Synthèse et propositions	57
Conclusion	62
Bibliographie	63
Table des Tableaux	66
Table des figures.....	67
Annexes	68

Abréviations :

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

API : Association des Pharmacies de l'Industrie

ARA II : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ASMRi : Amélioration du Service Médical Rendu insuffisant

ATC : classification Anatomique, Thérapeutique, Chimique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CCS : Club de la Communication Santé

CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

CHMP: Committee for Medicinal Product for Human use

CSS : Code de la Sécurité Sociale

CT : Commission de la Transparence

EMA : European Medicine Agency

EIT : Extension d'Indication Thérapeutique

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Health Technology Assessment

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales

ISP : Intérêt de Santé Publique

ITMO : Instituts Thématisques Multi-Organismes

ITR : Intérêt Thérapeutique Relatif

LABA: Long Acting Beta-2 adrenergic receptor Agonists

LAMA: Long Acting Muscarinic acetylcholine receptor Antagonists

LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale

NICE: National Institute for health and Care Excellence

NPT : Niveau de Progrès Thérapeutique

OS : Overall Survival

PFS: Progression Free Survival

PIC: Procédure d'Instruction Complète

QALY: Quality Adjusted Life Year

RDCR : Ratio Différentiel Coût Résultats

RI : Renouvellement d'Inscription

SEM : Service d'Evaluation des Médicaments

SEP : Sclérose en Plaques

SMR : Service Médicale Rendu

SNDS : Système national des données de santé

SRA : Système Rénine Angiotensine

SSP : Survie Sans Progression

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VTR : Valeur Thérapeutique relative

INTRODUCTION

Pour être commercialisé en France, le médicament nécessite une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il doit ensuite être évalué par la Commission de la Transparence (CT) pour être remboursé. Ce remboursement se fera sur la base d'avis concluant sur un niveau de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Si ce système a bien fonctionné durant 15 ans, les innovations structurelles du marché en montrent aujourd'hui ses limites. En effet depuis quelques années le marché fait face à de nouveaux types de produits, en nombre croissant, plus coûteux, à un stade plus précoce dans le développement. Ces évolutions ont amené la HAS à repenser le système d'évaluation des médicaments tel qu'il est actuellement.

Ce travail a pour but d'analyser les critères qui encadrent et influencent le niveau d'ASMR et de SMR et de voir leur impact dans l'évaluation des médicaments et ensuite avec l'aide de rapports publiés par la HAS de réfléchir à l'évolution possible de ces critères d'évaluation.

Nous verrons dans un premier temps les différentes étapes de l'évaluation du médicament de l'AMM à la commercialisation en se concentrant sur la Commission de la Transparence et les différents critères évalués.

Nous analyserons ensuite l'évolution des SMR et ASMR sur les 6 dernières années de manière globale puis de manière plus ciblée en se concentrant sur certaines classes thérapeutiques. Nous verrons ensuite s'il existe un lien entre le niveau de SMR et d'ASMR.

Dans une 3^{ème} partie, nous verrons suite à cette analyse l'impact de ces critères dans l'évaluation du médicament. Nous retracerons les évolutions proposées et les changements déjà appliqués.

Nous verrons enfin quelles modifications pourraient être envisagées à plus ou moins court terme afin d'améliorer la lisibilité pour les industriels et apporter une homogénéisation dans l'évaluation des médicaments prenant en compte l'arrivée des innovations tout en conservant une évaluation de qualité.

1. Le circuit du médicament pour l'accès au remboursement

1.1. L'AMM

Pour pouvoir être commercialisé, un médicament doit préalablement obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette autorisation peut être obtenue de différentes manières.

1.1.1. La procédure centralisée

Le médicament est évalué au niveau européen par le CHMP (Committee for Medicinal Product for Human use) à l'Agence européenne du médicament (EMA). Cette procédure est obligatoire pour certains types de médicaments tels que les biotechnologies, les médicaments destinés au traitement de certaines maladies (VIH, cancer, maladies auto-immunes...). Dans les autres cas elle est optionnelle, le laboratoire choisit la procédure d'enregistrement de son produit. Elle repose sur l'évaluation d'un dossier unique transmis à tous les états membres. Lors de cette procédure, une pré-soumission doit être faite auprès du CHMP au moins 6 mois avant la soumission. Celui-ci va alors désigner 2 états membres de référence (un rapporteur et un co-rapporteur) 3 ou 4 mois avant la soumission. Le CHMP a ensuite un délai de 120 jours pour évaluer ce médicament et rendre un avis. Si cette évaluation est positive, une AMM est octroyée dans les 300 jours à partir du jour de dépôt de dossier. (1) Cette AMM confère les mêmes droits et obligations que les AMM délivrées par les autorités compétentes nationales.

1.1.2. La procédure de reconnaissance mutuelle

Le produit sera évalué par un Etat Membre de Référence choisi par le laboratoire. Cette procédure permet d'obtenir une AMM identique entre les Etats Membres concernés par reconnaissance de l'évaluation conduite par l'Etat Membre de Référence. Si une AMM est déjà délivrée dans un des Etats membres de l'Union Européenne, cette procédure de reconnaissance mutuelle sera obligatoire et l'état dans lequel le produit a son AMM sera l'Etat Membre de Référence. Les états membres concernés ont alors 90 jours pour reconnaître cette autorisation puis à nouveau 30 jours pour que l'AMM soit délivrée au niveau national.

1.1.3. La procédure décentralisée

A la différence de la reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée peut être utilisée lorsque le demandeur souhaite autoriser un médicament dans plus d'un Etat membre à condition que ce médicament ne soit pas déjà autorisé dans un des Etats membres de l'Union européenne. (2) Le demandeur choisira l'Etat Membre de Référence. Le délai de cette procédure est de 210 jours auquel s'ajoute une autre période de 30 jours pour que l'AMM soit délivrée au niveau national.

1.1.4. La procédure nationale

La demande d'AMM est faite auprès de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) et conduit à une autorisation uniquement valable en France pouvant varier dans son contenu de celles octroyées dans d'autres pays de l'Union.

Les éléments principaux de ces différentes procédures sont retracés dans le tableau suivant : (3)

Tableau 1 : délais et autorisations selon les procédures.

	Autorisation	Délais
Procédure centralisée	Européenne	300j
Reconnaissance mutuelle	Un des pays membre de l'UE	Délais de procédure du pays de référence +120 jours
Procédure nationale	France	210j

Une fois l'AMM acquise, le laboratoire peut solliciter le remboursement de son produit auprès de la HAS et du CEPS.

1.2. Le remboursement

1.2.1. La HAS

La HAS créée en 2004 est une instance publique indépendante et consultative contribuant à la régulation du système de santé par la qualité et l'efficience. Ses fonctions peuvent être regroupées en 3 activités principales qui sont :

- Evaluer 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.

Son organisation :

La Haute autorité de santé (HAS) comprend (4) :

- Un collège : composé de 8 membres et responsable des orientations stratégiques, de la programmation et de la mise œuvre des missions assignées à la Haute Autorité de santé par le législateur. Le Collège est l'instance délibérante de la HAS, il est garant de la rigueur et de l'impartialité de ses productions.
- Sept commissions spécialisées : en lien avec le Collège, les 7 Commissions spécialisées sont chargées d'instruire les dossiers constitués par les services opérationnels dans les différents domaines de compétences de la Haute Autorité de Santé.
- Commission des stratégies de prise en charge : Bonnes pratiques, Bon usage et stratégies de prise en charge
- Commission certification des établissements de santé
- Commission de la Transparence
- Commission Évaluation Economique et de Santé Publique (CEEESP)
- Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
- Commission des pratiques et des parcours : Amélioration des pratiques, pertinence, accréditation, DPC, sécurité des soins et des patients
- Commission information des patients : Information du patient et du grand public

La demande d'inscription au remboursement se fait sur demande du laboratoire exploitant. Pour l'accès au remboursement, le médicament sera évalué par une de ces commissions : la Commission de la Transparence (CT) avec l'aide du Service d'Evaluation des Médicaments (SEM). Elle rendra un avis sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). En parallèle une évaluation par la CEESP peut être requise dans certains cas. Le taux de remboursement du médicament sera fonction du SMR alors que l'ASMR sera pris en compte lors de la fixation du prix par le CEPS.

a) La Commission de la Transparence

La Commission de la Transparence évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir, maintenir ou modifier les conditions de son inscription sur la liste des médicaments remboursables que ce soit pour une première inscription, un renouvellement d'inscription, une extension d'indication ou d'une réévaluation.

Ses autres missions sont de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente indépendante sur les médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique. Enfin, elle éclaire les pouvoirs publics sur les décisions de prise en charge des médicaments et contribue à améliorer le bon usage de ces médicaments par les professionnels de santé et les patients.

Le processus d'évaluation du médicament :

Premièrement le laboratoire dépose un dossier de demande de remboursement auprès de la HAS, ce dossier sera évalué par le SEM (Service d'Evaluation des Médicaments) et la CT. Cette évaluation aboutira à un avis consultatif rendu par la CT recommandant ou non la prise en charge du médicament par la solidarité nationale. Une phase contradictoire peut éventuellement avoir lieu si le laboratoire n'est pas d'accord avec l'avis initialement rendu. Cet avis sera un outil d'aide à la décision du CEPS pour la négociation du prix et de l'UNCAM pour la fixation du taux de remboursement. Le ministre de la santé et de la sécurité sociale prend la décision finale de prix et de remboursement.

Les principales demandes auxquelles fait face la CT sont les inscriptions, les renouvellements d'inscriptions représentant chacun un tiers (4) des demandes, viennent ensuite les modifications des conditions d'inscriptions, les extensions d'indications puis les réévaluations.

Il existe 2 procédures d'instruction auprès de la CT pour l'évaluation des médicaments :

•Procédure simplifiée

Ce cas s'applique lorsque la HAS dispose de tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis :

- Dans le cas d'inscription lorsque les données cliniques à analyser sont simples voire déjà connues par exemple les « me too » (qui sont des produits princeps jugés apportant une innovation limitée au sens de l'ASMR par rapport à des produits équivalents au sein d'une même classe thérapeutique) ou les produits pour lesquels une ASMR V est sollicitée.
- Dans le cas de modifications des conditions d'inscription ou de réévaluation et les questions diverses (transferts et changements de nom).
- Dans le cas de renouvellements d'inscription, lorsque les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent.

•Procédure complète

La procédure complète concerne les autres cas : inscriptions, renouvellements d'inscription ou de réévaluations (ex : demande d'ASMR, nouvelle classe, médicaments orphelins...)

La CT agit dans un cadre règlementaire : elle n'évalue les médicaments que dans l'indication de l'AMM. Les critères sur lesquels elle s'appuie pour rendre son avis sont dictés par le Code de la Sécurité Sociale (CSS). Ces critères sont le SMR, l'ASMR la population cible et la stratégie thérapeutique.

Au cours de cette évaluation des contributions externes à la CT sont souvent fournies.

La contribution externe d'un expert permet d'éclairer selon les cas la Commission sur la pathologie, la prise en charge, les fardeaux associés.... Depuis novembre 2016 les associations de patients/usagers peuvent apporter également leur contribution dans l'évaluation des médicaments pour les procédures d'instructions complètes.

L'objectif final est d'éclairer le décideur sur les points suivants (5) :

- Le médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale à l'hôpital ou en ville, à quel taux de remboursement, quelle est la valeur ajoutée médicale du médicament, quelle est l'effectif de la population pour laquelle le remboursement est justifié et quel est l'impact sur la santé publique ?
- Trois déterminants principaux sont présents dans l'évaluation :
 - Le malade et sa maladie

- Les preuves apportées
- La quantité d'effet et son intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soin.

Ces évaluations et publications permettent ainsi d'éclairer les pouvoirs publics dans leurs choix et décisions de remboursement des médicaments.

b) La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)

La CEEESP a été créée en 2008. Son rôle est de fournir des recommandations en santé publique, des rapports d'évaluation technologiques et économiques et des avis d'efficience. Il faudra attendre la LFSS de 2012 (6) pour qu'un statut règlementaire lui soit octroyé concernant les avis d'efficience. En octobre 2012, l'entrée en vigueur du décret R.161-71-1 (7) rend obligatoire l'avis d'efficience pour les nouveaux médicaments revendiquant une ASMR I, II ou III et susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (chiffre d'affaire prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC après 2 ans de commercialisation toutes indications confondues). Le laboratoire dépose son dossier de demande d'avis d'efficience à la CEEESP qui se prononce ensuite sur l'efficience du nouveau produit de santé par rapport aux produits de référence déjà disponibles dans la même indication. Ce dossier est déposé en même temps que le dossier de transparence à la CT. La CEEESP transmet son avis d'efficience au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) en charge de négocier avec l'industriel le prix du médicament admis au remboursement. La CEEESP n'a aucun pouvoir décisionnel, l'avis rendu est un outil qui permettra d'éclairer le CEPS dans la fixation du prix du médicament.

L'objectif de ces avis est d'orienter la collectivité dans ses choix de financement en définissant un prix plus cohérent, plus « juste » pour les traitements innovants. Cela se traduit sous la forme d'un ratio : le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR ou ICER en anglais), c'est le coût supplémentaire en euros par année de vie gagnée en bonne santé. Le résultat est exprimé en €/QALYs (Quality Adjusted Life Year).

Pour qu'un dossier d'efficience soit recevable, l'efficience doit pouvoir être évaluée, ce n'est pas le cas par exemple si le produit n'est pas comparé au traitement de référence ou si la comparaison ne porte que sur les coûts et pas sur les résultats. La méthodologie utilisée doit être celle recommandée par la HAS. La CEEESP peut assortir son avis de réserves (majeures, importantes ou mineures) qui reflètent le degré d'incertitude du ratio coût/résultat.

En cas de réserves majeures globales, la CEEESP invalide l'analyse coût résultat et ne peut conclure sur l'efficience du produit.

L'avis d'efficience n'a pas d'impact sur le remboursement quelle que soit la réserve.

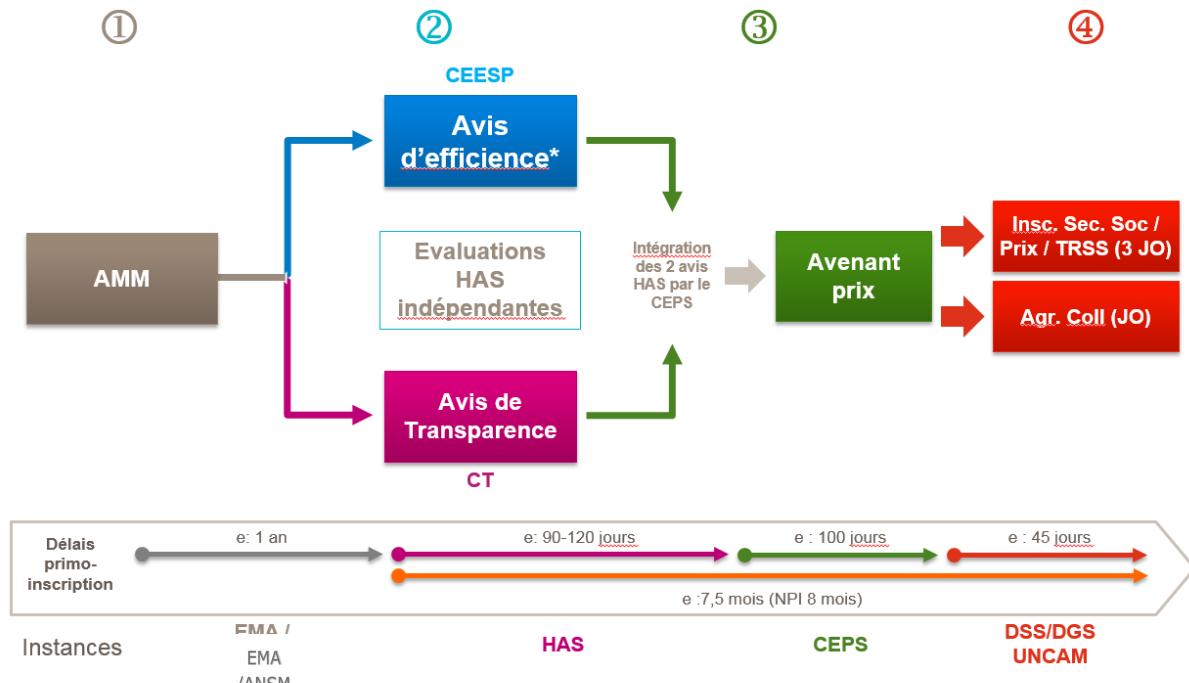


Figure 1 parcours de l'évaluation du médicament (8)

Cette Figure 1 récapitule le parcours du médicament entre son obtention d'AMM et sa commercialisation avec parallèlement les évaluations de la CEEESP et la CT puis l'intégration des 2 avis par le CEPS pour la fixation du prix. En dessous figurent les délais moyens observés des différentes étapes de l'AMM jusqu'à la publication au Journal Officiel. Les délais entre la demande d'évaluation à la CT et la publication au JO sont réglementairement de 180 jours.

1.3. Les déterminants de l'évaluation

1.3.1. Le SMR

Le SMR est un critère d'inscription au remboursement depuis 1999 (Décret no 99-915) (9).

Le SMR conditionne l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (ville) et des médicaments agréés aux collectivités (hôpital). C'est un critère absolu qui détermine 2 éléments :

- L'inscription sur les listes sécurité sociale et collectivité,
- Le taux de remboursement

Il existe 4 niveaux de SMR auxquels sont associés les taux de remboursement suivants :

Tableau 2 SMR et prise en charge associée

SMR	Taux de remboursement
Important	100% ou 65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	0%

Le SMR doit être apprécié pour chacune des indications cliniques autorisées du médicament. Lorsqu'un médicament a des SMR différents dans plusieurs indications, le taux le plus favorable prime.

Les critères pris en compte dans le SMR sont (10) :

- L'efficacité et les effets indésirables
- Le caractère préventif curatif ou symptomatique du traitement
- La gravité de l'affection à laquelle il est destiné (gravité des symptômes, séquelles et progression)
- La place du médicament dans la stratégie thérapeutique notamment au regard des autres thérapies disponibles
- L'intérêt de santé publique (ISP)
- Le niveau de preuve

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont : (10)

- Une efficacité très minime sans pertinence clinique par rapport aux effets notables, malgré une balance bénéfice / risque favorable ;
- Un niveau de preuve manquant de fiabilité du fait de la démonstration pouvant remettre en cause l'efficacité ;
- Si la transposabilité des résultats avancés dans les essais n'est pas possible en raison de la non correspondance entre la population visée et celle étudiée ou entre la prise en charge réelle en France dans la pathologie visée et celle appliquée dans les essais ;
- Une absence de place dans la stratégie thérapeutique ;
- Une indication correspondant à une pathologie ou un symptôme à traiter, bénins ou spontanément curables ;
- L'existence d'alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non) ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont le profil de tolérance est plus favorable ;
- Des associations fixes de plusieurs principes actifs pour lesquelles l'intérêt de l'association n'a pas été démontré ;

Le niveau de SMR octroyé par la CT sera fonction du respect des critères suivants :

- Une démonstration méthodologiquement fiable ;
- Une efficacité dont la quantité d'effet est notable pour le patient, venant modifier le pronostic, l'évolution spontanée de la maladie, du symptôme ou, lorsqu'il s'agit d'un médicament intégré à une activité diagnostique, ayant des performances diagnostiques notables ;
- Une démonstration d'efficacité réalisée sur un critère clinique de morbi-mortalité. En cas de traitement d'une maladie mortelle à court ou moyen terme (oncologie), la commission privilégie la survie globale comme critère de jugement. L'amélioration observée sous traitement par rapport à l'évolution habituelle avec les traitements disponibles est appréciée au regard de la gravité du pronostic de la maladie et de la qualité de vie du patient ;
- Des résultats transposables aux conditions réelles d'utilisation du médicament en termes de population ou de sous-population, de critère de jugement, de modalités de prise en charge du malade

- Une place reconnue du médicament dans la stratégie thérapeutique au regard de la maladie concernée (exemples : un médicament préventif d'une maladie grave ou un médicament de énième intention mais sans alternative à ce stade de prise en charge) ;
- La gravité de la pathologie et l'importance du besoin médical, mais la seule gravité de la maladie ne permet pas de justifier d'un SMR suffisant, les performances du médicament constituant l'élément essentiel de l'appréciation ;
- Un contexte de prise en charge où les alternatives sont peu nombreuses ou même absentes et où le besoin thérapeutique est donc non ou insuffisamment couvert ;
- Un médicament pouvant apporter une alternative aux patients non répondeurs ou intolérants aux traitements disponibles.

Un seul de ces critères peut engendrer une dégradation du SMR

Suite au décret du 27 octobre 1999, L'ensemble des médicaments remboursables ont fait l'objet d'une réévaluation de leur service médical rendu entre 1999 et 2000 ce qui correspond à la réévaluation du SMR de 4490 spécialités (11).

Sur les 4490 spécialités réévaluées :

- SMR Majeur ou important : 2815 spécialités
- SMR Modéré ou faible : 840 spécialités
- SMR insuffisant : 835 spécialités

La conséquence de cette réévaluation s'est traduite par la mise en place de 3 types de mesures :

- Baisses de prix,
- Baisses de taux de remboursement
- Déremboursement de médicaments car à cette période les SMR insuffisants étaient encore remboursés par la sécurité sociale.

Suite à la réévaluation des toutes les spécialités, 3 vagues successives de déremboursement devaient avoir lieu (12) :

-Août 2003 : Une première vague de déremboursement concerne 72 spécialités (60 médicaments). Il s'agit essentiellement de "vieux" produits, dont certains peuvent être dangereux. Beaucoup d'entre eux sont retirés du marché.

-Février-mars 2006 : la deuxième vague de déremboursement concerne 282 spécialités pharmaceutiques (156 médicaments) : des expectorants, des fluidifiants bronchiques, des produits de phytothérapie, des oligoéléments et des médicaments contre les troubles digestifs. Pour 105 médicaments veinotoniques, les pouvoirs publics créent un taux de prise en charge provisoire de 15 % (au lieu de 35 %) destiné à préparer leur déremboursement total.

-Janvier 2007 : la troisième vague de déremboursement ne se fait pas. Contre l'avis de la HAS, le gouvernement ne dérembourse pas 89 médicaments jugés insuffisants, dont des vasodilatateurs. Le taux de remboursement de certains médicaments passe de 35 % à 15 %, avant leur déremboursement total prévu pour janvier 2008. C'est par exemple le cas d'anti diarrhéiques et d'antitussifs.

-1^{er} janvier 2008 : déremboursement total des phlébotoniques et des veinotoniques.

-1^{er} décembre 2011 : radiation de 80 produits (26 molécules).

a) L'ISP

En France l'intérêt de santé publique est un élément d'admission au remboursement et un outil de pilotage de la politique nationale de santé. L'ISP s'interroge sur l'effet d'un médicament à l'échelle d'une population générale, dans la vie réelle. Les composantes de l'ISP d'un médicament pour lequel une première inscription est sollicitée sont la réponse attendue de ce médicament pour couvrir un besoin de santé publique, son impact attendu sur l'état de santé de la population et éventuellement sur le système de santé. L'impact d'un médicament sur la santé d'une population doit être mesuré sur des critères de santé publique qui peuvent être selon les cas des critères de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie (13)

L'intérêt de santé publique (ISP) apprécie trois dimensions de la place du médicament dans le système de soins national : le besoin de santé publique, l'impact du médicament sur la santé de la population et son impact sur l'organisation du système de soins. Cet impact est associé au fardeau de la maladie (sa sévérité liée à la population cible) et à la transposabilité

des résultats des essais à la population concernée dans le système de soins français. Au stade de la première inscription il s'agit d'un ISP attendu, compte tenu de la modicité des données disponibles en conditions réelles d'utilisation.

Seul un petit nombre de médicaments se voit reconnaître un ISP. Ils sont destinés à une population cible numériquement importante ou à un besoin de santé publique identifié et dont les avantages en termes d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité ou de modification de l'organisation des soins vont induire une modification de la santé de la population ou de cette organisation. L'appréciation de l'ISP se fait sur des données d'efficacité en pratique réelle, sur des critères directs tels la mortalité, la morbidité, le handicap évité, la qualité de vie et l'observance, notamment à long terme dans le cadre de maladie chronique. Pour ces médicaments, c'est à l'occasion d'une réévaluation que l'appréciation de l'ISP, mieux documenté que lors de la première inscription, prend toute sa valeur.

1.3.2. L'ASMR

Le terme ASMR apparaît en 1990 suite au Décret n°90-1034 du 21 novembre (14). L'ASMR sert alors de critère d'admission au remboursement. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) est une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes, c'est un critère relatif et comparatif. Elle mesure la valeur ajoutée médicale du nouveau médicament et le progrès qu'il apporte dans le contexte thérapeutique du moment. Apprécier l'ASMR presuppose qu'un comparateur « pertinent » ait été identifié.

Ce comparateur peut être un médicament, un dispositif, un acte ou toute autre thérapie non médicamenteuse. Il se situe à la même étape de la stratégie thérapeutique que le nouveau produit. Le calendrier des développements des médicaments est pris en compte. Si deux médicaments ont été développés dans des temps relativement proches (+/- 3 ans), l'absence de comparaison directe peut être acceptée. Les résultats d'une comparaison directe avec le comparateur prennent en considération le caractère clinique du critère et sa pertinence pour le malade, la quantité d'effet et la qualité de la démonstration. Une comparaison indirecte peut être prise en compte si elle suit les bases méthodologiques définies par la HAS. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ce standard sont exclues de l'évaluation. La non-infériorité démontre l'absence de progrès. Il est à noter qu'à la date de la soumission des dossiers de demande d'inscription, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen

ou long terme. En cas de doute, c'est l'intérêt du malade qui prime dans l'esprit de la commission

Depuis son apparition la notion d'ASMR a souvent été questionnée tant en ce qui concerne sa place dans les dispositifs réglementaires d'accès au remboursement que dans son contenu. Les critères d'évaluation orientant le choix du niveau d'ASMR ne sont pas aujourd'hui définis par un texte réglementaire précis.

Il existe 5 niveaux d'ASMR :

Tableau 3: répartition des 5 niveaux d'ASMR

ASMR		Définition
I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur : effet notable sur la mortalité d'une pathologie grave sans alternative ou prévention d'une maladie mortelle
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables : bonne quantité d'effet attendue dans les pathologies engageant le pronostic vital sans alternative
III	Modeste	Amélioration modeste 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	Absence	Absence d'amélioration

La commodité d'emploi, l'impact sur l'organisation des soins ainsi que les modifications galéniques ne sont pas pris en compte dans les critères de fixation de l'ASMR, sauf conséquence clinique démontrée

L'ASMR obtenue aura des conséquences en termes de prix sur le médicament. Une ASMR I à III aura un prix dit européen c'est-à-dire que le prix du médicament ne pourra pas être inférieur au prix de ce même médicament dans les 5 plus gros marchés européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume Uni). Une ASMR IV ne doit pas entraîner d'augmentation des dépenses dans le coût de traitement défini par rapport au coût net du comparateur le moins cher. Une ASMR V devra apporter une économie dans le coût de traitement pour l'indication donnée ce qui devrait se traduire par un prix inférieur au prix du comparateur le moins cher. (15) En pratique cette règle n'est pas toujours respectée. Si nous prenons l'exemple de Brintellix® (16), ce médicament est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs et a été évalué en 2015 par la HAS. La conclusion de cette évaluation est un SMR modéré et une ASMR V. Le coût de traitement journalier associé à ce médicament est de 0.78 € (17). Ce tarif dépasse largement celui de ses comparateurs directs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine) ayant un coût de traitement journalier d'en moyenne 0.29€. On observe ici un exemple de médicament ayant reçu un prix anormalement élevé en dépit de son ASMR.

2. Analyse de l'évolution des SMR et ASMR entre 2011 et 2016

L'objectif de cette partie est d'observer et d'analyser l'évolution et la répartition générale des SMR et ASMR attribués sur les six dernières années. Les résultats obtenus nous éclaireront sur l'existence ou non d'un lien entre le SMR et l'ASMR ainsi que sur l'homogénéité de l'évaluation en fonction des aires thérapeutiques.

Pour cela une première analyse macroscopique a été réalisée en prenant en compte tous les SMR et ASMR sans distinction. L'analyse est ensuite affinée en se concentrant sur certaines classes thérapeutiques afin de voir si la répartition est globalement homogène entre les classes dans l'attribution des SMR et ASMR.

Les analyses suivantes ont été réalisées à partir d'extractions issues de la base de données Prismaccess entre 2011 et 2016. Prismaccess est une base de données globale sur l'évaluation des médicaments fournie par la société Prioritis, spécialisée dans l'accès au marché des médicaments.

La méthode est la suivante : une extraction a été réalisée pour le type de demande « inscription et extension d'indication », en retenant les classifications « nouveaux produits et nouvelles indications ». Les critères de SMR et d'ASMR ont été sélectionnés pour les années 2011 à 2016. Le résultat obtenu et le travail réalisé par la suite sont fonction du nombre d'indications et non du nombre de spécialités (une spécialité pouvant avoir plusieurs indications). Différentes analyses ont été faites à partir de ces extractions. Du fait de cette méthode, le nombre d'indications et d'extensions d'indication peut varier légèrement selon les sources (ex : HAS) qui peuvent parler en nombre de spécialités ou en nombre d'avis.

2.1. SMR

2.1.1. Evolution globale des SMR

Les diagrammes suivants représentent l'évolution dans l'attribution des SMR entre 2011 et 2016 pour les inscriptions et extensions d'indication. Au total 661 SMR ont été relevés sur la période considérée. Cent huit indications ont eu un SMR insuffisant (SMRi), 30 un SMR faible, 67 un SMR modéré et 456 un SMR important

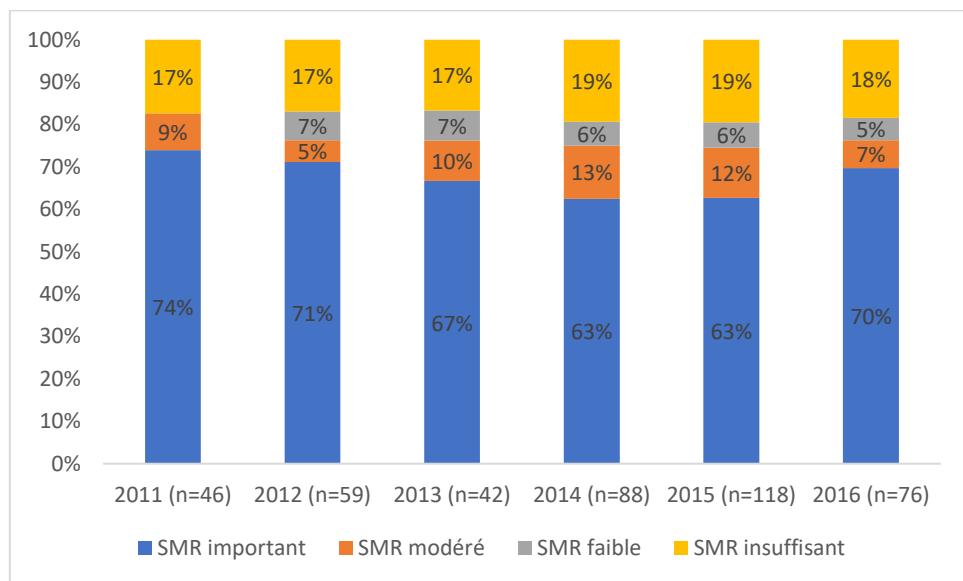


Figure 2 : Evolution des niveaux de SMR en pourcentage d'indications évaluées (Inscriptions)

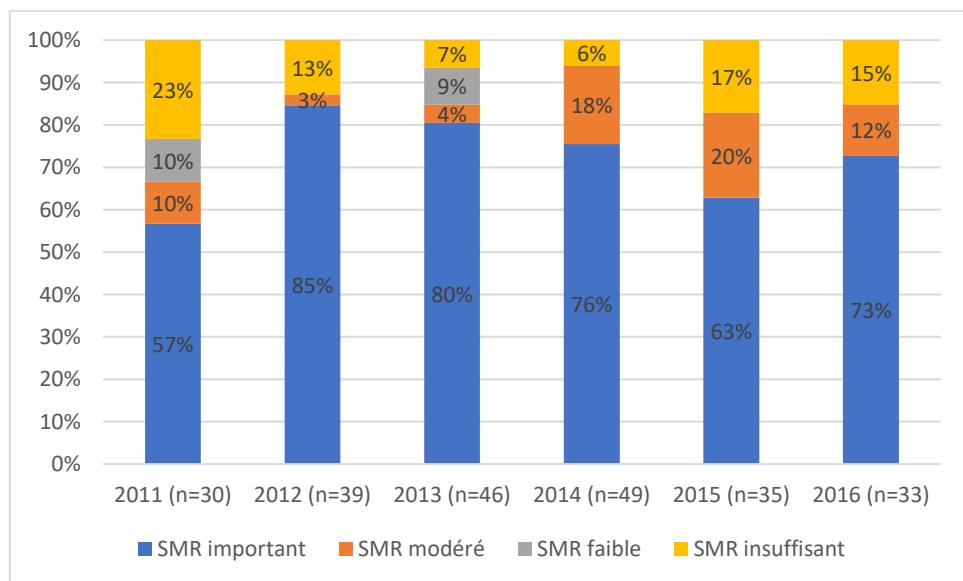


Figure 3 : Evolution des niveaux de SMR en pourcentage d'indications évaluées (Extension d'indication)

On remarque que depuis 2011 la répartition entre les différents SMR est relativement homogène. Une forte proportion de SMR importants est accordée aux médicaments en primo inscription et extensions d'indications (EIT), suivent ensuite les SMR insuffisants puis les SMR modérés et faibles.

En ce qui concerne les extensions d'indication, même si la tendance suit celles des primo inscriptions on observe tout de même depuis 2013 l'absence de SMR faible. Les SMR faibles semblent délaissés au profit d'une évaluation favorisant une prise en charge nulle ou importante (SMR suffisant ou insuffisant)

On note également que la proportion de SMR importants obtenus lors des EIT est en moyenne 4,5% supérieure à celle obtenue lors des inscriptions. A l'inverse les SMRi sont en moyenne également 4,5% inférieurs dans les EIT par rapport aux inscriptions sur les 6 dernières années.

Les EIT semblent mieux notées globalement que les primo inscriptions.

Une hypothèse à cette observation pourrait être que le contenu de la demande de l'EIT peut être amélioré par l'expérience de la primo inscription du produit, sous réserve que les nouvelles indications présentent des similarités, par exemple soit dans des pathologies proches dans leurs critères d'évaluation (par exemple en oncologie)

Le nombre d'inscriptions est cependant bien plus élevé que celui des EIT, il est donc difficile d'affirmer avec certitude que lors d'une extension d'indication un médicament a des chances d'avoir un meilleur SMR que lors d'une inscription.

2.1.2. Analyse par classes

Nous avons vu que de manière globale la répartition des SMR était homogène sur les six dernières années pour les inscriptions et extensions d'indication. Nous avons continué notre recherche pour savoir si cette répartition générale (en moyenne EIT + INSC) 70% de SMR important, 9% modéré, 5% faible, 16% insuffisant entre 2011 et 2016 se reflétait dans une analyse par classe. Pour cela nous avons sélectionné 7 classes : le diabète (ATC A10), les hypolipidémiants (ATC C10), le système cardio vasculaire (ATC C01 à C09), l'ophtalmologie (ATC S01) le système respiratoire (ATC R03), les antinéoplasiques (ATC L01), les

immunosupresseurs (ATC L04). Sur ces 7 classes, 313 indications ont été retenues et sont réparties de la manière suivante.

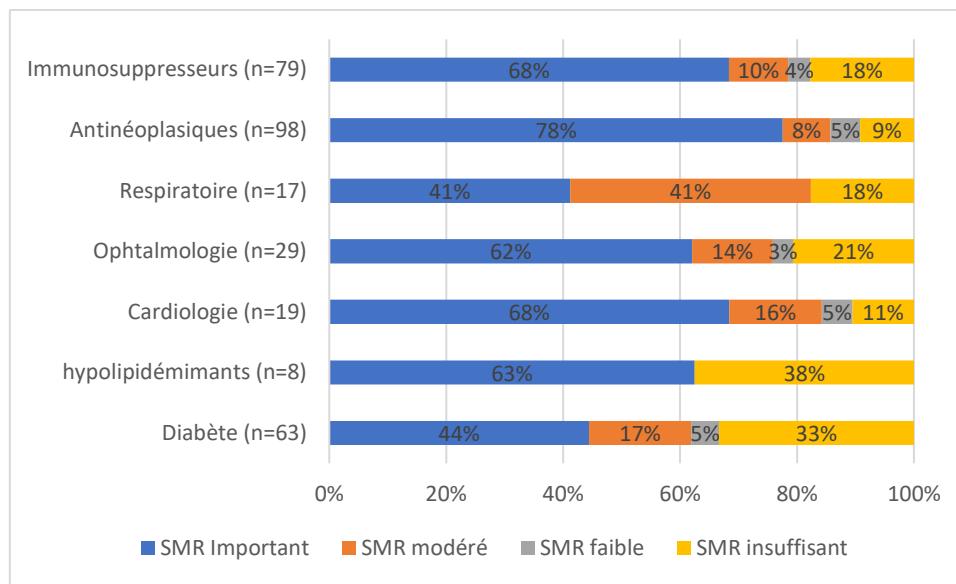


Figure 4 : Répartition des niveaux de SMR par classes thérapeutiques entre 2011 et 2016

On observe que la répartition et la proportion des SMR obtenus par classe est différente par rapport à la répartition globale. Les SMR importants restent toujours majoritaires suivis par les SMR insuffisants mais selon les classes, la proportion de SMR importants peut varier de 41% à 78%. C'est le cas pour le respiratoire où sur 17 indications seulement 41% ont obtenu un SMR important et 18% un SMRI. A l'opposé si l'on se penche sur les antinéoplasiques, sur les 98 indications 78% ont obtenu un SMR important et seulement 9% un SMR insuffisant.

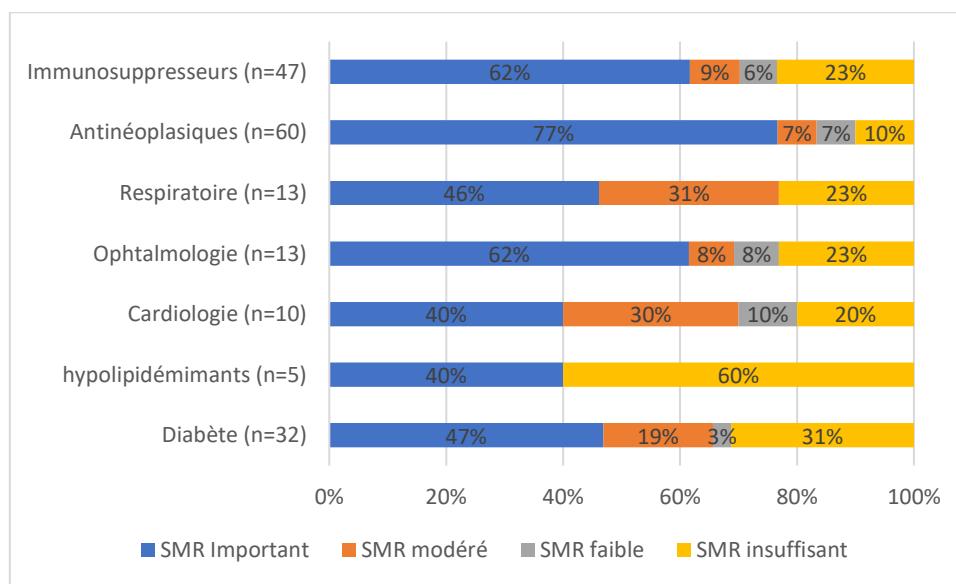


Figure 5 : Niveau de SMR en inscription par classe de 2011 à 2016

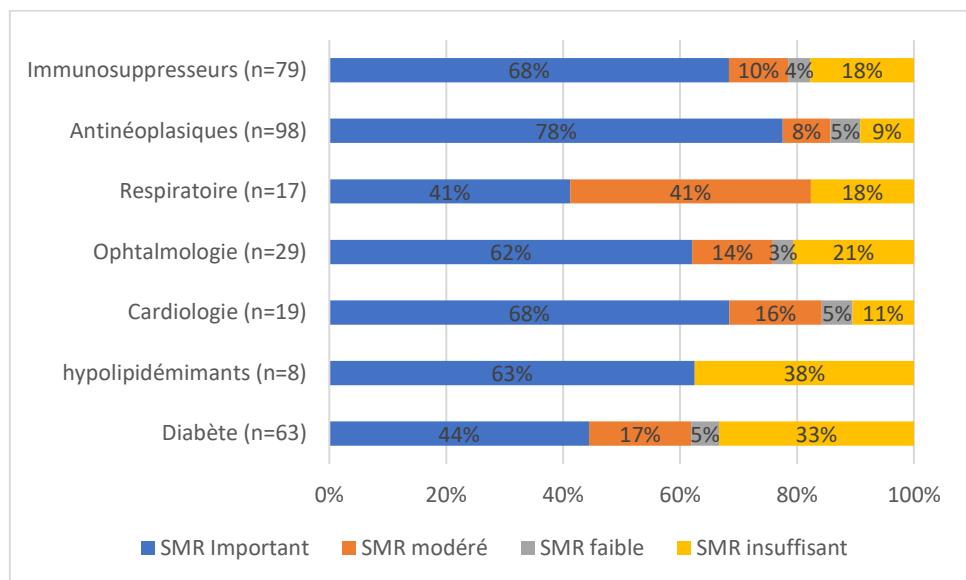


Figure 6 : Niveau de SMR en EIT par classe de 2011 à 2016

Les ordres de grandeur dans la répartition entre les inscriptions et les extensions d'indication sont assez similaires.

Sur les 7 différentes aires étudiées, si l'on prend les 3 aires comportant le plus grand nombre d'indications en inscription et en EIT, c'est-à-dire les antinéoplasiques, les immunosuppresseurs et les antidiabétiques, on observe que l'obtention de SMR importants suit la tendance générale avec un taux de SMR importants supérieur délivrés en EIT pour les immunosuppresseurs et les antinéoplasiques. Idem pour le taux de SMR insuffisants, dans 2 cas ils sont supérieurs dans les inscriptions et dans un cas (diabète) il est légèrement inférieur.

Certaines aires thérapeutiques ne comportent que très peu d'inscriptions d'EIT. De la même manière qu'avec l'analyse générale, même si une tendance semble montrer une évaluation plus favorable des EIT, le petit nombre d'indications inscrites en EIT ne permet pas de conclure avec certitude à une évaluation plus favorable ou non en EIT. Au-delà de la distinction inscriptions/extension d'indication, la Figure 4 nous montre une certaine hétérogénéité dans l'obtention des niveaux de SMR entre les classes.

Rétrospective de la HAS

La Commission de la Transparence a conduit une étude rétrospective (18) entre 2010 et 2015 sur la totalité des avis rendus concernant les inscriptions et extensions d'indications en procédures complètes. Six aires thérapeutiques ont été prédéfinies, les médicaments de l'oncologie, cardiovasculaires, diabétologie, antibiotiques systémiques, immunologie et vaccins. (Méthodologie en annexe 1).

Au total 294 indications sont traitées pour 207 médicaments. La répartition des SMR a été étudiée selon les aires thérapeutiques. Les résultats sont les suivants. En dernière colonne du diagramme sont représentées les données du rapport Polton. Ce rapport sera évoqué plus en détail dans la partie 3

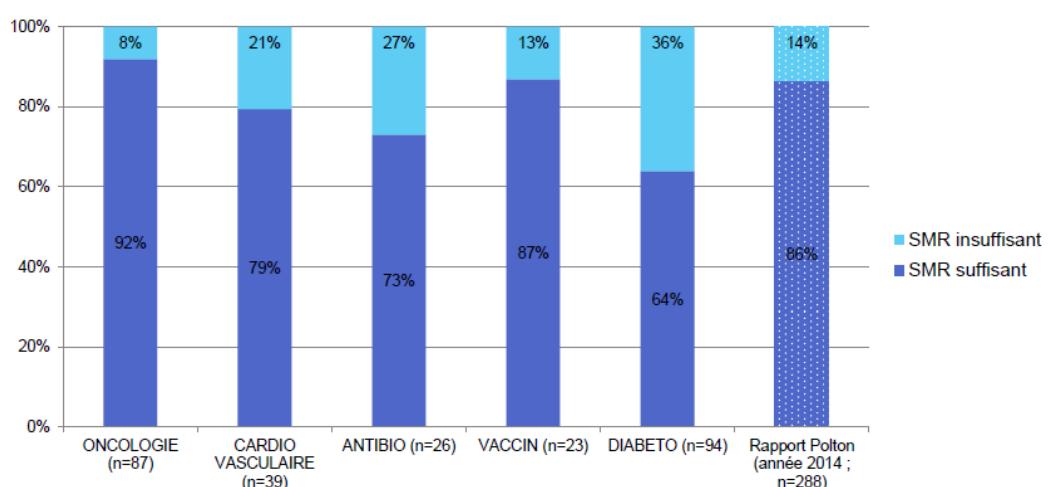


Figure 7 : Répartition des SMR selon les aires thérapeutiques (HAS 2010-2015)

La répartition n'apparaît pas homogène entre les aires thérapeutiques sélectionnées où les SMR Insuffisant peuvent aller de 8% à 36%, il est à noter que les 8% de SMR insuffisants dans le cas de l'oncologie n'ont pas conduit à un non remboursement du médicament mais à un non remboursement de l'indication.

L'analyse réalisée par la HAS rejoint et appuie l'analyse faite plus haut. Elle montre une répartition hétérogène dans le niveau de SMR entre les différentes aires thérapeutiques.

2.2. ASMR

2.2.1. Evolution globale des ASMR

Sur le même principe que le travail réalisé pour les SMR, une analyse des ASMR a été faite également à partir de la base Prismaccess entre 2011 et 2016

Les diagrammes suivants représentent l'évolution dans l'attribution des ASMR entre 2011 et 2016 pour les inscriptions et extensions d'indication. Cinq cent quarante ASMR sont concernées au total, 348 en inscription et 192 en extension d'indication.

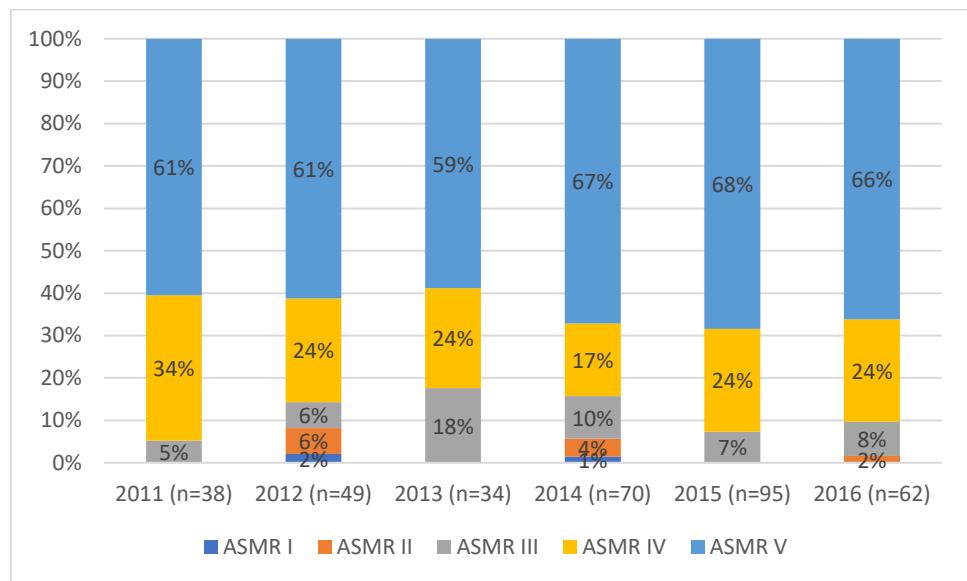


Figure 8 : Evolution des niveaux d'ASMR en pourcentage d'indications évaluées en inscriptions entre 2011 et 2016

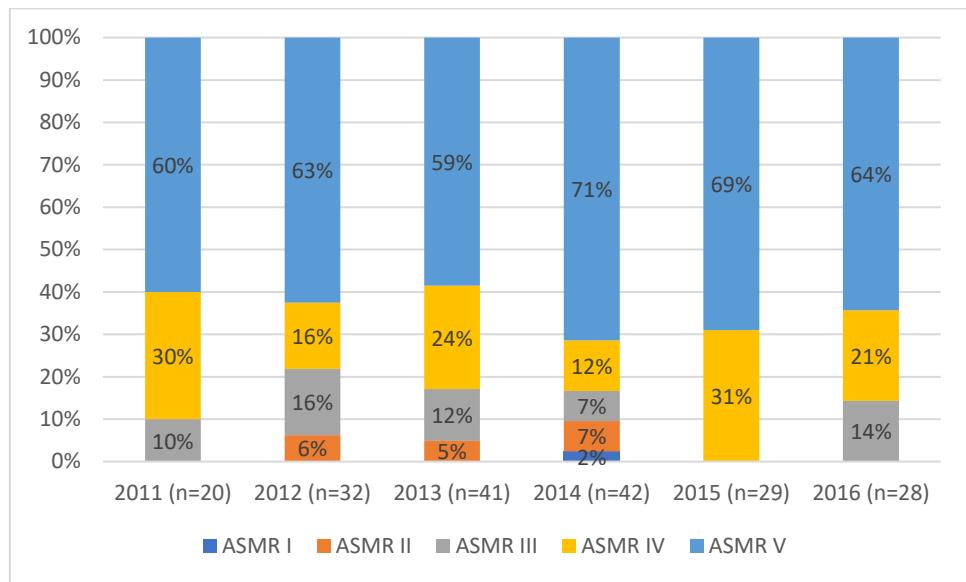


Figure 9 : Evolution des niveaux d'ASMR en pourcentage d'indications évaluées en extension d'indication entre 2011 et 2016

L'évolution de la répartition des ASMR est également homogène sur les 6 dernières années. On observe une majorité d'ASMR V suivis par les ASMR IV puis les ASMR I à III en grande minorité. On observe des tendances similaires dans la répartition des ASMR entre les inscriptions et les extensions d'indications.

2.2.2. Evolution par classe

a) Analyse

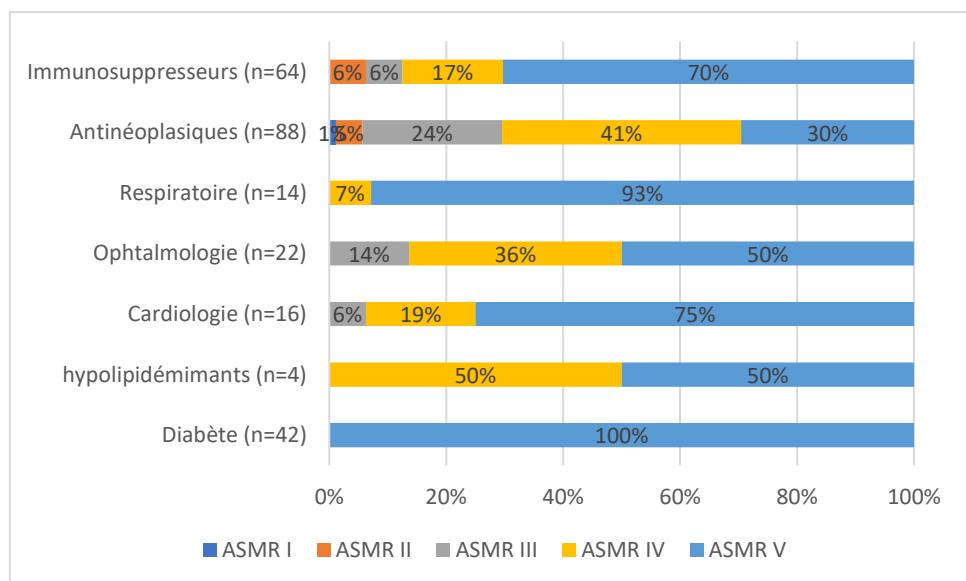


Figure 10 : Répartition du niveau d'ASMR par classe ATC en inscription et extension d'indication

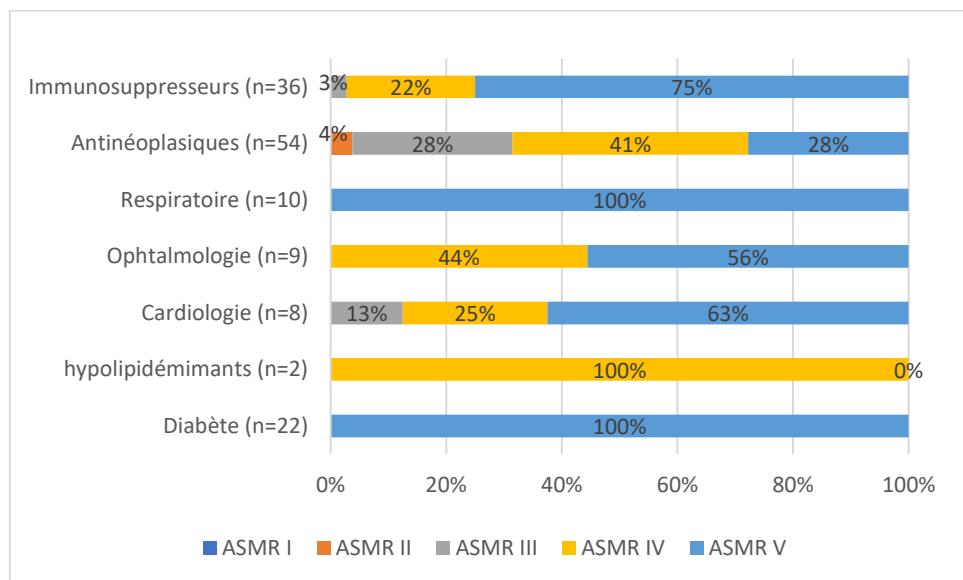


Figure 11 : Répartition du niveau d'ASMR par classe ATC en inscription

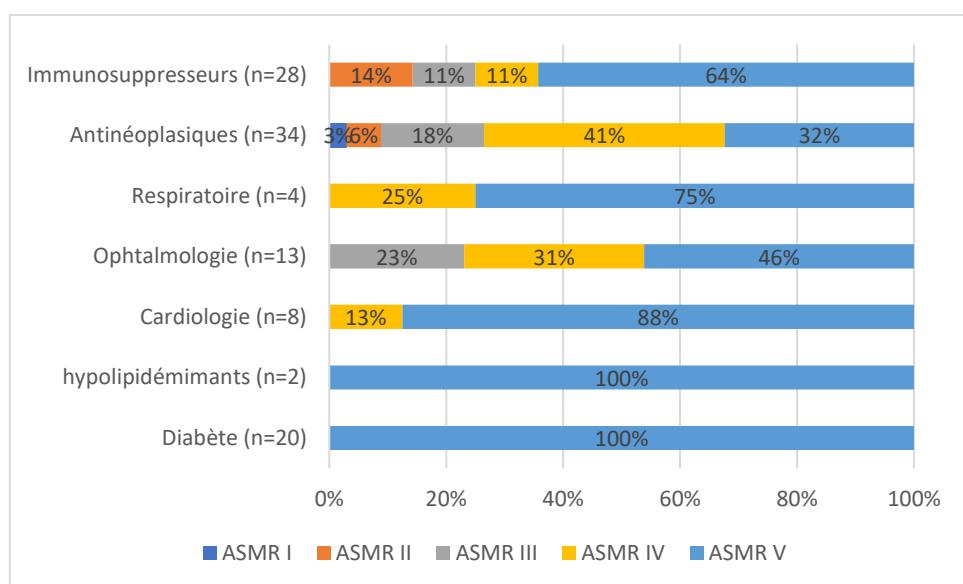


Figure 12 : Répartition du niveau d'ASMR par classe ATC en extension d'indication

Comme pour les SMR, la distribution des ASMR obtenues par classe n'est pas homogène entre les différentes aires thérapeutiques par rapport à la répartition globale. Les ASMR V restent toujours majoritaires mais selon les classes, si l'on se concentre à nouveau sur les 3 classes avec le plus d'ASMR (antinéoplasiques, immuno-supresseurs et diabète), la proportion d'ASMR V peut varier de 28% à 100%. De la même manière les ASMR I à III sur ces 3 classes vont de 0% à 27%. On remarque que les classes obtenant les meilleures ASMR sont aussi celles ayant les meilleures SMR.

Il est par contre difficile ici de conclure sur une meilleure notation des ASMR en inscription ou en extension d'indication entre autres dû au faible nombre d'indications par classe. Il y a également un écart de besoin médical et d'innovation entre les classes.

b) Analyse HAS

De la même manière que pour les SMR, la HAS a réalisé également une analyse de la répartition des ASMR dans 4 aires thérapeutiques : l'oncologie, le domaine cardio-vasculaire, les vaccins et la virologie. Au total 175 ASMR ont été comptabilisées. (18)

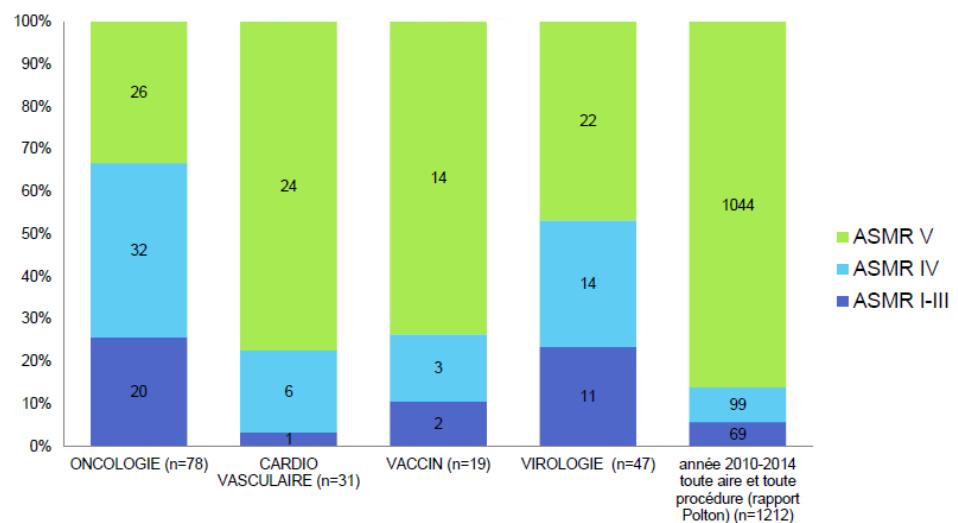


Figure 13 Répartition des ASMR obtenues selon les aires thérapeutiques (2010- 2015 HAS)

Les tendances de ce diagramme rejoignent celles précédemment illustrées et confirment la grande hétérogénéité des ASMR au sein des différentes aires thérapeutiques. Les indications en oncologie ont presque 70% d'ASMR I à IV alors que les indications en cardiologie sont à 75% en ASMR V.

2.3. Relation SMR ASMR

Sur la base des ASMR, une analyse descriptive a été réalisée visant à établir l'existence d'un lien entre les niveaux de SMR et d'ASMR attribués. Sur les 555 SMR délivrées entre 2011 et 2016, 68 ont obtenu un ASMR I à III, 126 un niveau d'ASMR IV et 361 un niveau d'ASMR V.

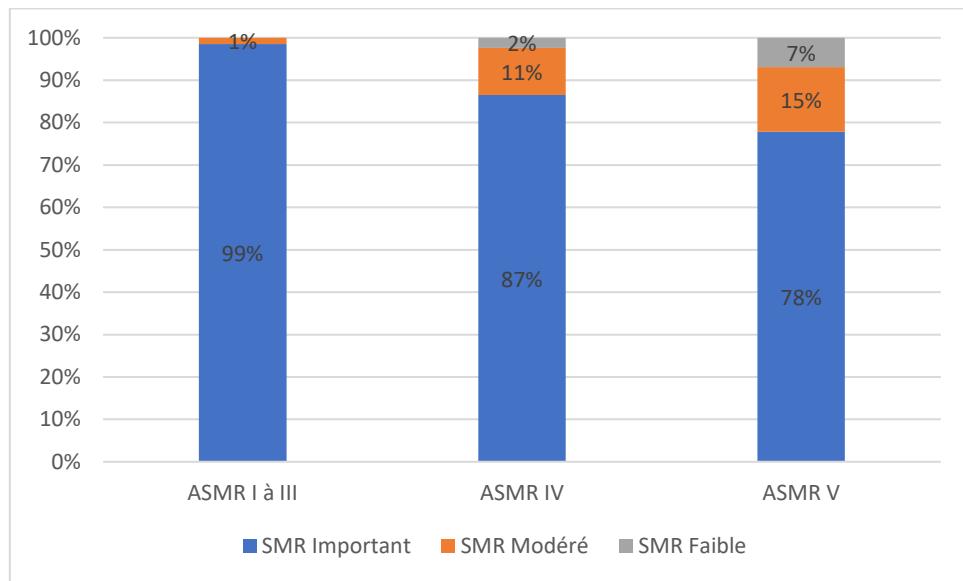


Figure 14 : Répartition du SMR en fonction de l'ASMR

Le niveau de ASMR semble lié au niveau de SMR attribué. Sur 68 avis avec une ASMR I à III, 67 ont obtenu un SMR important, (un produit en 2011 a obtenu une ASMR III avec un SMR modéré). Inversement sur la même période, sur les 28 SMR faibles, 25 ont obtenu une ASMR V. Il semble donc y avoir une corrélation entre le fait que l'ASMR I à III soit lié à un SMR important et que le SMR faible soit lié à un ASMR V.

Nous avons observé le niveau de concordance entre les ASMR demandées par les industriels et les ASMR réellement obtenues. L'ASMR demandée n'était pas disponible dans chaque cas. Ce tableau a été réalisé sur un échantillon de 437 ASMR sur la période 2011-2016 ce qui correspond à un peu plus de 75% des ASMR totaux sur cette période.

Tableau 4 ratio de correspondance entre les ASMR demandées et obtenues entre 2011 et 2016

		ASMR <u>Obtenue</u>						% réussite	
		I	II	III	IV	V	Insuffisant		
ASMR demandée	I	15	1	4	1	6	1	2	7%
	II	85		12	26	35	10	2	14%
	III	102			18	45	30	9	18%
	IV	147				27	105	15	18%
	V	78				2	60	16	77%
	TOTAL	427	1	16	45	115	206	44	27%

En moyenne dans seulement 27% des cas l'ASMR demandée a été octroyée et elle descend à 15% pour les ASMR I à III. Ces résultats semblent montrer un décalage entre les attentes des industriels et l'évaluation par la Commission.

2.4. Bilan et tendances sur l'évolution des SMR et ASMR sur les 5 dernières années.

Les conclusions suivantes se baseront sur les analyses précédentes réalisées à partir d'une extraction de la base de données Prismaccess ainsi que sur les données présentées par la HAS lors de rencontres externes.

2.4.1. Toutes aires thérapeutiques confondues

Si l'on observe l'évolution des SMR et ASMR toutes indications confondues on peut voir une certaine régularité entre 2011 et 2016. Les SMR importants dominent largement avec un taux de 63% à 77% et les ASMR V sont également prépondérants avec un taux entre 59% et 69% entre 2011 et 2016.

Pour les SMR, on remarque que les extensions d'indication sont globalement mieux notées que les inscriptions. Une hypothèse pourrait être que le fait d'avoir des données de tolérance déjà disponibles dans l'indication préalablement évaluée par la CT, si ces données présentent un profil de tolérance favorable, permettrait d'aboutir à une conclusion d'évaluation plus favorable de la CT. Le contenu d'une demande d'EIT peut être amélioré par l'expérience de la primo inscription du produit, sous réserve que les nouvelles indications présentent des similarités.

De manière générale on observe une grande différence entre l'ASMR demandée et celle obtenue qui est dans la majorité des cas inférieure à celle demandée. Cela semble montrer un certain décalage entre les attentes des industriels et les conclusions de l'évaluation de la CT. Un des éléments pouvant réduire cette différence serait l'amélioration de la critériologie pouvant ainsi renforcer la prédictibilité de l'évaluation et ainsi soutenir un meilleur alignement de l'industriel dans ses demandes. Des propositions dans l'évolution de ces critères seront présentées dans la partie suivante.

Un lien entre le SMR et l'ASMR a également pu être mis en évidence, montrant que les ASMR I à III sont globalement associées à un SMR important et les ASMR V à des SMR faibles. Ce constat rejoue celui du rapport Polton qui établit que le SMR à tendance à recouper l'ASMR. Nous développerons ce point dans la partie suivante.

La présidence de la HAS a été assurée par Jean-Luc Harousseau entre janvier 2011 et mars 2016. Le poste a ensuite été repris par Agnes Buzin jusqu'en mai 2017. Le bilan de l'année 2016 et les tendances ne semblent *a priori* pas avoir été impactées de manière générale par ce changement en 2016. Ces quelques mois de changement de gouvernance de la HAS ne permettent cependant pas d'avoir le recul nécessaire pour observer une évolution.

2.4.2. Focus par classe

En faisant un focus sur 7 aires thérapeutiques on remarque que la répartition des SMR et ASMR n'est pas homogène.

Selon les classes, la proportion de SMR importants peut varier de 41% à 78%. L'écart est encore plus flagrant dans la répartition des ASMR. Lors d'inscriptions, certaines aires thérapeutiques ne comptabilisent que des ASMR V (diabète) alors que dans d'autres classes comme les antinéoplasiques on observe plus de 70% d'ASMR I à IV dont 30% de I à III. Une analyse par aire thérapeutique de l'évolution des SMR et ASMR attribués semble donc plus pertinente qu'une analyse globale.

Les analyses portées par la Commission de la Transparence vont également dans ce sens et montrent bien une répartition très hétérogène des ASMR entre les domaines étudiés. Cette hétérogénéité pourrait être expliquée par différents facteurs. Les produits pourraient être valorisés de manière différente en fonction de l'aire thérapeutique (ex : le niveau méthodologique pouvant être attendu dans les maladies rares par exemple pourrait ne pas être le même que dans une pathologie où l'on peut recruter de larges cohortes) ou alors les écarts de besoin médical et d'innovation entre les classes pourraient expliquer cette hétérogénéité. Si l'on prend par exemple l'hépatite C et l'hypertension artérielle, les marges de progrès par rapport à l'arsenal thérapeutique existant sont très différentes. Au-delà de l'ASMR ces analyses sont peut-être une photo de l'innovation incrémentale selon les classes.

Le faible nombre d'avis pour certaines classes rend les résultats difficilement interprétables. Nous avons cependant choisi de restreindre l'analyse aux six dernières années car les problématiques ont changé et les innovations se sont multipliées. Une évaluation il y a 10 ans serait sans doute évaluée différemment aujourd'hui et aurait un niveau de SMR et d'ASMR différents.

On remarque que les attentes des laboratoires et les évaluations de la HAS ne se rejoignent que dans 27% des cas. Suite à ces observations, nous allons nous pencher plus en détails sur ces critères qui conditionnent l'évaluation du médicament de manière critique. En se basant ensuite sur différents rapports publiés et en s'appuyant sur les analyses précédentes

nous allons voir quels changements ont déjà été opérés et quelles évolutions ont déjà été proposées. Avec ces données nous verrons alors quelles améliorations et propositions peuvent être faites afin que l'évaluation du médicament soit plus lisible et plus prédictible afin que les demandes des industriels rejoignent davantage les conclusions de la HAS.

3. Réflexions sur la pertinence des critères et leurs évolutions possibles

3.1. Ce qui fonctionne et ce qui ne fonctionne pas dans l'évaluation du médicament telle que nous la connaissons actuellement

3.1.1. Le SMR

Lorsque l'on regarde les critères du SMR on s'aperçoit que certains sont déjà évalués lors de l'AMM comme l'efficacité ou la tolérance, on est donc face à une double évaluation.

Le SMR se revendique critère absolu, en pratique il est tout de même à caractère comparatif et a donc tendance à recouper l'ASMR, ce qui est source de confusion et aboutit à un système difficilement lisible. Cela conduit à fixer un taux de remboursement en fonction d'un jugement non plus absolu mais relatif, c'est-à-dire que le remboursement sera évalué non pas en fonction de la quantité d'effet absolue du médicament mais en fonction de sa quantité d'effet et de sa valeur ajoutée par rapport aux autres traitements utilisés sur la même ligne thérapeutique. Ce point est discutable du point de vue de la logique de prise en charge.

Une analyse a été réalisé par la HAS (19) pour évaluer l'importance de chaque critère dans l'obtention du SMR.

Tableau 5 : poids des critères sur l'évaluation d'après le rapport Polton (19)

Critères	Impact sur le SMR
Quantité d'effet	Importance prépondérante
Place dans la stratégie thérapeutique	Très discriminant (absence dans 80% des SMR insuffisants)
Gravité de la maladie	Rôle secondaire
Visée du médicament (curative, préventive, symptomatique)	Peu déterminant 56% des traitements symptomatiques (ou traitement d'appoint, palliatif, antalgique) sont classés avec un SMR important et 78% dans SMR insuffisant
Intérêt de santé publique	Critère peu discriminant. Il est d'ailleurs absent ou non défini dans 85% des cas

Selon la HAS en prenant toutes les demandes confondues, environ 80% des SMR attribués sont importants. L'évaluation d'un médicament selon un critère où 80% des médicaments obtiennent la même évaluation peut laisser penser que ce critère n'est peut-être pas suffisamment discriminant dans l'évaluation du médicament. Il est important de noter tout de même que lorsque l'on se concentre sur les inscriptions d'après l'analyse réalisée en Analyse de l'évolution des SMR et ASMR entre 2011 et 2016 2 on observe que le taux moyen d'ASMR importants sur les 6 dernières années est de 65%.

a) Analyse de 2 avis ANORO vs ULTIBRO

ANORO (Laboratoire GSK) et ULTIBRO (Laboratoire Novartis) sont 2 médicaments inhalateurs indiqués en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes atteints de broncho-pneumopathie Chronique obstructive (BPCO). Le tableau suivant compare les éléments importants pour l'évaluation de ces médicaments d'après leur avis de la Commission de la Transparence (20) (21)

Tableau 6 : Tableau comparatif des avis de la Commission pour ANORO et ULTIBRO

ANORO (avis CT du 07 septembre 2016)	ULTIBRO (avis CT du 7 mai 2014)
Composition : un Agoniste Beta à longue durée d'action (LABA) l'umeclidinium et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action le vilanterol (LAMA)	Composition : un Agoniste Beta à longue durée d'action le glycopyrronium (LABA) et un antagoniste muscarinique à longue durée d'action l'indacaterol (LAMA)
Posologie : une prise par jour	Posologie : une prise par jour
Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Supériorité versus placebo démontrée de manière significative - Supériorité versus un des composants démontrée de manière significative mais non pertinente cliniquement - Non infériorité versus l'association libre démontrée 	Efficacité : <ul style="list-style-type: none"> - Supériorité versus placebo démontrée de manière significative - Supériorité versus un des composants démontrée de manière significative mais non pertinente cliniquement - Non infériorité versus l'association libre démontrée
Pas d'ISP attendu	Pas d'ISP attendu
Place dans la stratégie thérapeutique : ULTIBRO BREEZHALER, association fixe	Place dans la stratégie thérapeutique : ANORO est un médicament de seconde

d'indacatérol et de glycopyrronium, doit être réservé aux patients atteints de BPCO modérée à très sévère dont les symptômes sont déjà contrôlés par l'association d'indacatérol et de glycopyrronium administrés séparément.	intention chez les patients atteints de BPCO de stade modéré à sévère en cas de réponse insuffisante à un bronchodilatateur de longue durée d'action utilisé en monothérapie.
Population cible : entre 530 000 et 560 000 patients	Population cible : entre 115 000 et 130 000
SMR octroyé avant audition : Faible (22) SMR octroyé après audition : Modéré (23) ASMR : V	SMR octroyé avant audition : Modéré (24) SMR octroyé après audition : Important (25) ASMR : V

Si l'on se base sur les critères qui définissent le SMR, ces 2 produits sont à priori équivalents ou presque. Ils ont la même indication. Ils font partie de la même classe thérapeutique, ont démontré la même efficacité et tolérance. Toutefois la place dans la stratégie thérapeutique des deux produits est différente et peut notamment s'expliquer par le fait que les produits de l'association libre soient disponibles sur le marché français pour un médicament mais pas pour l'autre. Cette différence de positionnement dans la stratégie thérapeutique a pour conséquence une différence de population cible entre les deux produits. Ces 2 médicaments ont ainsi été notés de manières différentes par la Commission avec un SMR Important pour ULTIBRO et un SMR modéré pour ANORO (obtenu après audition car lors de l'évaluation initiale le SMR était faible) (22). D'après les avis le seul élément qui semble différer pour l'attribution du SMR est le positionnement dans la stratégie thérapeutique dont la conséquence est la taille de la population cible. Or ce critère n'est pas censé être très impactant dans l'attribution du SMR. Et le fait que cette différence justifie initialement un écart de 2 grades au niveau du SMR peut amener à se poser des questions quant au poids des critères dans l'attribution du SMR. Il faut cependant noter qu'en Novembre 2017 ULTIBRO a été réévalué et a obtenu un SMR modéré (aligné sur celui de ANORO). (26)

En conclusion sur cette partie, le SMR semble être un critère doublon avec l'AMM et l'ASMR sur de nombreux points et semble s'appuyer sur des notions qui ne devraient normalement pas être évaluées dans ce cadre pour l'obtention du SMR. Nous le verrons dans la partie suivante, une refonte du SMR et de l'ASMR sous un nouveau critère unique pourrait être une solution envisageable pour éviter la double évaluation de certains critères.

3.1.2. L'ASMR

Dans la partie 2, nous avons vu une grande hétérogénéité dans les ASMR attribuées aux médicaments. Cela semble être le reflet soit d'une évaluation qui serait différente en fonction de la classe thérapeutique soit d'un écart de besoin médical et d'innovation entre les classes ou les deux. Nous allons étudier ce point plus en détail en sélectionnant certains critères spécifiques en fonction des différentes aires thérapeutiques. Le besoin médical et la transposabilité et la population cible sont notamment retenus. En effet ce sont des critères qui selon l'aire thérapeutique semblent avoir un impact différent sur l'évaluation

a) Le besoin médical

Le besoin médical correspond à l'existence ou non d'une couverture médicale pour une population de patients données. On considère qu'un besoin médical n'est pas couvert lorsqu'il n'existe pas de traitement pour une population de patient (soit dû à un échec des traitements existant soit dû au manque de traitement dans ce domaine).

Nous avons relevé les avis de la Commission de la Transparence parus entre 2014 et 2016 concernant 3 domaines thérapeutiques pour les inscriptions et extensions d'indications dans l'immunologie la cardiologie et la cancérologie. Au total 79 avis sont concernés, 43 en immunologie, 7 en cardiologie et 29 en cancérologie. (Liste en Annexes). Le critère pris en compte dans les graphiques suivants est la couverture du besoin médical.

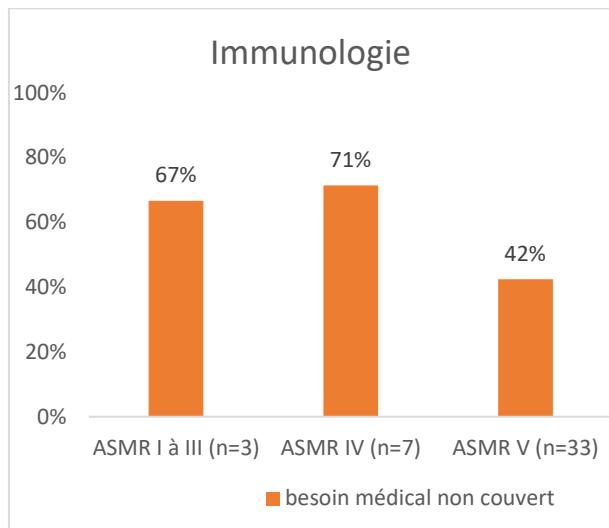


Figure 15 : Besoin médical non couvert en fonction de l'ASMR en Immunologie (inscription, extensions d'indication 2014-2016)

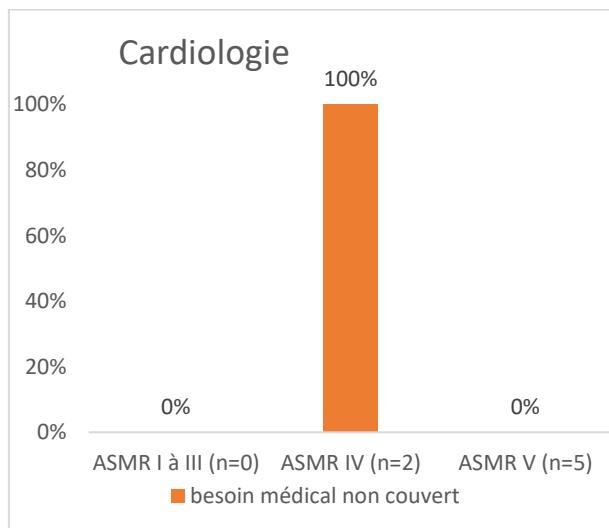


Figure 16 : Besoin médical non couvert en fonction de l'ASMR en cardiologie (inscription, extensions d'indication 2014-2016)

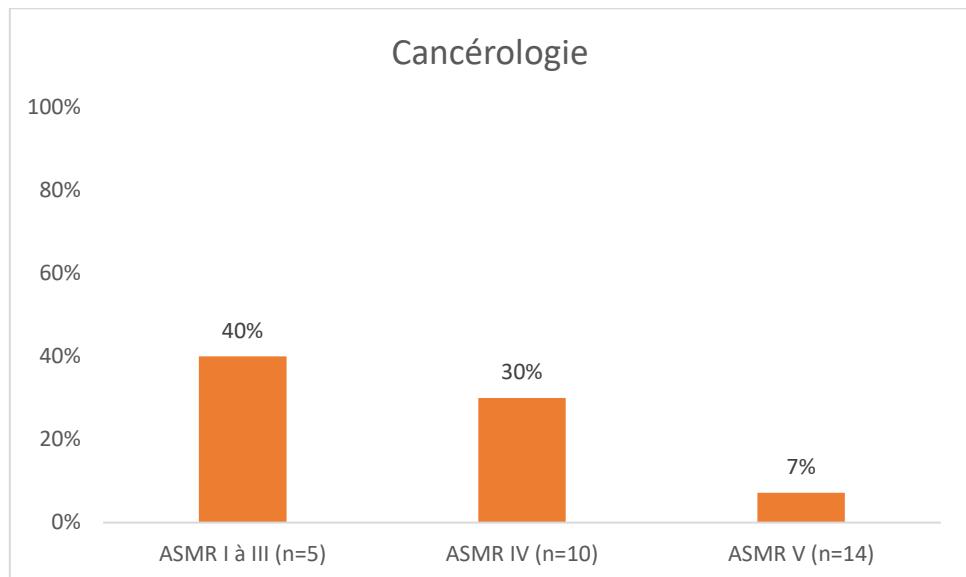


Figure 17 : Besoin médical non couvert en fonction de l'ASMR en cancérologie (inscription, extensions d'indication 2014-2016)

On remarque que pour l'immunologie le besoin médical non couvert ne semble pas spécifiquement lié au niveau d'ASMR. Les ASMR I à IV ont un taux de besoin médical non couvert plus important que les ASMR V mais cela ne se confirme pas entre les ASMR I à III et IV. Le besoin médical non couvert ne semble a priori pas un des facteurs majeurs discriminant les ASMR dans le domaine de l'immunologie.

Concernant la cardiologie il est à noter qu'aucun médicament ne s'est vu attribuer d'ASMR I à III sur la période considérée. On observe cependant que les deux ASMR IV obtenues représentaient un besoin médical non couvert et que dans les 5 ASMR V obtenues le besoin médical était couvert ou partiellement couvert. Dans ce domaine, la couverture du besoin médical semble revêtir un caractère pris en compte de manière plus importante. Le nombre d'ASMR ne permet cependant pas de tirer de conclusions. Comme nous l'avons vu précédemment, le fait qu'aucun ASMR I à II n'ait été attribuée dans ce domaine peut être dû à plusieurs raisons. La cardiologie étant un domaine où le besoin est déjà en grande partie couvert il est donc plus difficile d'apporter un nouveau produit avec une vraie valeur ajoutée dans ce domaine. Une seconde hypothèse pourrait être que l'évaluation sur cette aire thérapeutique se fasse plus stricte du fait également de la bonne couverture en termes de besoin thérapeutique. Cette couverture permet également d'expliquer le faible nombre d'inscriptions sur les 3 dernières années, les laboratoires préférant s'orienter vers des

domaines où il existe un vrai besoin médical. C'est le cas pour l'immunologie et la cancérologie par exemple.

En cancérologie cette tendance semble se confirmer de manière plus flagrante. Quarante pour cent des avis ayant un ASMR I à III ciblent un besoin médical non couvert alors que ce n'est le cas que dans 7% des avis pour les ASMR V.

b) La transposabilité

En restant sur ces 3 domaines (immunologie, oncologie et cardiologie) et à partir des mêmes avis (cf Annexes) nous considérons cette fois-ci la prise en compte ou non de la transposabilité dans les avis. La transposabilité correspond au fait que la population ciblée lors des études menées soit la même que la population ciblée ensuite par les indications de ce médicament. Elle répond à la question « Est-ce que les résultats des études sont généralisables (transposables) à la population réelle qui prendra ce traitement ? »

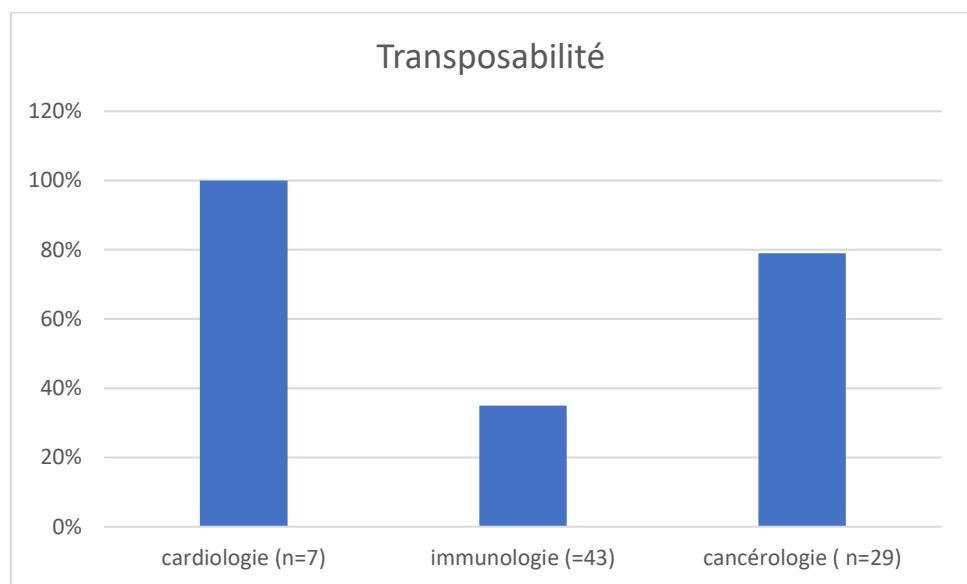


Figure 18 : prise en compte de la transposabilité (inscription et extension d'indication 2014-2016)

On remarque que dans 100% des avis (7 avis) en cardiologie la transposabilité est évoquée dans l'avis. Alors que dans le domaine de l'immunologie elle est évoquée dans seulement 35% des cas. Face à ces résultats différentes hypothèses peuvent être émises. On peut considérer qu'elle a plus de poids sur la décision finale en cardiologie ou alors qu'elle est n'est juste pas citée de manière systématique. On peut cependant comprendre qu'elle ne soit pas jugée de la même manière concernant des maladies rares touchant très peu de personnes et dont le recrutement pour les essais est difficile par rapport à d'autres maladies plus courantes.

Cette analyse réalisée sur 2 aires thérapeutiques mérirait d'être élargie à d'autres aires afin d'étoffer la puissance statistique des résultats et pouvoir comparer les critères selon les aires pour conclure plus largement

c) La population cible

Une analyse mettant en relation la population cible et le niveau d'ASMR a été réalisée à partir d'une extraction de la base de données Prismaccess sur les primo-inscriptions entre janvier 2016 et aout 2017 (Annexes 2). Au total 99 indications ont été inscrites, 20 ont obtenu un SMR insuffisant. Sur les 79 restantes la répartition entre le nombre de patients concernés et le niveau d'ASMR est présentée dans le graphique suivant.

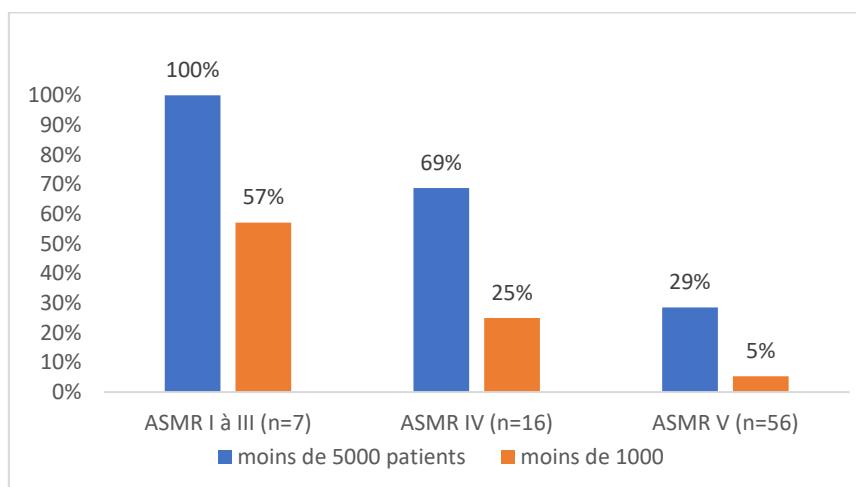


Figure 19 : population cible concernée en fonction de l'ASMR

D'après ce graphique on remarque que mieux l'ASMR est notée, plus la population cible est faible. 100% des ASMR I à III ont une population cible inférieure à 5000 patients alors que pour les ASMR V seulement 29% ont une population cible inférieure à 5000 personnes. La tendance se poursuit lorsqu'on réduit le champ et que l'on passe à une population cible de 1000 personnes. 57% des ASMR I à III sont concernées par ce champ contre 5% pour les ASMR V.

Nous avons vu dans le cas de ULTIBRO et ANORO que la population cible pouvait faire varier le SMR. Nous l'observons de manière plus flagrante avec l'ASMR sur 79 indications. La population cible et l'ASMR semblent liées.

Dans la doctrine de la HAS la population cible n'est normalement pas prise en compte dans la détermination du d'ASMR. On observe cependant l'inverse, elle semble être un critère pris en compte pour l'attribution de l'ASMR V censée caractériser l'absence de progrès résultant de l'utilisation du médicament dans l'indication visée. La place de la population cible dans l'évaluation nécessiterait peut-être d'être clarifiée.

d) L'ASMR V

L'ASMR V peut être attribuée pour différentes raisons. Cela peut être due à une absence de progrès ou alors une absence de démonstration d'un progrès du fait du manque de données comparatives. Le tableau suivant présente 3 produits ayant obtenu une ASMR V pour 3 raisons différentes.

Tableau 7 : motifs d'ASMR V pour INCRUSE, LEMTRADA et TAGRISSO

INCRUSE (Bromure d'umeclidinium) Bronchodilatateur indiqué dans la BPCO. (27)	SMR : important ASMR : V	« INCRUSE 55 µg, poudre pour inhalation, n'apporte pas du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée d'action dans le traitement symptomatique continu de la BPCO »
LEMTRADA (Alemtuzumab) immunosupresseur utilisé dans la sclérose en plaque (28)	SMR : modéré ASMR : V	« En l'absence de donnée comparative versus un traitement actif dans les formes sévères de SEP-RR, LEMTRADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la sclérose en plaques. »

TAGRISSO inhibiteur de la TK indiqué dans le cancer bronchique non à petites cellules (29)	SMR : important ASMR : V	Prenant en compte les seules données disponibles non comparatives ne permettant pas de quantifier l'apport « thérapeutique de TAGRISSO et dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus la chimiothérapie, la Commission considère que TAGRISSO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents »
---	--------------------------------	---

Ces exemples le montrent bien. Tous les trois ont obtenu des ASMR V. Dans le cas de INCRUSE l'ASMR V est due à une absence de progrès. Dans le cas de LEMTRADA l'ASMR V est due à une absence de données comparatives et dans le cas de TAGRISSO, l'ASMR V est due à une absence de données en attendant des résultats de données comparatives. On peut donc potentiellement se trouver avec un médicament apportant une vraie valeur ajoutée mais avec une ASMR V faute de données. Un nouveau système d'évaluation pour ce type de médicament pourrait être intéressant. Nous évoquerons plus loin le remboursement provisoire pour les médicaments présumés innovants.

Observation : depuis 3 ans on observe un nombre élevé d'auditions (une cinquantaine). Dans plus de la moitié des cas ces auditions concernent des demandes d'inscription (54%) (18) et dans 46 cas sur 52 la demande concerne le SMR et ou l'ASMR. Cela montre un certain décalage entre la vision HAS et la vision industrie de ces critères d'évaluation et la nécessité de refonder ces critères de manière claire pour éviter des interprétations qui pourraient être erronées (à noter que dans 60% des cas la CT maintient son avis)

Ce décalage se voit nettement dans le tableau 2 qui met en lien les ASMR demandées et obtenues. Dans plus de 75% des cas l'ASMR obtenue est moins bien notée que celle demandée. Le manque de clarté dans les attentes de la Commission semble se retrouver à travers ce tableau. Cela peut aussi se traduire par un manque de prédictibilité dans la méthode d'attribution de l'ASMR.

Suite à ces analyses, on remarque que selon le domaine thérapeutique, la Commission ne semble pas attribuer le même poids à certains critères ou ne semble pas les rédiger de manière systématique. Ces points amènent à se poser des questions concernant la lisibilité des avis et la prédictibilité de l'évaluation. Des améliorations ont toutefois été faites dans la lisibilité des avis en 2016. Une Analyse avec plus de recul serait donc intéressante.

Il est important de noter que les problématiques auxquelles sont confrontées la HAS vont être différentes en fonction de l'aire thérapeutique selon la gravité de la pathologie, sa vitesse de progression, la rareté de la maladie. La demande de prédictibilité dans les avis est légitime mais il semble difficile d'évaluer de la même manière 2 médicaments avec des impacts et enjeux très différents.

3.1.3. Autres points

Le CEPS rencontre parfois des difficultés dans l'utilisation des avis de la CT pour la négociation des prix, ainsi que dans l'utilisation des avis de la CEESP d'où ce besoin de lisibilité d'autant plus important.

Le nombre de produits avec indications et des SMR / ASMR multiples augmente. (19)

Il y a souvent besoin d'une réévaluation de groupes de médicaments, le système actuel ne permettant pas la réévaluation par classe.

3.1.4. Les forces de notre système

Le processus d'évaluation par le SMR et l'ASMR fonctionne depuis plus de 15 ans et remplit son rôle, il est bien maîtrisé par les acteurs, la Commission de la Transparence est reconnue pour son expertise.

Ce système est adaptable à tous les médicaments (orphelins, biosimilaires, génériques...) et à toutes les procédures.

La HAS remplit son rôle d'organisme de *health technology assessment (HTA)* comme d'autres agences et instances de même nature dans d'autres systèmes de santé ;

De manière générale, ce processus d'évaluation permet une bonne accessibilité de la population française aux médicaments nouveaux dès lors qu'ils présentent une réelle valeur ajoutée pour les patients.

Après avoir fait un état des lieux des limites des outils d'évaluations du médicament, nous allons nous pencher désormais sur les évolutions possibles de ces critères, quelles évolutions ont déjà été proposées, quels changements ont déjà été effectués

3.2. Quelles évolutions possibles

3.2.1. Historique des évolutions

On observe depuis maintenant quelques années la publication de rapports évoquant la nécessité de faire évoluer le concept de SMR et d'AMSR. Il semble que cette démarche ait été déclenchée par le cumul de scandales tels que le Thalidomide, le Médiator ou encore la Dépakine plus récemment.

a) Rapport de la mission commune d'information du Sénat

Dès 2011 un rapport de la mission commune d'information du Sénat proposait la création d'un NPT (Niveau de Progrès Thérapeutique) en remplacement de l'AMSR et la suppression du SMR. (30)

b) Rapport DAHAN

En 2013 l'IGAS a publié un rapport établi par Muriel DAHAN (31). Ce rapport avait pour objectif de faire évoluer l'évaluation du médicament vers une exigence d'approche comparative, fondée sur des critères solides compréhensibles facilement mis en œuvre et reproductibles. La prédictibilité des avis de CT était également une demande forte des industriels. La HAS a construit une réponse sous la forme d'un nouvel indicateur unique remplaçant le SMR et l'AMSR : l'ITR Index Thérapeutique Relatif. Cet ITR serait à 5 niveaux allant de -1 à 3 répartis de la façon suivante :

Tableau 8 : Rapport DAHAN 2013

ITR		Remboursement	Prix
-1	Inferieur au comparateur pertinent Comparateur non pertinent Inferieur au comparateur pertinent Comparateur non pertinent Méthodologie inacceptable Absence de preuve	Aucun	Sans objet
0	Non infériorité vis-à-vis du comparateur pertinent	Taux de remboursement unique	Article R 163-5
1	Amélioration minime Amélioration des conditions d'utilisation avec impact sur la prise en charge des patients et non infériorité vs comparateur	Taux de remboursement unique	Fixation selon accord cadre
2	Amélioration modérée	Taux de remboursement unique	Fixation selon accord cadre
>/=3	Amélioration majeure	Taux de remboursement unique	Fixation selon accord cadre

Le processus d'inscription selon l'ITR se déroulerait de la manière suivante :

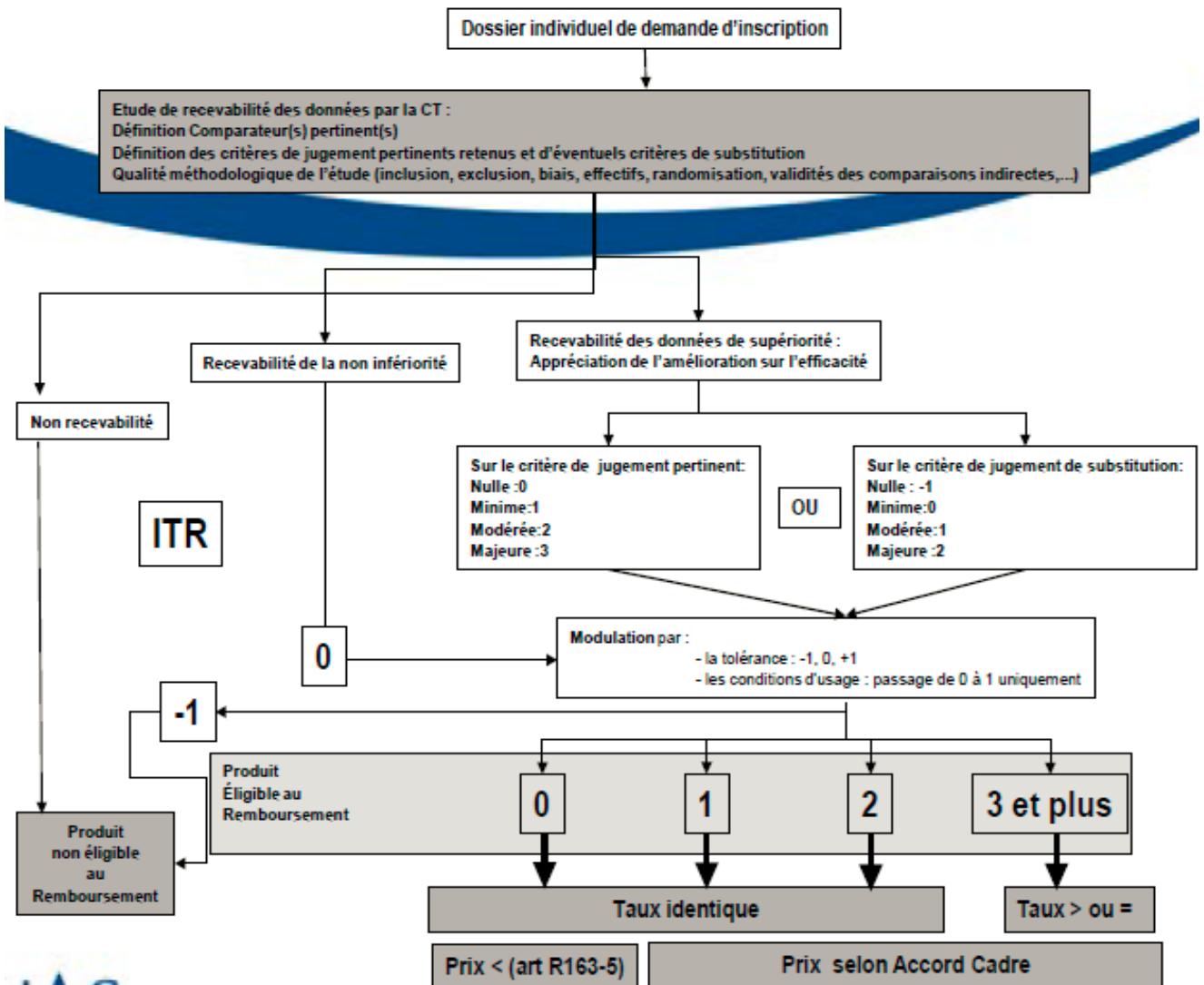


Figure 20 processus d'évaluation selon l'ITR

Les limites

Ce nouveau système bien qu'intéressant, présente cependant un certain nombre de limites. Tel qu'il était proposé l'ITR ne pouvait s'appliquer à toutes les situations soumises à la CT. A titre d'exemple nous pouvons citer les médicaments orphelins pour lesquels il n'y a pas de comparateur possible ou les médicaments anticancéreux arrivant en nième ligne dans la stratégie thérapeutique. . De plus la démarche proposée même si elle donnait une meilleure lisibilité et améliorait l'équité de traitement des produits, elle manquait de souplesse et laissait peu de place aux débats et aux nuances. La pertinence du comparateur pesait lourd dans la recevabilité de l'ITR alors que c'est la chose la plus difficile à évaluer. Enfin certaines notions ont été oubliées comme entre autres la qualité de vie, la population cible, les utilisations hors AMM.

Malgré les limites de l'ITR, ce nouveau critère a servi de base sur laquelle travailler pour ensuite continuer à travailler sur la création d'un indicateur unique.

c) **Rapport Polton**

Deux ans après, en 2015, la HAS a publié un rapport à la demande de la ministre de la Santé Marisol Touraine, sous la présidence de Dominique Polton. (19)

Quatre objectifs ont été fixés :

- 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 ;
- Evaluer 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.

Différentes propositions, pistes de réflexion et scénarios d'évolutions possibles sont proposés pour répondre à ces difficultés et aux enjeux actuels et futurs.

Trois scénarios sont proposés représentant une évolution plus ou moins marquée par rapport au système actuel. Au sein de ces scénarios, il est proposé de remplacer le SMR et/ou l'ASMR (selon le scénario) par un nouvel indicateur : Différents noms pour cet indicateur ont été proposés. La VTR, la Valeur Thérapeutique Relative semble être celui retenu. Ce nouveau critère est une évolution de l'ASMR actuel avec des critères explicités s'inspirant de l'ITR présenté en 2013 mais selon une démarche qui va moins loin. A la différence de l'ITR, la VTR ne serait pas séquentielle et donc moins rigide. Elle serait basée sur la qualité de la démonstration, la quantité d'effet sur le critère principal et la pertinence clinique, le besoin, la tolérance et la qualité de vie.

La valeur thérapeutique relative

La VTR selon la HAS aurait les caractéristiques suivantes :

- Une VTR répartie en **5 groupes** : La VTR majeure (ASMR I), La VTR Importante (ASMR II et III), La VTR mineure (plus ou moins équivalent à l'ASMR IV), pas d'amélioration (à peu près ASMR V) et VTR Défavorable qui ne donne pas accès au remboursement

-Un taux de remboursement :

- Soit différencié et basé sur le taux du comparateur
- Soit binaire (oui/non)
- Temporaire pour certains produits (produits innovants avec peu de données)

Scénarios 1 : simplification et clarification des critères avec maintien de deux indicateurs

Des critères simplifiés et clarifiés pour le SMR :

- Efficacité et tolérance du produit
- Couverture du besoin
- Gravité de la maladie
- Impact de santé publique (mais critère moins important)

L'ASMR devient la Valeur thérapeutique relative (VTR)

- 4 niveaux au lieu de 5 (VTR majeure, importante mineure, pas d'amélioration)
- Des critères explicités selon une démarche qui va moins loin que l'ITR mais qui s'en inspire :
 - La quantité d'effet par rapport au comparateur : efficacité, tolérance,
 - La pertinence clinique de ces effets,
 - La qualité de la démonstration (critères de jugement, utilisation d'un comparateur pertinent dans les essais),

- Les avantages non cliniques (praticabilité), qu'il convient d'expliciter plus précisément,
- La couverture du besoin.
- Une utilisation en première inscription et en réévaluation (par classe ou par indication).

Scénario 2 : évolution vers un taux de remboursement unique et un critère d'évaluation unique

- Un indicateur unique : le VTR
- 4 niveaux : VTR majeur, importante, mineure, équivalente (pas d'amélioration) + VTR conduisant à un avis de non remboursement,
- Evolution vers un taux unique de remboursement
- Une transition en deux étapes :
 - Deux taux existants : 30 et 65 % en réévaluant les médicaments à SMR faible (30 % ou déremboursement)
 - Fusion des deux taux en un seul taux autour des 60 %

Scénario 3 : un critère d'évaluation unique avec taux différenciés

- Un critère d'évaluation unique : le VTR
- Deux solutions pour le taux de remboursement :
 - Le taux du nouveau médicament est le même que celui de son comparateur
 - Le taux en fonction de critères externes (par grande classe de médicament, par gravité de la pathologie) et différencier le taux de remboursement selon le caractère habituel de gravité.

Faisabilité :

Deux scénarios retiennent la VTR comme critère unique : la VTR avec un taux de remboursement unique et la VTR avec un maintien des taux différenciés. Dans ces 2 cas cela nécessiterait des modifications législatives importantes. Dans le premier scénario proposant une simplification et une clarification des critères avec un maintien des 2 indicateurs, la mise en place serait plus simple. A court terme, c'est d'ailleurs sur ce scénario que semble se pencher la HAS car des améliorations dans la lisibilité des ASMR ont déjà été mis en place et cet objectif est poursuivi pour 2017/2018 avec une potentielle réforme des critères.

3.2.2. Evolution du rapport Polton

Suite à ce rapport Polton, le rapport de Gilbert Barbier et Yves Daudigny (12) sur la politique du médicament a été publié en 2016. Les idées retenues semblent être la mise en place d'une VTR unique dont la HAS explicitera la relation entre la VTR et l'évaluation du médicament. Ce rapport se penche plus particulièrement sur la question du taux de remboursement. Le lien entre l'efficacité du médicament et son taux de remboursement n'est pas facile à appréhender par la population et crée l'illusion que l'on est mieux soigné par un médicament mieux remboursé. Cette image est renforcée par les assurances complémentaires qui ont tendance à dé-rembourser les médicaments qui ne sont plus pris en charge par l'assurance de base. C'est pourquoi la simplification des taux multiples de remboursements par un taux unique semble être la proposition retenue (excepté le taux de remboursement à 100% pour les ALD). Une révision de la Liste ALD est proposée en même temps que cette restructuration. Du fait de ces ALD les taux réels de prise en charge sont donc très supérieurs aux taux affichés. Le tableau ci-dessous extrait du rapport Polton le montre :

Tableau 9 : taux moyen observé selon le taux théorique de remboursement (19)

Taux Théorique	Taux observé	Montant en M€ pour le Régime Général	% des dépenses prises en charge à 100%
			15%
15%	38%	287	27%
30%	40%	508	15%
65%	81%	11065	46%

On constate que le taux réel de prise en charge pour les taux de 15% et 30% est quasi similaire aux alentours de 40%. On remarque que 27% des médicaments jugés comme ayant un SMR faible sont remboursés à 100%. Un remboursement différencié selon l'indication serait envisageable. Mais cette solution se heurte à la réalité du terrain et la difficulté d'encadrer les prescriptions afin que ce ne soit pas systématiquement le taux de prise en charge le plus élevé qui soit indiqué par les prescripteurs.

Dans ce rapport la valeur du taux n'est pas précisée de manière exacte mais selon Y.Daubigny, elle ne saurait être inférieure à 50%. Si l'on regarde la prise en charge à l'étranger elle se fait majoritairement sur un taux unique.

Lors de la journée API et CCS du 30 mars 2017 (18), La CT a évoqué la réforme sur les critères d'évaluation. La CT défend la VTR à 5 niveaux (majeure, importante, mineure, équivalente et VTR conduisant à un avis de non remboursement) qui serait déterminée par rapport à un comparateur et dont les taux de remboursement seraient soit binaires (oui/non), soit différenciés en intégrant le taux actuellement appliqué aux comparateurs et la notion de besoin médical. Ce scénario semble se rapprocher du scénario 3 du rapport Polton. Autre fait de plus en plus courant, la CT observe pour certains médicaments des AMM obtenues à partir de phases II avec des données en attente ou données « non matures ». Pour ces produits un remboursement temporaire pourrait être proposé sur une période définie par la Commission. Cette période permettrait de collecter les données manquantes pour compléter le développement qui reste partiel lors de l'évaluation.

Ce remboursement temporaire concerterait des produits sélectionnés par la Commission de la Transparence sur la base de conditions d'entrée strictes, *a priori* :

- Maladie grave, population unique,
- Besoin médical non couvert (absence d'alternative),
- Données cliniques incomplètes et / ou efficacité mal démontrée, mais effet observé susceptible de représenter un intérêt clinique,
- Données permettant de lever les incertitudes accessibles à moyen terme (≤ 5 ans),
- Coût élevé du traitement par patient et par année.
- Le remboursement serait octroyé pour une durée limitée définie par la HAS, non renouvelable. Si au bout de cette période les données nécessaires à la réévaluation n'étaient pas collectées, le remboursement devrait automatiquement être interrompu.

Ce système de « période probatoire » existe déjà dans certains pays en Allemagne par exemple le médicament est commercialisé dès l'AMM puis réévalué au bout de un an. En Finlande les médicaments sont remboursés à un taux inférieur les deux premières années. Ce système permet de voir l'efficience du produit chez les patients en vie réelle.

Le nouveau schéma en inscription proposé serait le suivant :

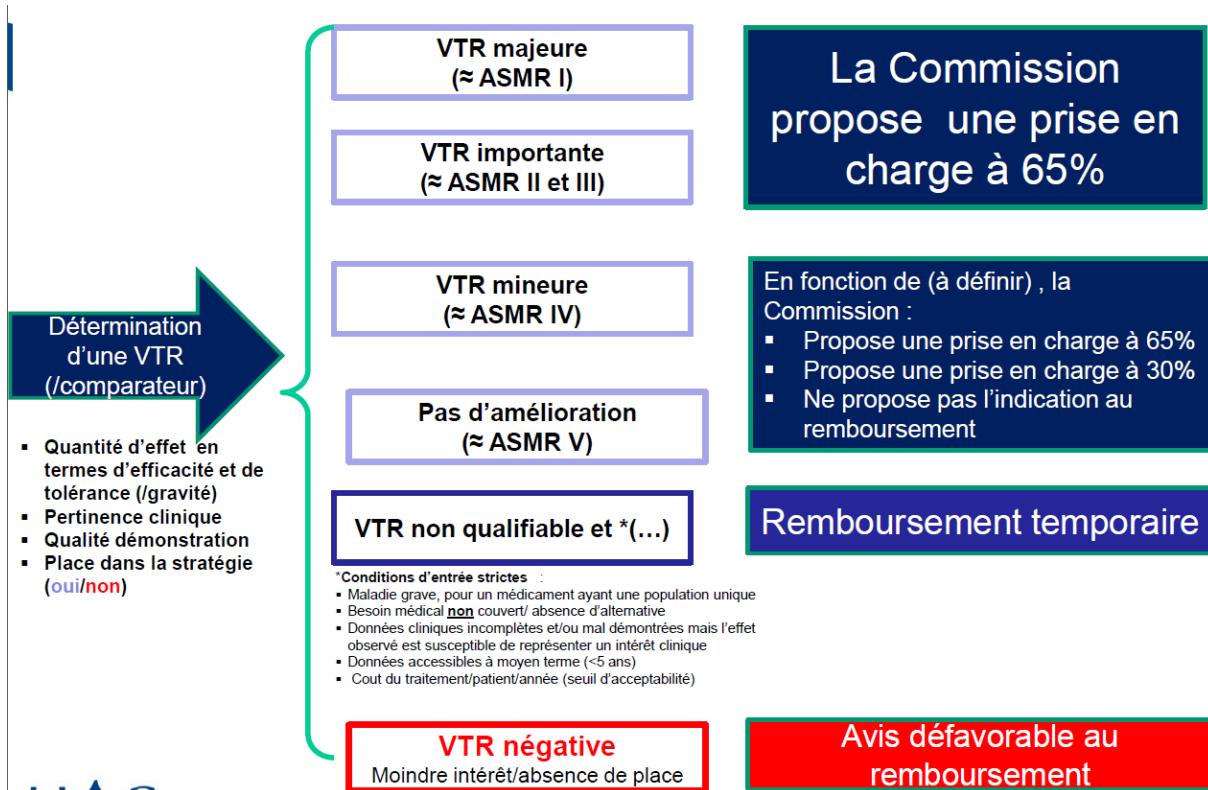


Figure 21 : Schéma du processus d'évaluation des médicaments pour la VTR selon la HAS

Suite au rapport Polton de 2015, La HAS avait pour objectif à plus court terme d'améliorer la lisibilité des avis dans le libellé des ASMR, le comparateur et l'ISP. L'objectif 2017 est d'améliorer la prédictibilité des décisions via la publication d'une doctrine.

a) L'ISP

Anciennement appelé Intérêt de santé publique, l'ISP garde son acronyme mais se nomme désormais (depuis 2016) l'impact sur la santé publique.

Une des propositions de la CT concernant ce critère serait de le sortir du SMR pour en faire un critère à part entière. Les raisons justifiant ce choix sont présentées ci-dessous.

Parmi les critères de l'ISP on parle de poids sur la santé publique. Cette notion recouvre 2 critères : l'effectif de la population concernée et la gravité. Au regard de ce critère les maladies orphelines ne pouvaient donc pas avoir d'ISP. La gravité de la maladie est déjà un critère du SMR, cela veut dire qu'elle est donc évaluée deux fois.

Parmi les critères restants de l'ISP on trouvait l'impact du médicament sur la morbidité et la mortalité. Le SMR évalue déjà le fardeau et la gravité de la maladie, la transposabilité, l'impact en termes de morbi-mortalité et sur l'organisation des soins, ce sont des aspects collectifs. A l'opposé, les autres critères du SMR revêtent plutôt un caractère individuel (gravité de l'affection, efficacité, caractère du médicament).

Autre point, l'ISP aujourd'hui est un critère comparatif et intégré dans un critère (SMR) qui n'est pas supposé être comparatif.

L'ISP est difficilement quantifiable, le concept reste flou et son utilisation en pratique n'est pas discriminante sur le SMR bien qu'il s'agisse d'une dimension d'appréciation collective importante dans l'éclairage de la décision publique.

Au vu de ces caractéristiques, la HAS propose de sortir l'ISP du SMR et d'en faire un critère à part entière. Il deviendrait ainsi un éclairage pour le ministre et ne serait pas quantifié. Dans les différentes évolutions envisagées, l'ISP pourrait devenir un critère d'accès à la liste en sus.

L'ISP doit être simplifié, standardisé et homogénéisé dans sa rédaction, les critères constitutifs de l'ISP doivent être revus et hiérarchisés afin d'améliorer la lisibilité et d'éviter les redondances.

Proposition de la HAS : (18)

Eléments « à supprimer »	Eléments « à conserver »
Les plans et priorités de santé publique	Gravité de la maladie
Le fardeau de SP (obtenue à partir de la prévalence, pas de place pour les médicaments orphelins)	Prévalence Besoins médicaux Réponse au besoin identifié Impact sur l'organisation des soins

Les critères dont tiennent compte l'ISP sont désormais rédigés de la façon suivante :

- Gravité de la pathologie
- Prévalence/incidence
- Besoin médical
- Impact sur la qualité de vie
- Impact sur l'organisation des soins

Auparavant l'ISP pouvait être faible important ou peu important, la conclusion est désormais binaire : il existe ou non un impact sur la santé publique.

b) L'ASMR

Rappel des bases de l'ASMR :

- Quantité d'effet
- Pertinence clinique de l'effet
- Qualité de la démonstration
- Choix du comparateur
- Choix du critère de jugement
- Besoin médical

De nombreuses conclusions d'ASMR portaient sur la stratégie thérapeutique, ce qui pouvait être interprété de manière différente et parfois erronée. L'ASMR dans la stratégie peut être extrapolée à tous les comparateurs. L'ASMR V pouvait être conclue pour des raisons très différentes. Par exemple il pouvait être attribué pour absence de progrès ou une absence de démonstration d'un progrès faute de données comparatives. Cela peut rendre une interprétation difficile de la valeur ajoutée.

Une étude réalisée par la HAS a relevé la manière dont étaient libellés les ASMR. « Versus un comparateur » ou « dans la stratégie thérapeutique ». Cette analyse a permis de mettre en évidence une hétérogénéité dans le libellé selon les aires thérapeutiques. En oncologie on dénombre 15% de libellés « versus le comparateur » les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

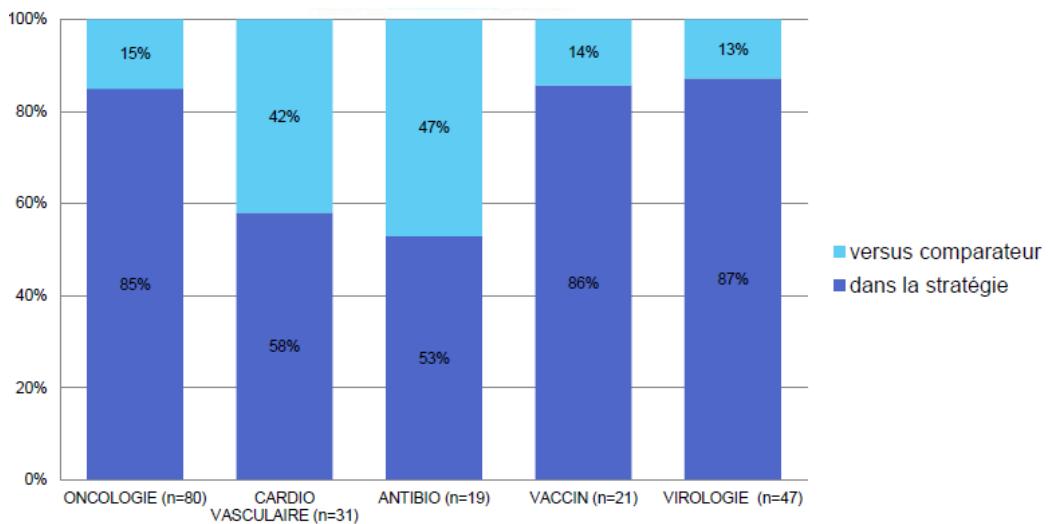


Figure 22 : descriptif des libellés d'ASMR selon les aires thérapeutiques (2010-2015, HAS)
(18)

Suite à cette observation, la Commission précise plus systématiquement dans les ASMR ce que comprend la stratégie thérapeutique afin d'être plus explicite à l'intention notamment des décideurs.

La Commission systématise et standardise désormais l'argumentaire des ASMR de la façon suivante :

- Qualité de la démonstration
- Quantité de l'effet (efficacité tolérance)
- pertinence clinique
- besoin
- qualité de vie

La définition du comparateur pertinent adoptée depuis 2013 est la suivante : ce sont « les médicaments ou tout autre thérapeutique non médicamenteuse à même visée thérapeutique pouvant être proposé au même stade de la stratégie thérapeutique et destiné à la même population à la date de l'évaluation ».

c) La population cible

Rappelons-le, la population cible est selon la HAS, « l'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription selon les données épidémiologiques disponibles le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises » (32). Elle est différente de la population rejointe qui est la population qui reçoit le traitement en pratique courante et utilisable lorsque les stratégies thérapeutiques sont stabilisées. Concernant la population cible, c'est un point important à éclaircir car cette estimation est nécessaire pour la santé publique, pour les décideurs, les régulateurs, les financeurs et également les industriels. Les sources de données sont souvent limitées, les méthodes et les visions (statiques ou prospective) sont variées, ce qui fait de la démarche d'estimation de la population un processus très hétérogène. Selon la HAS les données issues d'un registre ou du SNIIRAM qui sont les données apportant le plus de certitudes sont celle qui arrivent en dernier dans les dossiers par ordre de fréquence. On comprend aisément que cette estimation puisse être difficile notamment lorsqu'elle concerne des niches thérapeutiques où le nouveau traitement arrive en énième position, des sous populations ou lorsqu'il existe de nombreuses alternatives. Pour pallier à cela, le Leem avec l'ITMO (Instituts Thématisques Multi-Organismes) et la HAS travaillent actuellement sur la mise en place d'un référentiel commun permettant de définir des sources de données idéales pour effectuer des estimations de populations. Ce référentiel se baserait sur les ressources telles que le SNDS. L'objectif à terme est l'élaboration de bonnes pratiques et d'une méthodologie de référence dans l'estimation de la population cible.

3.3. Synthèse et propositions

Face aux différentes remarques que subissent les critères d'évaluation des médicaments, des réflexions et des propositions ont été émises depuis quelques années. Les objectifs étaient entre autres d'améliorer la compréhension, la reproductibilité et la prédictibilité des avis, donner une place plus importante à l'évaluation comparative. Les premières réponses qui en ont découlé ont été jugées comme manquant de souplesse et n'ayant pas assez de place pour le jugement. Des améliorations ont été réalisées au fil du temps jusqu'à observer l'ébauche d'un nouveau système d'évaluation de plus en plus complet et permettant de répondre à un nombre croissant de situations.

Des modifications sont déjà en cours, on le voit dans la doctrine de 2013 de la Commission de la Transparence, dans la clarification des critères de l'ASMR et de l'ISP. Le rapport DAHAN estimait qu'en 2 ans l'intégralité des médicaments pouvaient être réévaluée si nous passions sur un nouveau système d'évaluation comme cela fut le cas entre 1999 et 2000 sur plus de 4000 spécialités. Il avait d'ailleurs été évoqué à l'issue des débats au sénat sur le PLFSS 2015 le souhait de la mise en place du critère unique (ITR) qui avait donné suite à une nouvelle réflexion dont la conclusion est le rapport Polton. Malgré cette réflexion le gouvernement n'a pas souhaité inclure de dispositions spécifiques relatives à l'évaluation du médicament dans la loi relative à la modernisation de notre système de santé. Il n'y a donc à ce jour aucun texte réglementaire annonçant un calendrier de réforme de la prise en charge des produits de santé. La LFSS 2018 prendra peut-être en compte ces dispositions. Sans ces réformes, les scénarios 2 et 3 semblent difficilement réalisables car ils nécessitent des modifications législatives importantes.

3.3.1. Discussion, Piste et axes de réflexions

a) Discussion

Ces analyses réalisées et ces réflexions portées tout au long de ce travail permettent de se rendre compte de la complexité de notre système d'évaluation des médicaments.

Face à de nouveaux médicaments très onéreux, ayant des indications multiples, avec des populations cibles faibles, le schéma « classique » d'évaluation tend à disparaître. L'évaluation actuelle de nos médicaments peut générer une incompréhension entre autorité et industriels du fait de l'hétérogénéité de ces avis. Il en ressort l'impression d'un système d'évaluation à bout de souffle, qui peine à s'adapter à ces innovations.

Les autorités ont cependant rapidement su qu'une réforme était nécessaire et dès 2011 des propositions ont été régulièrement faites (rapport DAHAN 2011, Rapport POLTON 2015).

La transformation de notre système de santé, bien que nécessaire, semble très complexe. Elle doit répondre à deux problématiques à première vue diamétralement opposées. Le premier objectif de cette transformation est d'arriver à proposer un système d'évaluation plus prédictible et qui dit prédictible dit schéma d'évaluation plus rigide voire évaluation via un algorithme. Le second objectif est d'avoir une évaluation juste et objective pour chaque médicament. Chaque nouveau traitement répond à des problématiques propres à chaque maladie. Une évaluation au cas par cas est nécessaire avec l'avis d'experts. Il est inenvisageable d'évaluer de la même manière un traitement contre une maladie très fréquente où de nombreuses données sont disponibles et un traitement contre une maladie orpheline où les données sont peu nombreuses. Cela est impossible parce que les données à fournir et les résultats d'études pour la maladie orpheline ne pourront pas être aussi complets et robustes que pour la pathologie fréquente.

Toutefois, malgré ses différentes faiblesses relevées tout au long de ce travail, notre système actuel peut permettre l'évaluation de toutes les procédures, quel que soit le type de médicament (médicaments orphelins, médicaments avec indications multiples, génériques...). Ainsi, on comprend mieux les difficultés auxquelles sont confrontées les différentes autorités pour proposer un nouveau modèle d'évaluation, qui tient compte à la fois des nouveaux enjeux apportés par l'innovation thérapeutique, tout en maintenant un cadre commun à chaque médicament.

b) A court terme

A court terme, La CT semble donc se pencher sur un système se rapprochant du scénario 1 du rapport Polton dont les évolutions proposées sont réalisables selon les réglementations actuelles. Cette évolution est déjà entamée. On la voit dans le travail de la HAS dont la lisibilité des avis a été améliorée concernant l'ASMR, la présentation des comparateurs et l'impact sur la santé publique ont été clarifiés également. D'autres améliorations dans la lisibilité des avis sont prévues notamment sur le besoin médical et la population cible pour lesquelles des réflexions sont actuellement en cours. A terme l'objectif étant d'arriver progressivement à une réforme des critères.

Suite à ces réflexions les hypothèses suivantes pourraient être règlementairement possibles
Un maintien du SMR avec des critères simplifiés :

- Efficacité et tolérance du produit
- Couverture du besoin
- Gravité de la maladie
- Impact de santé publique (mais critère moins important)

L'ISP pourrait également devenir un critère à part entière et sortir du SMR. Si actuellement il est peu discriminant le travail réalisé sur la population cible et le besoin médical pour donner un impact plus important de l'ISP (une réflexion du rapport DAHAN proposait que l'ISP soit évalué par la CEESP).

L'ASMR deviendrait la Valeur thérapeutique relative (VTR)

- 4 niveaux au lieu de 5 (VTR majeure, importante, mineure, pas d'amélioration)
- Des critères explicités selon une démarche qui s'inspire de l'ASMR :
 - La quantité d'effet par rapport au comparateur : efficacité, tolérance,
 - La pertinence clinique de ces effets,
 - La qualité de la démonstration (critères de jugement, utilisation d'un comparateur pertinent dans les essais),
 - Les avantages non cliniques (praticabilité), qu'il convient d'expliciter plus précisément,
 - La couverture du besoin.

- Une utilisation en première inscription et en réévaluation (par classe)

Une part croissante de l'économie dans l'évaluation :

Concernant la dimension médico-économique une évolution probable est la prise en compte de l'impact sur les dépenses de santé. Une analyse d'impact budgétaire pourrait être demandée aux laboratoires lors de l'évaluation de la prise en charge du médicament. Elle serait réalisée par la CEESP et comme l'avis d'efficience, serait un outil d'aide à la décision pour la fixation du prix par le CEPS mais n'interviendrait pas dans la décision du remboursement ou non.

L'objectif de l'avis d'efficience devrait être plus large que la simple efficience du produit.

Une réévaluation par classes décennale

En France les médicaments inscrits en ville sont réévalués de façon systématique tous les 5 ans lors du renouvellement d'inscription. Une réévaluation par classe permettrait de revoir un ensemble de spécialité dans une même indication et permettrait une position plus pertinente du médicament dans la stratégie thérapeutique. Ce système permet de surveiller l'ensemble des médicaments remboursables mais l'impact peut être discuter. A titre d'exemple en 2016, sur plus de 750 évaluations de médicaments, près de 450 dossiers concernaient des réinscriptions et seulement 20 cas ont reçu un avis défavorable au maintien de leur remboursement (33).

Renouveler l'inscription des médicaments par classes en espaçant en passant à une réévaluation décennale permettrait de la même manière de garder une vision d'ensemble sur tous les médicaments remboursables. Au-delà de la pertinence d'évaluer les médicaments par classe, cela offrirait à la Commission plus de temps pour les autres procédures et les réévaluation non systématiques (nouvelles données...)

c) A long terme

Sur un horizon un peu plus long et si les textes règlementaires le permettent une fusion de l'ASMR et du SMR sous une unique VTR pourrait être envisagée pour se situer dans une démarche d'emblée comparative et se démarquer de l'AMM. Rappelons-le, avant 1999 l'ASMR était le critère d'admission au remboursement. Cela permettrait également de s'aligner sur la démarche des autres pays européens. Les scénarios 2 et 3 proposaient un critère d'évaluation unique (VTR) avec soit un taux de remboursement unique soit un maintien des taux différenciés.

Une proposition s'inspirant de ce scénario pourrait être la suivante :

Détermination d'une VTR selon les critères suivants

- Quantité d'effet en termes d'efficacité et de tolérance par rapport à la gravité de la maladie
- Pertinence clinique
- Qualité de la démonstration
- Place dans la stratégie thérapeutique

Une procédure de remboursement temporaire serait réservée à un certain nombre des médicaments dont le développement en encore précoce et la VTR non qualifiable, notamment dans le domaine de l'oncologie où l'obtention de données de survie globale nécessaire à l'attribution d'une VTR peut être très longue. Ce remboursement serait attribué pour une donnée limitée puis serait ensuite réévalué pour réintégrer le système classique lors de l'obtention des données nécessaires.

Suite à la réévaluation de l'ensemble des médicaments pour le passage à la VTR un taux unique de remboursement serait proposé dont le taux restant à charge n'est pas encore défini mais qui *a priori* ne devrait pas dépasser 50% pour le patient. L'existence de 3 taux de remboursement est une particularité de la France. Le taux unique de remboursement permet en même temps de répondre à la question du taux de remboursement différent par indication.

Le tout en s'appuyant et en intégrant les évolutions ayant déjà eu lieu et en observant les systèmes d'évaluation des médicaments à l'étranger.

Conclusion

Nous avons remarqué au cours des différentes analyses de ce travail qu'il semblait y avoir une certaine hétérogénéité dans l'évaluation des médicaments entre les classes et un écart entre les attentes des industriels et l'évaluation du médicament par la HAS.

Certains scandales, ou encore le nombre croissant de médicaments arrivant sur le marché avec un développement très précoce sont des problématiques très variées et récentes qui ont amené la HAS à réfléchir à de nouveaux modes d'évaluation des médicaments.

Cette évolution est en réflexion depuis déjà quelques années et a pour objectif de rendre plus prédictible l'évaluation du médicament et d'améliorer la lisibilité des avis afin d'éviter les potentielles erreurs d'interprétation que ce soit de la part du CEPS ou des industriels.

Des améliorations dans la lisibilité des avis, l'estimation de la population cible, l'ISP ont déjà été réalisées. Concernant la prédictibilité, c'est un sujet plus compliqué. Notre système actuel est adapté à toutes les situations. La mise en place d'un système plus prédictible pourrait signifier une évaluation similaire de tous les médicaments que ce soit pour l'inscription d'un générique dans une maladie fréquente ou l'inscription d'un nouveau produit dans une maladie rare. Il est donc important de veiller à ce que la qualité de l'évaluation reste optimale.

Les propositions de la HAS se confrontent cependant aux limites réglementaires actuellement en vigueur. Le passage à un critère d'évaluation unique ne serait possible que s'il est pris en compte dans la LFSS. Les changements actuellement en cours semblent donc l'amélioration et le maintien de 2 critères distincts. Il était évoqué une prise en compte possible de ces changements dans la LFSS 2018 pour une mise en place horizon 2020 mais ce point n'apparaît pas dans cette loi (34). Lors de huitième Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) de juillet 2018 des réformes structurelles ont été actées notamment sur la réforme de l'évaluation des médicaments. Ces réformes se traduiront peut être à travers le PLFSS 2019.

Bibliographie

1. **Leem.** chapitre 4 : La réglementation du médicament. www.leem.org. [En ligne]
2. **Directive 2004/27/CE, directive.** article 28. 30 octobre 2005.
3. **ANSES.** www.anses.fr. [En ligne] 03 03 2014. [Citation : 10 01 2018.]
<https://www.anses.fr/fr/content/procédures-d'autorisation-des-médicaments>.
4. **C.TRANCHE, M. GRANDE.** La HAS rôle et évaluation dans l'accès au marché des produits de santé - Master Market Access. novembre 2016.
5. **HAS.** rapport d'activité 2016. 2017; [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1070314/fr/historique-des-rapports-annuels-d-activite.
6. **LFSS.** article 47. *LOI n° 2011-1906 de financement de la sécurité sociale pour 2012.* 21 décembre 2011.
7. **CSS.** JORF n°0231 R . 161-71-1 CSS. 4 octobre 2012.
8. **GSK.** l'accès au marché des médicaments en France. *présentation interne.* 2016.
9. **CSS.** JORF n° 253 Décret no 99-915. *relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).* 27 octobre 1999. p. relatif aux médicaments remboursables et modifiant le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat).
10. **HAS.** *reglement intérieur de la HAS.* 2017. [en ligne] : https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/reglement_college_16042008.pdf
11. **IRDES.** Historique de la politique du médicament en France. mars 2017.
12. **G. BARBIER, Y.DAUDIGNY.** Rapport Sénat. N°739 sénat session ordinaire - *Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur la politique du médicament.* 2016.
13. **J. Massol, A. Puech, JP. Boissel.** Comment anticiper l'évaluation de l'intérêt de santé publique des médicaments. *ELSEVIER.* 2007, , Vol. 62, 5, pp. 417-425.
14. **CSS.** articles R. 163-2, R. 163-3 et R. 163-5. *Décret n°90-1034.* 21 Novembre 1990.
15. **Ministère des finances et des comptes publics, Ministère des affaires sociales et de la santé, Ministère de l'économie de l'industrie et du numérique.** Lettre d'orientation ministérielle. 17 aout 2016.
16. **HAS.** *avis de la Commission de la Transparence, Brintellix.* 2015.

17. **Sécurité Sociale Cours des Comptes.** Chapitre VIII ; La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer. 2017.
18. **API, CCS.** Commission de la Tranparence. 30 mars 2017.
19. **D, Polton,.** *Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation du médicament.* 2015.
20. **HAS.** *Avis de la Commission de la Transparency - Inscription de la spécialité ULTIBRO BREEZHALER 85 µg/43 µg, poudre pour inhalation.* 2014.
21. —. *Avis de la Commission de la Transparency - Inscription de la spécialité ANORO 55/22 µg poudre pour inhalation.* 2016.
22. —. *Sténotypie de la Commission de la transparency sur l'inscription de la spécialité ANORO.* 2016. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/anoro_20042016_transcription.pdf
23. —. *Sténotypie de la Commission de la Transparency ANORO* . septembre 2017. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/anoro_07092016_transcription.pdf
24. —. *compte rendu de la Commission de la transparency ULTIBRO.* février 2014. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/06_cr_ct_05022014_2014-03-20_11-59-4_344.pdf
25. —. *avis de la Commission de la Transparency ULTIBRO.* 2014. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/ultibro_breezhaler_pic_ins_avis3modifiele07052014_ct13293.pdf
26. *avis de la Commission de la Transparency ULTIBRO.* **HAS.** novembre 2017. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/ultibro_breezhaler_pic_ins_avis3modifiele07052014_ct13293.pdf
27. **HAS.** *Avis de la Commission de la Transparency - Inscription de la spécialité Incruse.* janvier 2016. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14782_INCRUSE_PIS_INS_Avis2_CT14782.pdf
28. **Lemtrada, Avis de la Commission de la Transparency - Inscription de la spécialité.** LEMTRADA. *Avis de la Commission de la Transparency .* [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14394_LEMTRADA_PIC_INS_Avis3_CT14394.pdf
29. **HAS.** *Avis de la Commission de la Transparency - Inscription de la spécialité Tagrisso.* 2016. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2676714/fr/tagrisso-osimertinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase?xtmc=&xtcr=2

30. **M.T et HERMANGE.** Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur : « Médiator : évaluation et contrôle des médicaments. juin 2011.
31. *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.* **M. et DAHAN.** s.l. : IGAS, 2013.
32. **CSS.** Article R163-18. *Journal officiel décret N°2015-1865.* 30 décembre 2015.
33. **HAS.** *rappor_activite_has.* 2016. [en ligne] : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1070314/fr/historique-des-rapports-annuels-d-activite
34. *LOI n° 2017-1836 de financement de la sécurité sociale pour 2018.* s.l. : **legifrance, 31 12 2017, Journal officiel de la république française** . <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/texte>.
35. **HAS.** *sténotypie, ANORO.* mai 2016. [en ligne] https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/anoro_25052016_transcription..pdf
36. —. **avis de la Commission de la transparence ENTRESTO.** 2017. [en ligne] https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2740901/fr/entresto

Table des Tableaux

Tableau 1 SMR et prise en charge associée	9
Tableau 2: répartition des 5 niveaux d'ASMR.....	14
Tableau 3 ratio de correspondance entre les ASMR demandées et obtenues entre 2011 et 2016	28
Tableau 4 : poids des critères sur l'évaluation d'après le rapport Polton	33
Tableau 5 : Tableau comparatif des avis de la Commission pour ANORO et ULTIBRO	34
Tableau 6 : motifs d'ASMR V pour INCRUSE, LEMTRADA et TAGRISSO	41
Tableau 7 : Rapport DAHAN 2013	45
Tableau 8 : taux moyen observé selon le taux théorique de remboursement (Polton, 2015)	50

Table des figures

Figure 1 parcours de l'évaluation du médicament (GSK, 2016).....	8
Figure 2 : Evolution des niveaux de SMR en pourcentage d'indications évaluées (Inscriptions)	18
Figure 3 : Evolution des niveaux de SMR en pourcentage d'indications évaluées (Extension d'indication)	18
Figure 4 : Répartition des niveaux de SMR par classes thérapeutiques entre 2011 et 2016 .	20
Figure 5 : Niveau de SMR en inscription par classe de 2011 à 2016	20
Figure 6 : Niveau de SMR en EIT par classe de 2011 à 2016.....	21
Figure 7 : Répartition des SMR selon les aires thérapeutiques (HAS 2010-2015)	22
Figure 8 : Evolution des niveaux d'ASMR en pourcentage d'indications évaluées en inscriptions entre 2011 et 2016	23
Figure 9 : Evolution des niveaux d'ASMR en pourcentage d'indications évaluées en extension d'indication entre 2011 et 2016	24
Figure 10 : Répartition du niveau d'ASMR pas classe ATC en inscription et extension d'indication.....	24
Figure 11 : Répartition du niveau d'ASMR pas classe ATC en inscription	25
Figure 12 : Répartition du niveau d'ASMR pas classe ATC en extension d'indication	25
Figure 13 Répartition des ASMR obtenues selon les aires thérapeutiques (2010- 2015 HAS)	26
Figure 14 : Répartition du SMR en fonction de l'ASMR.....	27
Figure 15 : Besoin médical non couvert en fonction de l'ASMR en Immunologie (inscription, extensions d'indication 2014-2016).....	37
Figure 16 : Besoin médical non couvert en fonction de l'ASMR en cardiologie (inscription, extensions d'indication 2014-2016).....	37
Figure 17 : prise en compte de la transposabilité (inscription et extension d'indication 2014-2016)	39
Figure 18 : population cible concernée en fonction de l'ASMR	40
Figure 19	46
Figure 20 : Schéma du processus d'évaluation des médicaments pour la VTR selon la HAS .	52
Figure 21 : descriptif des libellés d'ASMR selon les aires thérapeutiques (2010-2015, HAS) (API, 2017)	55

Annexes

ANNEXE 1

Méthodologie rétrospective HAS :

Etude rétrospective à visée descriptive sur la période 2010 – 2015 inclus

Périmètre de l'étude : toutes les avis rendus en PIC pour une primo-inscription/EI (exclusion des réévaluations et RI)

Extraction des indications via EVAMED

- Recueil de données dans les avis et codage dans un fichier Excel selon une grille de codage prédéfinie

Aires thérapeutiques :

- Oncologie arrêtée à janvier 2016 (oncologie solide et oncohématologie) 87 indications
- Cardiovasculaire arrêté à mai 2016 (anti thrombotiques, hypolipidémiant, médicaments du SRA, anti arythmique diurétique...) 39 indications
- Diabétologie arrêtée à mai 2016, 94 indications
- Antibiotiques systémiques arrêté à mai 2016, 26 indications
- Immunologie arrêtée à mai 2016, 25 indications
- Vaccin actuellement en cours, 23 indications

Grille de codage

Données descriptives :

- Indication ;

- Liste de remboursement ;

- Médicament orphelin ;

- Motif de la demande ;

- Etude post-inscription ;

- Procédure d'octroi de l'AMM

- **SMR** : 5 dimensions mentionnées dans le décret R.163-3

- **ASMR** :

- **Libellé** : (stratégie ou comparateur)

- Qualité de la démonstration

- Type d'étude : comparative/non comparative

- Type de comparaison : non-infériorité/supériorité/non-infériorité puis supériorité

- Type de comparateur : placebo/actif/cohorte historique

- Qualité du comparateur critiquée dans l'avis : non/oui/oui+ (repris dans ASMR)

- Critère de jugement principal : OS/PFS/Taux de réponse

- Qualité du critère de jugement principal : non /oui/oui+ (repris dans ASMR)

-Quantité d'effet (Différence absolue d'effet observée sur le critère de jugement principal) utilisé seulement en oncologie

ANNEXE 2

Tableau population cible en fonction de l'ASMR janvier 2016 - aout 2017

Etat	Spécialité	ATC	SMR	ASMR obtenue	Nombre de patients concernés
Avis CT 19/07/2017	KANUMA 2 MG/ML	A16AB14	important	III	220 enfant et adultes
			faible	V	1 nouveau né/an
Avis CT 19/07/2017	NOCDURNA	H01BA02	insuffisant	Sans objet	-
Avis CT 19/07/2017	SOMAKIT TOC	V09IX09	important	V	5 000 examens par an
Avis CT 19/07/2017	TEKTROTYD	V09IA07	important	V	5 000 examens par an
Avis CT 19/07/2017	FIASP	A10AB05	important	V	Environ 312 000
Avis CT 05/07/2017	VENCLYXTO	L01XX52	insuffisant	Sans objet	Maximum 1 000 patients
			important	V	
			important	V	
Avis CT 05/07/2017	ESTROTEP	V09IX11	insuffisant	Sans objet	-
Avis CT 05/07/2017	NINLARO	L01XX50	important	V	2 700 à 2 900 patients
Avis CT 05/07/2017	JUNIMIN	B05XA31	important	V	non déterminée
Avis CT 05/07/2017	AFSTYLA	B02BD02	important	V	5 821
Avis CT 21/06/2017	OLUMIANT	L04AA37	important	V	30 700 patients
Avis CT 21/06/2017	ISOPEDIA	B05BB02	important	V	-
Avis CT 07/06/2017	OCALIVA	A05AA04	important	V	7 000 patients maximum
Avis CT 07/06/2017	FEMADEXIL 18,9 MG	G02BB	insuffisant	Sans objet	-
Avis CT 17/05/2017	INTUNIV	C02AC02	faible	V	20 000 patients
Avis CT	ALBUMINE	V09GB02	faible	V	4000 patients

17/05/2017	HUMAINE IODEE (SERALB 125)				
Avis CT 03/05/2017	IBRANCE	L01XE33	important	IV	8 204 nouveaux patients par an
			insuffisant	-	
Avis CT 19/04/2017	ONIVYDE 5 MG/ML	L01XX19	important	V	2400 patients
Avis CT 19/04/2017	PARSABIV	H05BX04	important	V	4000 patients
Avis CT 05/04/2017	REKOVELLE	G03GA10	important	V	87 000 tentatives /an
Avis CT 05/04/2017	PARACETAMOL NEPENTHES	N02BE01	important	V	-
Avis CT 22/03/2017	VIZAMYL	V09AX04	insuffisant	-	-
Avis CT 22/03/2017	PRALUENT	C10AX14	important	IV	200 patients
			insuffisant		
Avis CT 08/03/2017 Demande retirée	VANTOBRA 170 mg	J01GB01	insuffisant	Sans objet	-
Avis CT 22/02/2017	ACARIZAX 12 SQ-HDM	V01AA03	faible	V	160 000 patients
			faible	V	49 248 patients
Avis CT 08/02/2017	PROSTATEP 500 MBQ/ML	V09IX07	important	V	-
			important	V	
Avis CT 25/01/2017	CORTIMENT 9 MG	A07EA06	important	V	Maximum 15 000 patients
Avis CT 11/01/2017	CABOMETYX	L01XE26	important	III	3 000 à 4 200 patients/an
Avis CT 14/12/2016	MONOVER	B03AC	important	V	112 700 patients
Avis CT 14/12/2016	XYDALBA	J01XA04	important	V	Non précisée
Avis CT 14/12/2016	KOVALTRY	B02BD02	important	V	5 400 patients
Avis CT 14/12/2016	IBLIAS	B02BD02	important	V	5400 patients
Avis CT 30/11/2016 Demande retirée	UPTRAVI	B01AC27	insuffisant	-	-
Avis CT 30/11/2016	OBIZUR 500 U	B02BD14	important	V	Entre 35 et 70 patients par an
Avis CT 30/11/2016	PENTHROX 3 ML	A11CA01	modéré	V	-
Avis CT 09/11/2016	GALAFOLD	A16AX14	important	IV	225 patients

Avis CT 09/11/2016	LONSURF	L01BC59	faible insuffisant	V	6 400 à 7 800 patients par an
Avis CT 19/10/2016	ZEPATIER 50 MG/100 MG	J05AX68	important	IV	40 000 patients
Avis CT 19/10/2016	NORCHOLESTEROL IODE 7,5 À 15 MBQ/ML	V09XA01	important	V	-
Avis CT 05/10/2016	IDEVION	B02BD04	important	IV	Environ 1200 patients
Avis CT 05/10/2016	ALPROLIX	B02BD04	important	IV	Environ 1200 patients
Avis CT 05/10/2016	TALTZ	L04AC13	important	V	< 10 000/an
			insuffisant		
Avis CT 21/09/2016	TAGRISSO	L01XE35	important	V	Maximum de 1 850 patients par an
Avis CT 20/07/2016	BRIVIACT	N03AX23	important	V	58 000 patients
Avis CT 20/07/2016	HOLOCLAR 79000 à 316000 cellules/cm2	S01XA19	important insuffisant	IV	80 procédures / an
Avis CT 20/07/2016	OCTAPLASLG	B05AA	important	V	-
			important	V	
			important	V	
			important	V	
			important	V	
Avis CT 06/07/2016	LIXIANA	B01AF03	important	V	120 000 patients par an
Avis CT 06/07/2016	LIXIANA	B01AF03	important	V	Environ 800 000 patients
Avis CT 29/06/2016	WAKIX	N07XX11	modéré	IV	au maximum de 4 800 patients
Avis CT 29/06/2016	ONCASPAR 750 U/ml	L01XX24	important	V	1 070 patients par an
Avis CT 22/06/2016	TOPISCAB 5 %	P03AC04	important	IV	non précisé
Avis CT 22/06/2016	NUCALA 100 mg	L04AC06	important insuffisant	IV	Moins de 60 000
Avis CT 22/06/2016	ORKAMBI 200 mg/125 mg	R07AX30	important	IV	1 700 patients
Avis CT 08/06/2016	ODOMZO	L01XX48	important	IV	390 et 720 nouveaux patients par an maximum
Avis CT	LYXUMIA	A10BX10	insuffisant	-	-

08/06/2016					
Avis CT 25/05/2016	KYPROLIS 60 mg	L01XX45	important	IV	2 350 à 2 500 patients
Avis CT 11/05/2016	ENTRESTO	C09DX04	important	IV	Entre 16 000 et 54 000 patients
Avis CT 20/04/2016	PRALUENT	C10AX14	insuffisant	-	-
Avis CT 13/04/2016	FARYDAK	L01XX42	modéré	V	1 300 patients par an.
Audition CT 08/06/2016 Demande retirée	VANTOBRA 170 mg	J01GB01	insuffisant	-	-
Avis CT 06/04/2016	DOPAVIEW 222 MBq/mL	V09IX05	important	V	1 990 examens
Avis CT 16/03/2016	RAXONE 150 mg	N06BX13	insuffisant	-	-
Avis CT 16/03/2016	KEYTRUDA 50 mg	L01XC18	important	IV	3 208 patients
Avis CT 16/03/2016	COTELLIC 20 mg	L01XE38	important	III	1 097 patients
Avis CT 16/03/2016	STRENSIQ	A16AB13	important	II	entre 50 et 80 patients
Avis CT 16/03/2016	CRESEMBA	J02AC05	important	V	1 200 patients par an.
			important	V	< 80 patients /an
Avis CT 16/03/2016	KENGREXAL	B01AC25	faible	V	Non quantifiable
Avis CT 16/03/2016	REGIOCIT	B05ZB	important	V	-
Avis CT 02/03/2016 Demande retirée	KANUMA	A16AB14	important	IV	-
			insuffisant		
Avis CT 17/02/2016	ZALVISO 15 µg	N01AH03	important	V	500 000 patients par an
Avis CT 17/02/2016	ELOCTA	B02BD02	important	V	environ 5 400 patients
Avis CT 03/02/2016	BLINCYTO 38,5 µG	L01XC19	important	III	Entre 100 et 150 cas par an
Avis CT 03/02/2016	AMELUZ 78 mg/g	L01XD04	modéré	V	Entre 0,54 et 2,7 millions de personnes
Avis CT 03/02/2016	RESPREEZA 1000 mg	B02AB02	faible	V	Entre 600 et 1 200 patients.
Avis CT 20/01/2016	XULTOPHY	A10AE56	important	V	Max 127 000 patients.
Avis CT 20/01/2016	REZOLSTA 800 mg/150 mg	J05AR14	insuffisant	-	-

Avis CT 20/01/2016	DELTYBA 50 mg	J04AK06	important	III	45 patients par an
Avis CT 20/01/2016 Demande retirée	KOLBAM	A05AA03	faible	V	-
Avis CT 20/01/2016	INCRUSE 55 µg	R03BB07	important	V	2 400 000 patients
Avis CT 13/01/2016	OPDIVO 10 mg/ml	L01XC17	important	III	3 208 patients
Avis CT 06/01/2016	LEMTRADA 12 mg	L01XC04	modéré	V	-
			insuffisant		

ANNEXE 3

Inscription et extensions d'indication Immunologie et oncologie 2014 - 2016

CARDIOLOGIE

Aire thérapeutique	Indication (sens large)	Spécialité	SMR	ASMR obtenue	Transposition	Besoin médical
Cardiologie	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ; Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)	ADEMPAS	modéré	V	oui	couvert
Cardiologie	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ; Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)	ADEMPAS	modéré	IV	oui	non couvert
Cardiologie	Fibrillation auriculaire / Fibrillation atriale	BRINAVESS	insuffisant		non	partiel
Cardiologie	Fibrillation auriculaire / Fibrillation atriale	BRINAVESS	insuffisant		non	partiel

Cardiologie	Insuffisance cardiaque (IC)	ENTRESTO	important	IV	non	non couvert
Cardiologie	Syndrome coronaire aigu (SCA)	KENGREXAL	faible	V	non	partiel
Cardiologie	Hypertension artérielle (HTA)	KENZEN	important	V	oui	couvert
Cardiologie	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	OPSUMIT 10 mg	modéré	V	non	couvert
Cardiologie	Prévention des événements cardiovasculaires	RESITUNE	important	V	oui	couvert

IMMUNOLOGIE

Aire thérapeutique	Indication (sens large)	Spécialité	SMR	ASMR obtenue	Transp osabilité	Besoin médical
Immunologie		HUMIRA	insuffisant			
Immunologie	Arthrite goutteuse	ILARIS	important	IV	oui	non couvert
Immunologie	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)	ILARIS	important	III	oui	non couvert
Immunologie	Arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp)	ROACTEMRA 20 mg/ml	important	V	-	partiel
Immunologie	Arthrite liée à l'enthésite	HUMIRA 40 mg - 40 mg/0,8 ml	important	V	-	non couvert
Immunologie	Asthme	NUCALA 100 mg	important	IV	-	non couvert
Immunologie	Asthme	SPIRIVA RESPIMAT 2,5 µg/dose	important	V	non	partiel
Immunologie	Asthme ; Bronchopneumopathie chronique	DUORESP SPIROMAX	important	V	-	couvert

	obstructive (BPCO)					
Immunologie	Asthme ; Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	DUORESP SPIROMAX	modéré	V	-	couvert
Immunologie	Asthme ; Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	SALMESON	important	V	-	couvert
Immunologie	Asthme ; Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	SALMESON	modéré	V	-	couvert
Immunologie	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	INCRUSE 55 µg	important	V	-	couvert
Immunologie	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	INNOVAIR - FORMODUAL 100/6 µg/dose	modéré	V	-	couvert
Immunologie	Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)	STRIVERDI RESPIMAT 2,5 µg/dose	modéré	V	-	couvert
Immunologie	Déficit en alpha-1 antitrypsine	RESPREEZA 1000 mg	faible	V	-	couvert
Immunologie	Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)	OFEV	modéré	IV	non	non couvert
Immunologie	Granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA) ; Granulomatose avec polyangéite microscopique (MPA)	MABTHERA	important	IV	non	partiel
Immunologie	Hémangiomes infantiles	HEMANGIOL 3,75 mg/ml	important	III	non	partiel
Immunologie	Hyperplasie des ganglions lymphatiques ; Maladie de Castleman	SYLVANT	modéré	IV	oui	partiel

	multicentrique (MC)					
Immunologie	Immunodéficienc e ; Immunoglobuline (IgIV)	HYQVIA 100 mg/ml	important	V	non	couvert
Immunologie	Immunodéficienc e ; Immunoglobuline (IgIV)	HYQVIA 100 mg/ml	important	V	non	couvert
Immunologie	Immunodéficienc e ; Immunoglobuline (IgIV) ; Maladie de Kawasaki ; Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) ; Syndrome de Guillain Barré (SGB)	TECTASIM	important	V	-	couvert
Immunologie	Immunodéficienc e ; Immunoglobuline (IgIV) ; Maladie de Kawasaki ; Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) ; Syndrome de Guillain Barré (SGB)	TECTASIM	important	V	-	couvert
Immunologie	Immunoglobuline (IgIV)	TEGELINE	important	V	-	couvert
Immunologie	Immunoglobuline (IgIV) ; Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC)	OCTAGAM 50 MG/ML	important	V	-	couvert
Immunologie	Kéратite actinique / Kératose actinique (KA)	AMELUZ 78 mg/g	modéré	V	non	partiel
Immunologie	Maladie de Crohn ; Rectocolite hémorragique (RCH)	ENTYVIO 300 mg	important	IV	-	non couvert

Immunologie	Maladie de Crohn ; Rectocolite hémorragique (RCH)	ENTYVIO 300 mg	modéré	V	-	non couvert
Immunologie	Maladie de Crohn ; Rectocolite hémorragique (RCH)	ENTYVIO 300 mg	insuffisant			
Immunologie	Maladie de Crohn ; Rectocolite hémorragique (RCH)	ENTYVIO 300 mg	insuffisant			
Immunologie	Polyarthrite rhumatoïde (PR)	CIMZIA	insuffisant			
Immunologie	Polyarthrite rhumatoïde (PR)	ROACTEMRA	insuffisant			
Immunologie	Polyarthrite rhumatoïde (PR) ; Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)	KINERET 100 mg/0,67 ml	faible	V	-	couvert
Immunologie	Polyarthrite rhumatoïde (PR) ; Syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS)	KINERET 100 mg/0,67 ml	important	II	non	non couvert
Immunologie	Psoriasis	COSENTYX 150 mg	important	IV	-	non couvert
Immunologie	Psoriasis	COSENTYX 150 mg	insuffisant			
Immunologie	Psoriasis	HUMIRA	important	V	-	non couvert
Immunologie	Psoriasis	OTEZLA	modéré	V	-	non couvert
Immunologie	Psoriasis	STELARA	important	V	non	non couvert
Immunologie	Psoriasis	TALTZ	important	V	non	non couvert
Immunologie	Psoriasis	TALTZ	insuffisant			

Immunologie	Rhumatisme psoriasique / Arthrite psoriasique	COSENTYX 150 mg	modéré	V	-	non couvert
Immunologie	Rhumatisme psoriasique / Arthrite psoriasique	CIMZIA 200 mg	modéré	V	-	non couvert
Immunologie	Rhumatisme psoriasique / Arthrite psoriasique	ENBREL	modéré	V	-	non couvert
Immunologie	Rhumatisme psoriasique / Arthrite psoriasique	OTEZLA	faible	V	-	non couvert
Immunologie	Rhumatisme psoriasique / Arthrite psoriasique	OTEZLA	insuffisant			
Immunologie	Rhumatisme psoriasique / Arthrite psoriasique	STELARA	modéré	V	-	non couvert
Immunologie	Sclérose en plaques (SEP)	LEMTRADA 12 mg	modéré	V	non	non couvert
Immunologie	Sclérose en plaques (SEP)	LEMTRADA 12 mg	insuffisant			
Immunologie	Spondylarthrite ankylosante (SA)	COSENTYX 150 mg	important	V	-	non couvert
Immunologie	Spondylarthrite ankylosante (SA) ; Spondylarthrite axiale	CIMZIA 200 mg	important	V	non	non couvert
Immunologie	Spondylarthrite axiale	ENBREL	important	V	-	non couvert

Cancérologie

aire thérapeutique	Indication (sens large)	Spécialité	SMR	ASMR obtenue	Trans-posabilité	besoin médical

Cancérologie	Cancer du sein	TYVERB	modéré	V	non	partiellement
Cancérologie	Cancer colorectal métastatique (CCRm)	STIVARGA 40 mg	faible	V	oui	partiellement
Cancérologie	Mélanome	TAFINLAR	important	V	?	partiellement
Cancérologie	Cancer de la prostate	XOFIGO 1000 kBq/ml	important	IV	non	couvert
Cancérologie	Cancer du sein	KADCYLA	important	II	oui	couvert
Cancérologie	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	GIOTRIF	important	V	non	couvert
Cancérologie	Cancer de la thyroïde	COMETRIQ	important	IV	non	couvert
Cancérologie	Mélanome	YERVOY 5 MG/ML	modéré	V	non	partiellement
Cancérologie	Cancer du pancréas	ABRAXANE	important	IV	oui	non couvert
Cancérologie	Cancer gastrique	CYRAMZA 10 Mg/mL	modéré	V	non (partielle)	partiellement
Cancérologie	Cancer de l'ovaire	LYNPARZA	important	IV	?	non couvert
Cancérologie	Cancer de la thyroïde	NEXAVAR	important	IV	non (partielle)	partiellement
Cancérologie	Cancer de la prostate	ELIGARD	important	V	?	couvert
Cancérologie	Cancer de l'ovaire	AVASTIN 25 mg/ml	important	V	non	couvert
Cancérologie			important	V	non	couvert
Cancérologie	Cancer de la prostate	XTANDI	important	IV	oui	non couvert
Cancérologie	Cancer de la thyroïde	LENVIMA	important	IV	oui	partiellement
Cancérologie	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	ZYKADIA 150 mg (LDK378)	important	IV	oui	partiellement
Cancérologie	Cancer du	HALAVEN	importa	V	non	couvert

é	sein	0,44 mg/ml	nt			
Cancérologie			important	IV	non	couvert
Cancérologie	Mélanome	TAFINLAR	important	III	oui	non couvert
Cancérologie	Cancer colorectal métastatique (CCRm)	LONSURF	faible	V	oui	partiellement
Cancérologie	Cancer du rein	OPDIVO 10 mg/ml	important	III	oui	partiellement
Cancérologie	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	TAGRISSO	important	V	non	non couvert
Cancérologie	Cancer colorectal métastatique (CCRm)	CYRAMZA 10 MG/mL	modéré	V	?	partiellement
Cancérologie	Tumeur endocrine digestive	SANDOSTATINE	important	V	non (partielle)	couvert
Cancérologie	Mélanome	KEYTRUDA 50 mg	important	IV	?	partiellement
Cancérologie	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	OPDIVO 10 mg/ml	important	III	?	partiellement
Cancérologie	Mélanome	MEKINIST	important	III	oui	non couvert

RÉSUMÉ

L'objectif de ce travail avait pour but d'analyser les critères qui encadrent et influencent le niveau d'ASMR et de SMR et de voir leur impact et leur limite dans l'évaluation des médicaments. Les résultats de ces analyses ont été mis en lien avec les conclusions de différents rapports publiés pour réfléchir à l'évolution possible de ces critères d'évaluation.

L'analyse des SMR et ASMR a montré une hétérogénéité dans l'évaluation des médicaments entre les classes et un écart entre les attentes des industriels et l'évaluation du médicament par la HAS.

Les résultats de ces analyses et la conclusion des rapports présentés vont dans le sens d'un besoin d'évolution dans l'évaluation du médicament en France. Des améliorations dans la lisibilité des avis, l'estimation de la population cible, l'ISP ont déjà été réalisées. Mais un changement en profondeur doit être envisagé.

Notre système actuel est adapté à toutes les situations. La mise en place d'un système plus prédictible pourrait signifier une évaluation similaire de tous les médicaments avec des profils différents, il est donc important de veiller à ce que la qualité de l'évaluation reste optimale.

Les propositions de la HAS se confrontent cependant aux limites réglementaires actuellement en vigueur. Le passage à un critère d'évaluation unique ne serait possible que s'il est pris en compte dans la LFSS.

mots-clés : SMR, ASMR, évaluation du médicament, HAS

The purpose of this work was to analyze the criteria that govern and influence the level of ASMR and SMR and to see their impact and limit in the evaluation of drugs. The results of these analyzes have been linked to the conclusions of various published reports to reflect on the possible evolution of these evaluation criteria.

The analysis of the SMR and ASMR showed a heterogeneity in the evaluation of drugs between classes and a gap between the expectations of industries and the evaluation of the drug by the HAS.

The results of these analyzes and the conclusion of reports presented are in line with a need for evolution in the evaluation of the drug in France. Improvements in the readability of the opinions, the estimation of the target population, the ISP have already been achieved. However, a profound change must be considered.

Our current system is suitable for all situations. Setting up a more predictable system could mean a similar assessment of all drugs with different profiles, so it is important to ensure that the quality of the evaluation remains optimal.

The proposals of the HAS however face the current regulatory limits. The transition to a single evaluation criterion would only be possible if it is taken into account in the LFSS

keywords : SMR, ASMR, medicine assessment, HAS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **charles Veugeois**
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le 21 / 09/ 2018

**Cet engagement de non plagiat doit être signé et
joint
à tous les rapports, dossiers, mémoires.**

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532

