Qu'apporte l'évaluation de la Commission de la Transparence (HAS) aux praticiens ?

Denis Pouchain / François Gueyffier

Médecin généraliste / Cardio & pharmacologue

Membre Titulaire de la CT (1992-2007) / 2018-

De la R & D au Marché

Commission de la Transparence

- **Service Médical Rendu (SMR)**
  - **Inscription sur la liste des médicaments remboursables**
- **Amélioration du SMR (ASMR)**
  - **base de la négociation du prix (CEPS)**

Composition de la Commission

- 1 président, 2 vice-président(e)s
- 1 secrétaire générale de la CT ainsi qu'une équipe d'évaluateurs internes plein temps et (très) compétents
- 23 membres titulaires : 19 médecins (dont 3 MG et 3 méthodologistes), 2 pharmaciens + 2 représentants des associations de patients

- Pourquoi Transparence ???
- La doctrine : seulement en septembre 2018…

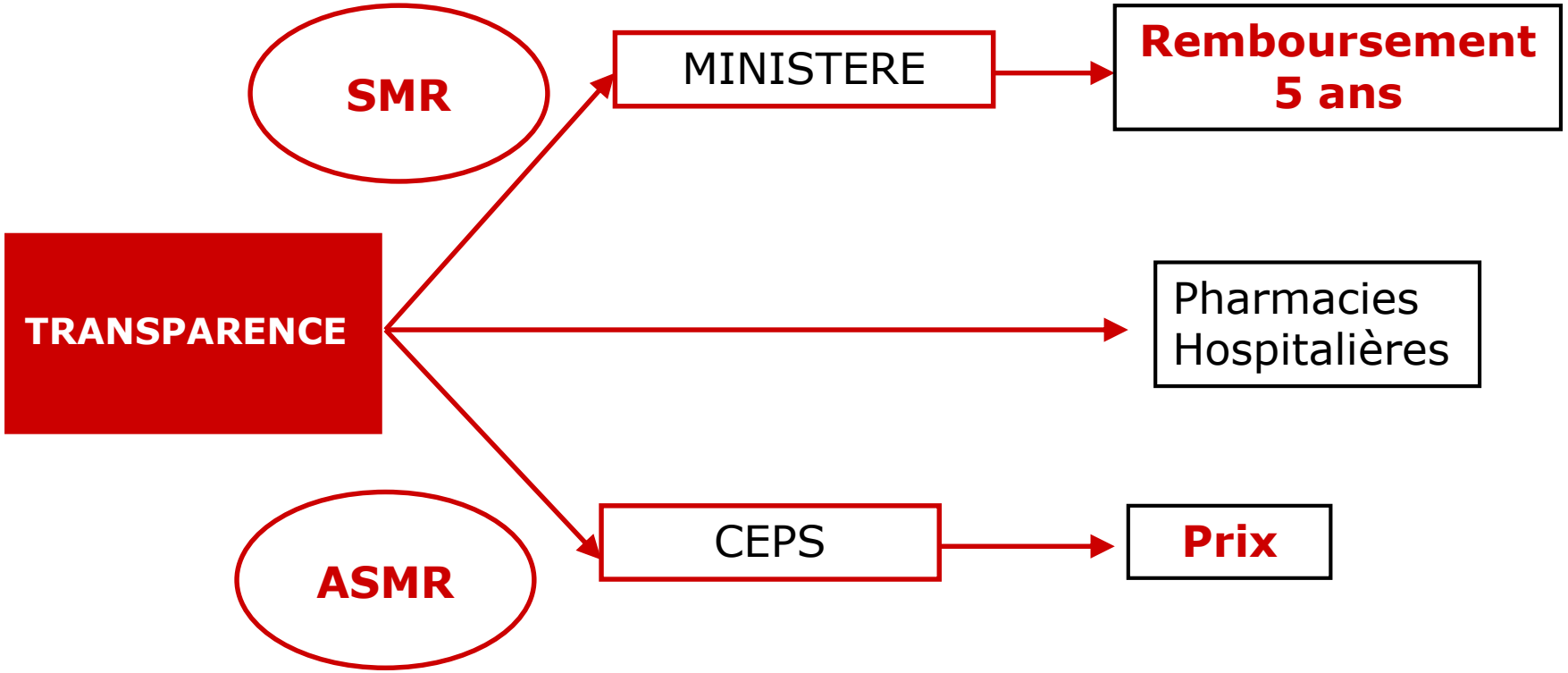
Missions

- La prise en charge ou le remboursement des médicaments sont subordonnés à leur inscription sur une **liste positive** établie et mise à jour par arrêté du **ministre de la santé (ultime décideur**)
- **Il existe une liste pour les médicaments délivrés :**
  - En pharmacie d'officine (médicaments remboursables)
  - Dans les établissements de santé (agréés aux collectivités)
- Un même médicament peut être inscrit sur une seule ou sur les deux listes
- L'inscription sur ces listes est à la demande du laboratoire exploitant auprès de la CT

Autres missions

- Réinscription
- Réévaluations
- Information aux prescripteurs
- Validation des données de bon usage ou de recommandations
- Saisines du ministère, de l'assurance maladie ou auto-saisine

Evaluation post-AMM



Les critères du Service Médical Rendu (SMR)

- Gravité de la maladie
- Besoin thérapeutique non couvert
- Alternative (s) disponible(s) y compris non médicamenteuses
- Rapport efficacité/effets indésirables ++++++
- Place dans la stratégie thérapeutique *versus* les autres traitements disponibles
- Traitement préventif, curatif, symptomatique
- Intérêt de Santé Publique (ISP)

Le Service Médical Rendu

- Indication par indication, dans le cadre de l'AMM (délivrée par ??? Sur la base de ???)
- Évaluation du rapport bénéfice/risque
  - Nature du critère de jugement principal (essais)
    - Mortalité et/ou morbidité
    - Symptômes
    - *Critères intermédiaires (VEMS – HbA1c, LDL-c, etc.) ??? Seulement si critère cliniquement pertinent non accessible*
  - Quantité d'effet+++++++
- Place dans la stratégie thérapeutique

Place dans la stratégie thérapeutique

- Dépend des principes actifs disponibles, du développement du produit, et du choix des comparateurs
- Dépend des formes cliniques prépondérantes de la maladie
- Dépend de la possibilité de mesures préventives et des priorités de santé publique
- Le nouveau médicament doit avoir un rapport efficacité/effets indésirables au moins égal à ses comparateurs selon les données actuelles de la science

Les niveaux de SMR

- Important : remboursement 65%
- Modéré : remboursement 30%
- Faible : remboursement à 15%
- Insuffisant au regard des autres médicaments ou traitements disponibles pour justifier sa prise en charge par la collectivité : 0%
- Taux d'évaluation avec SMR insuffisant = 15% environ

Liste en sus

- Définition : PEC en plus du forfait d'hospitalisation
  - Si innovation reconnue par la CT ➔ SMR important et ASMR 1, 2 ou 3
  - Si ASMR 4 : les comparateurs doivent déjà être inscrit, ou que le médicament ait un ISP
  - Enjeux : si pas inscrit, l'hôpital ne pourra pas le financer…
  - Pour quelle durée ? Pas définie. Mais la sortie dépend du prix fortement… Le ministère saisit la CT pour une réévaluation / un toilettage de cette liste

Quelques particularités

- La commission peut décider de ne rembourser qu'une partie de l'indication AMM (ostéoporose)
- Un médicament (un peu) moins efficace peut avoir un SMR important dans une maladie grave s'il est mieux toléré que ses alternatives
- Un médicament **efficace sur des critères cliniquement pertinents** dans une maladie très prévalente a un intérêt de santé publique
- L'inscription est prononcée pour 5 ans mais en cas d'étude d'un produit concurrent majeur ou d'une nouvelle indication le produit peut être revu plus tôt dans le cadre d'une réévaluation de la classe

Amélioration du Service Médical Rendu

- Evaluation **comparative** du service médical rendu par rapport à ce qui existe sur le marché
- Les études comparatives **directes** sont le meilleur moyen d'évaluer l'ASMR
- Les comparaisons indirectes sont presque toujours suspectes on non recevables
- L'ASMR peut être prononcée en termes d'efficacité ou de tolérance (ou un peu des 2)
- L'ASMR en termes de commodité d'emploi ou d'observance doit s'appuyer sur des preuves cliniques solides

Quelles études comparatives ?

- Equivalence ou non infériorité
  - Probabilité forte d'ASMR 5
- Supériorité
- Comparaison historiques (indirectes)
  - Les patients sont-ils comparables ?
  - Les critères de jugement sont-ils identiques ?
  - Les traitements associés sont-ils comparables ?
  - Les durées de traitement sont-elles comparables?
  - Les posologies sont-elles optimales ? (AMM)

Niveaux et critères d'ASMR

- ASMR I - Réduction de la mortalité
- ASMR II - Réduction de la morbidité
- ASMR III - Amélioration modérée en termes d'efficacité ou de tolérance sur les symptômes ou des critères intermédiaires cliniquement pertinents
- ASMR IV - Amélioration mineure du service médical rendu
- ASMR V - Absence d'amélioration du service médical rendu

Population cible

- Prévalence ou incidence de la maladie
  - Population correspondant à chaque indication thérapeutique
- Volume de la population actuellement traitée tous médicaments confondus
- Part des alternatives thérapeutiques ou autres modalités de prise en charge

Population cible

- Définie par et limitée aux critères d'inclusion (et de non inclusion) des essais randomisés
  - Niche ?
- Extrapolation possible à toute la population atteinte par la maladie ?
- La population incluse dans les essais est-elle représentative de la population susceptible de recevoir le traitement ?
  - Exemple : Bêtabloquants dans l'insuffisance cardiaque

Aldactone dans l'ICC sévère*

- Patients insuffisants cardiaques sévères (III-IV) avec dysfonction systolique
- Essai randomisé 1 663 sujets sous diurétique et IEC 2 ans
  - Spironolactone 25 mg/j vs placebo

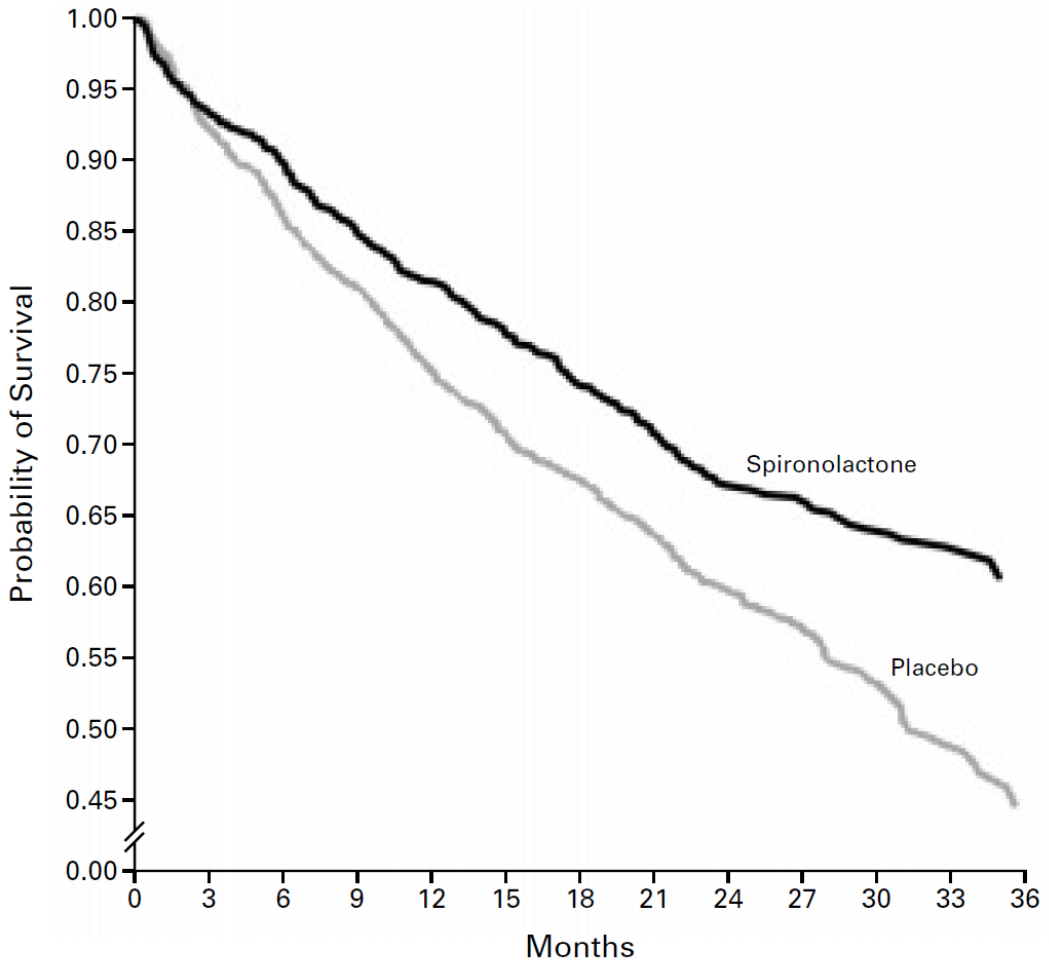
	Témoin %	Spironolactone %	RRR % (IC95)	NST (IC95)
Mortalité	**46**	**35**	**-25 (15-34)**	**9 (6-14)**
Hospitalisations	**40**	**32**	**- 30 (25-35)**	**13 (9-16)**
Mastodynies	**1**	**10**	**ARR +10**	**11 (9-15)**

Avis de la Commission de la Transparence

- SMR important
- ASMR 1

*RALES. NEJM 1999;341:709-17.

Courbes de survie dans RALES



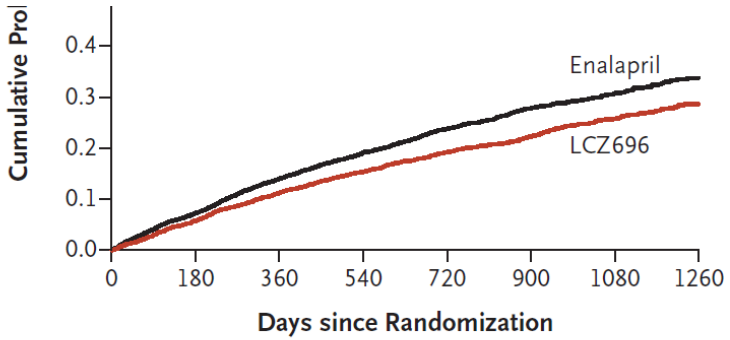
No. at Risk													
Placebo	841	775	723	678	628	592	565	483	379	280	179	92	36
Spironolactone	822	766	739	698	669	639	608	526	419	316	193	122	43

Figure 1. Kaplan–Meier Analysis of the Probability of Survival among Patients in the Placebo Group and Patients in the Spironolactone Group.

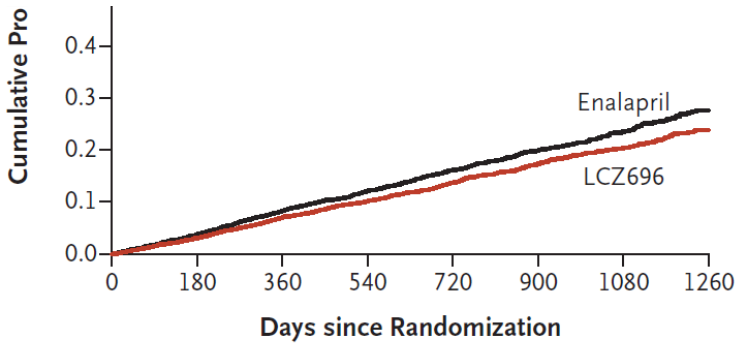
The risk of death was 30 percent lower among patients in the spironolactone group than among patients in the placebo group ($P<0.001$).

Courbes de survie dans PARADIGM

- Patients insuffisants cardiaques modérée à sévère (II-III-IV) avec dysfonction systolique
- Essai randomisé 8442 patient après 27 mois de suivi
  - Saccubutril valsartan versus enalapril 20 mg



No. at Risk								
LCZ696	4187	3922	3663	3018	2257	1544	896	249
Enalapril	4212	3883	3579	2922	2123	1488	853	236



No. at Risk								
LCZ696	4187	4056	3891	3282	2478	1716	1005	280
Enalapril	4212	4051	3860	3231	2410	1726	994	279

Avis de la Commission de la Transparence

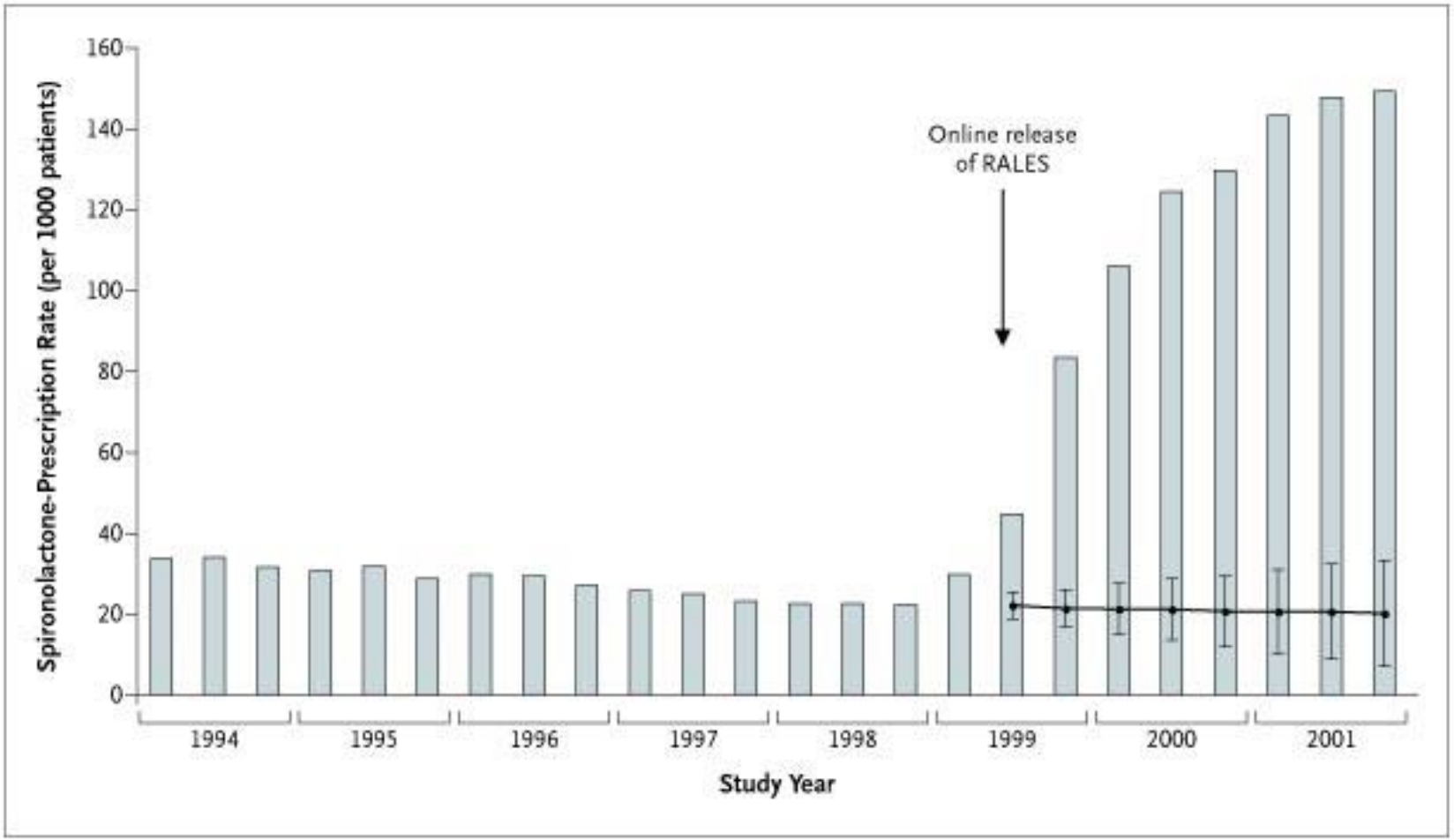
- SMR important
- ASMR 4

Quid des résultats des essais dans la pratique observée ? (exemple)

- Étude observationnelle en population générale
- Comparaison des prescriptions de spironolactone et des hospitalisations pour hyperkaliémie avant et après publication de l'étude RALES en 1999
- Population : 1,3 millions de sujets âgés de 66 ans ou plus vivant dans l'Ontario
- Période d'observation 1994 à 2001
- Aucune campagne marketing de l'industrie

Juurlink DN & al. N Engl J Med 2004;351:543-51.

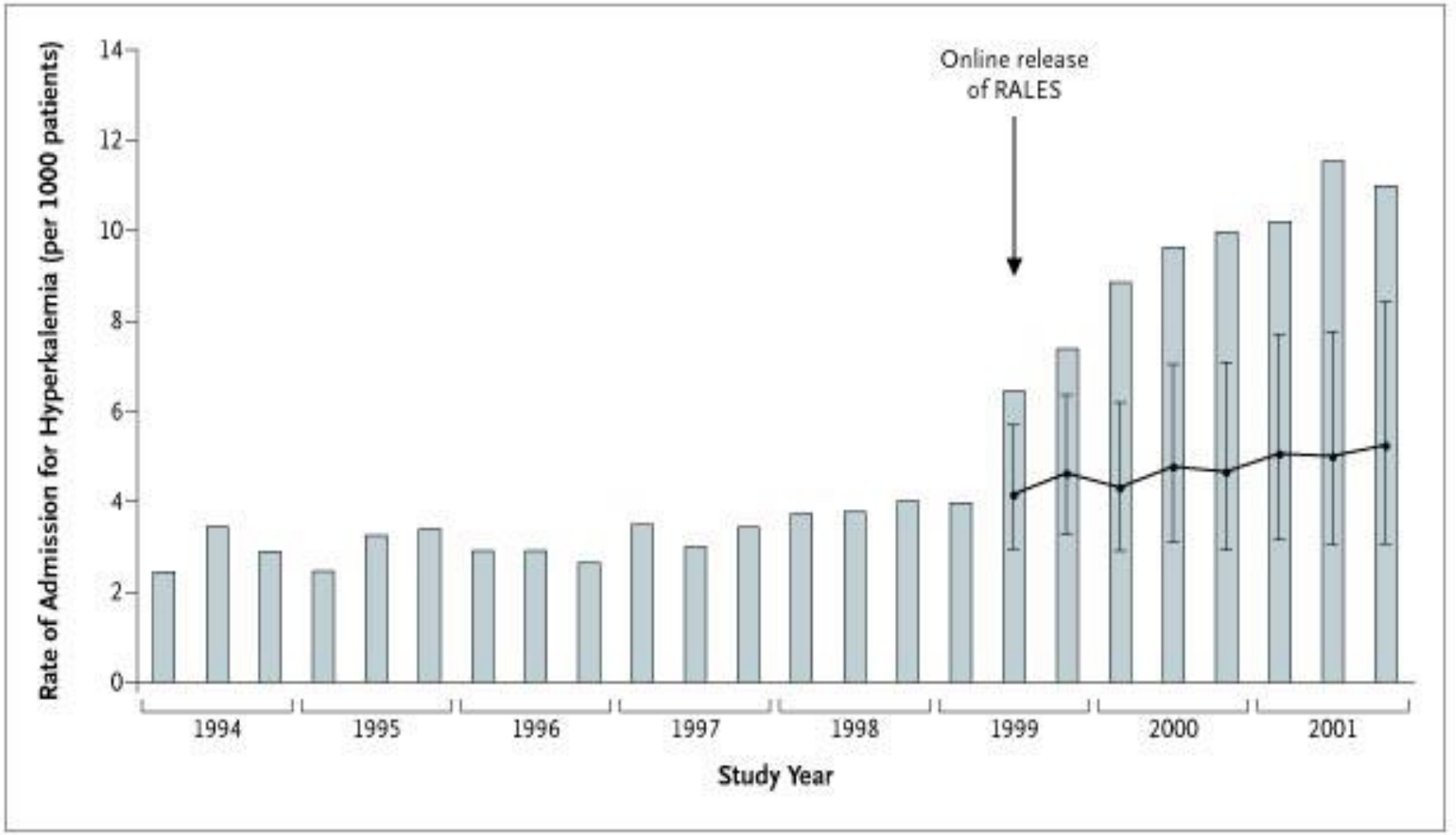
Taux de prescription de spironolactone chez patients insuffisants cardiaques recevant des IEC



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Juurlink DN & al. N Engl J Med 2004;351:543-51.

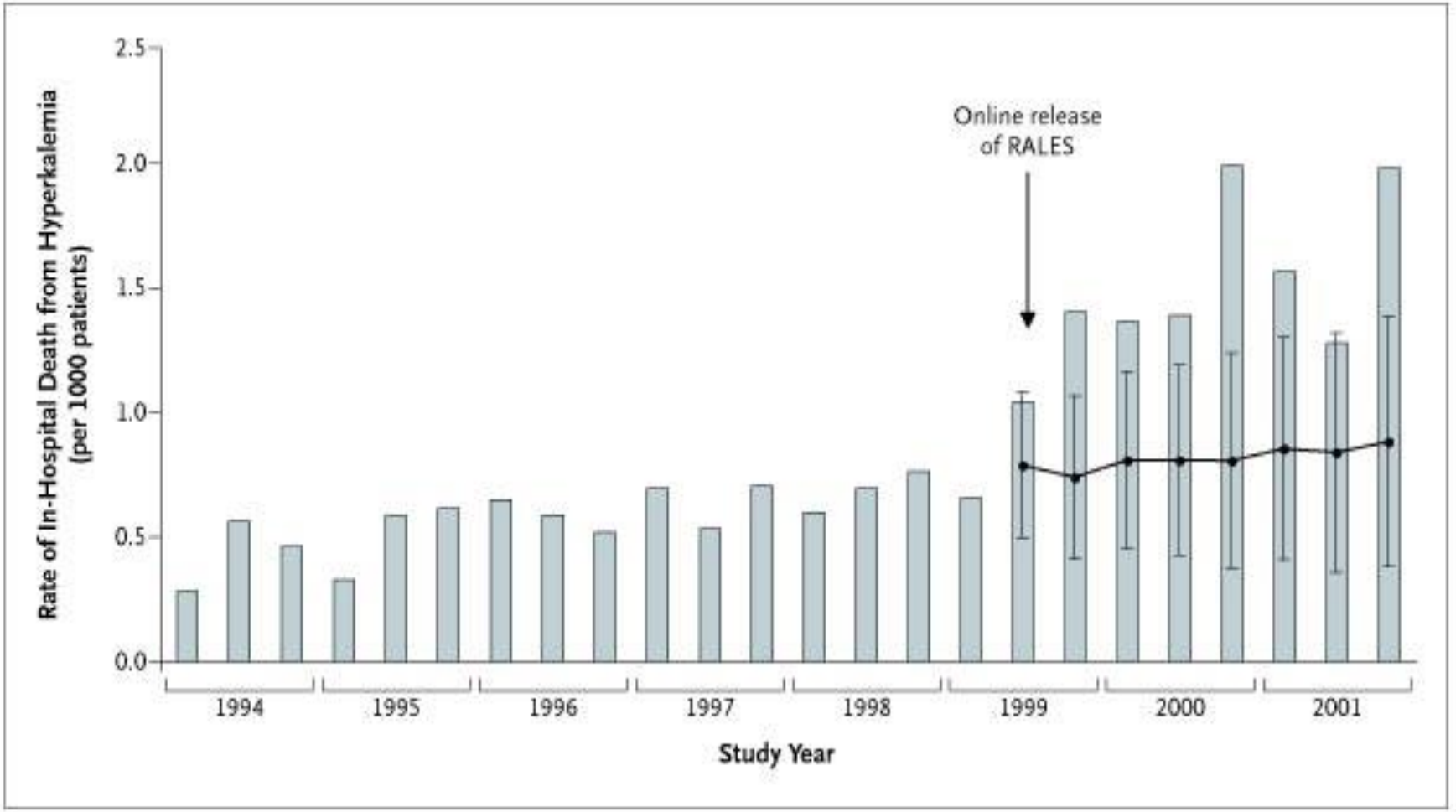
Taux d'hospitalisations pour hyperkaliémie chez les patients insuffisants cardiaques recevant un IEC



Juurlink DN & al. N Engl J Med 2004;351:543-51.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Mortalité liée à une hyperkaliémie chez les patients prenant des IEC hospitalisés pour insuffisance cardiaque



Juurlink DN & al. N Engl J Med 2004;351:543-51.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Causes probables

- Surveillance kaliémie insuffisante
- Âge patients + 10 ans/RALES
- Fonction rénale plus altérée
- Posologie > 25 mg/l
- Médicaments ou maladies hyperkaliémiants (AINS, Diabète)
- Insuffisance cardiaque diastolique (FEVG > 40%) et non systolique

Merci de votre attention !!!!

Des
QUESTIONS