

Les trois acteurs de la politique du médicament

- **ANSM** = Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de Santé
 - Etablissement public de l'Etat
 - Intervient sur la sécurité sanitaire
 - Délivre les Autorisations de Mise sur le Marché
- **HAS** = Haute Autorité de Santé
 - Autorité indépendante (1 Collège de 8 membres + experts)
 - Intervient sur l'évaluation thérapeutique (et économique), produit des recommandations/pratiques professionnelles, délivre des accréditations et certifications pour les établissements de santé
 - Définit le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)
- **CEPS** = Comité Economique des Produits de Santé
 - Organisme interministériel placé sous l'autorité des ministres de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie
 - Met en œuvre les orientations ministérielles sur la politique du médicament et la régulation du marché des produits de santé et des dispositifs médicaux
 - Fixe le prix

ANSM

- La commission d'AMM se prononce sur le rapport bénéfice/risque.
- Ce qui est recherché: la non nocivité/toxicité du médicament
- Les autorisations sont fondées sur le principe de la non-infériorité:
- Le médicament doit être:
 - mieux qu'un placebo
 - Aussi efficace qu'un médicament disponible et bien toléré
- Pour certains médicaments, l'AMM ne peut être qu'accordée au niveau européen par l'Agence européenne du médicament (EMA)
 - médicaments innovants ou dérivés des biotechnologies, médicaments destinés au traitement des infections du VIH, du cancer, du diabète ou des maladies neurodégénératives, médicaments destinés au traitement des maladies rares
 - Au sein de l'EMA, le Comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) est chargé de l'évaluation
 - La Commission européenne délivre l'AMM, après avis de l'EMA

HAS (1)

- La Commission de la Transparence rend un avis sur le SMR du médicament. L'évaluation du SMR est fondée sur la balance entre le bénéfice/risque et la gravité de la maladie traitée. Il s'agit en quelque sorte de l'efficacité « absolue ». C'est le niveau de SMR qui:
 - Ouvre la voie ou pas à l'inscription dans la liste des médicaments remboursables
 - Définit le taux de remboursement par l'AMO (NB: à ce stade, pas d'impact sur le prix)
- 5 niveaux de SMR:
 - Médicament irremplaçable pour des affections graves et invalidantes: 100%
 - Médicament à SMR majeur ou important: 65%
 - Médicament à SMR modéré: 30%
 - Médicament à SMR faible: 15%
 - SMR insuffisant (SMRI): pas de prise en charge (pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables).

HAS (2)

- La commission de la Transparence rend un avis sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Il s'agit de comparer l'efficacité de ce médicament par rapport aux classes thérapeutiques existantes et mises sur le marché. Il s'agit en quelque sorte de l'efficacité « relative », ou plutôt de la « valeur ajoutée relative ».
- Le taux de l'ASMR sera pris en compte par le CEPS pour négocier le prix.
- 5 niveaux d'ASMR:
 - ASMR 1 à 3: plus ou moins forte amélioration
 - ASMR 4: faible amélioration
 - ASMR 5: pas d'amélioration
- La plupart des médicaments mis sur le marché ont des ASMR 5
- Le niveau d'ASMR a donc un impact sur le prix.

HAS (3)

ASMR I	Progrès thérapeutique très important
ASMR II	Progrès thérapeutique important
ASMR III	Progrès thérapeutique modéré
ASMR IV	Progrès thérapeutique mineur
ASMR V	Progrès thérapeutique inexistant

- NB: un médicament peut avoir un bon SMR, mais un faible ASMR
- Exemple:
 - le premier des AAD (sofosbuvir) a un SMR important et un ASMR important (avis CT 14 mai 2014)
 - Les AAD suivants ont un SMR important, mais un ASMR faible, car ils n'apportent pas un progrès thérapeutique important par rapport au sofosbuvir

Exemple: avis CT Sovaldi 14 mai 2014 (1)



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
14 mai 2014

SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés Boîte de 28 (CIP : 34009 277 070 7 0)

Laboratoire Gilead Sciences

DCI	Sofosbuvir
Code ATC (année)	J05A (antiviraux à action directe)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Sofosbuvir est indiqué en association à d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte ».

SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de son efficacité élevée chez les patients les plus difficiles à traiter, en particulier les patients de génotype 1, 4, 5 et 6, les patients cirrhotiques, les patients en pré-transplantation et les patients co-infectés par le VIH et le VHC, - de son efficacité chez les patients de génotype 2 et 3, y compris chez les patients en échec d'un précédent traitement, mais avec une réponse plus élevée pour les patients de génotype 2 (en traitement court de 12 semaines en bithérapie avec la ribavirine, sans interféron) que pour les patients de génotype 3 (nécessitant une prolongation de la durée de traitement à 24 semaines en bithérapie avec la ribavirine, ou alors un traitement court de 12 semaines en trithérapie avec l'interféron), - de son profil de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse satisfaisant observé au cours des essais cliniques, la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alpha pégylé et/ou à la ribavirine, apporte : - une amélioration du service médical rendu Importante (ASMR II) dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naifs de traitement antiviral, - une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naifs de traitement antiviral.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu des niveaux d'efficacité virologique quel que soit le génotype du VHC ou la sévérité de l'atteinte hépatique et de son profil de tolérance satisfaisant, le sofosbuvir en association à d'autres antiviraux, représente le nouveau traitement de référence des patients atteints d'hépatite C chronique. Selon le rapport DHU MEAUX¹, il est recommandé de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients ayant un score de fibrose $\geq$ F2 ainsi qu'à certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose : « patients ayant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C, patients en attente de transplantation d'organe, femmes ayant un désir de grossesse, usagers de drogues et personnes détenues. ».
Recommandations	SOVALDI est la première des molécules nouvelles qui, en association à d'autres antiviraux spécifiques ou non, pourrait permettre d'obtenir une guérison de la plupart des patients atteints d'une hépatite C, avec ou sans manifestations extra-hépatiques. Les stratégies de traitement sont en complet renouvellement et de nouvelles molécules, qui seraient prescrites en association au sofosbuvir ou à d'autres molécules, sont attendues dans les mois qui viennent. La Commission souhaite donc réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et du contexte de prise en charge de l'hépatite C chronique. Selon le rapport DHU MEAUX, il est d'ores et déjà souhaitable de proposer le traitement par sofosbuvir en priorité à tous les patients dont la maladie hépatique est au stade de fibrose F3 ou F4. Les patients au stade de fibrose F2 devraient bénéficier également de nouveaux traitements dans des délais courts. Pour les patients F0 ou F1 en fonction de l'évolution de la maladie, souvent très lente durant de nombreuses années, autorisant le clinicien à surseoir à la prescription dans l'attente d'une clarification des stratégies thérapeutiques, le traitement pourrait être différé. Il est aussi recommandé de traiter certaines populations particulières, indépendamment du degré de fibrose, tels les patients en attente de transplantation d'organe, les femmes ayant un désir de grossesse, les usagers de drogues, les patients co-infectés par le VIH et les personnes détenues ainsi que les patients présentant des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C.

¹ Rapport sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Consulté le 5 mai 2014 (publication prévue le 19 mai 2014).

Exemple: avis CT Sovaldi 14 mai 2014 (2)

06 COMPARATEURS CLINIQUES PERTINENTS

06.1 Médicaments

Le traitement actuel de l'hépatite C, quel que soit le génotype considéré, repose sur l'utilisation de l'association interféron pégylé + ribavirine (PEG-INF + RBV).

Depuis 2011, pour les patients ayant un virus de génotype 1, les traitements de la classe des inhibiteurs de protéase (bocoprevir et télaprevir) sont utilisés en association au PEG-INF+RBV.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis/SMR/ASMR (Libellé)
VICTRELIS (bocoprevir) MSD	« VICTRELIS est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique (OHC) due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez le patient adulte atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement »	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : IMPORTANT ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue avec la trithérapie, en particulier chez les patients en échec à une bithérapie chez lesquels on ne dispose pas d'alternative thérapeutique, - de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 28 semaines (trithérapie) chez certains patients non préalablement traités (patients non cirrhotiques obtenant une réponse rapide durant le traitement) mais considérant, - la toxicité accrue, en particulier l'anémie nécessitant plus fréquemment une réduction de dose de ribavirine et/ou l'administration d'érythropoïétine, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les répondeurs nuls qui ont été exclus de l'étude RESPOND2, la Commission considère que l'adjonction du bocoprevir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. »
INCIVO (télaprevir) Janssen	« INCIVO, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose) : - soit naïfs de traitement - soit ayant préalablement été traités par l'interféron alfa (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls. »	<u>Avis de la CT du 14/12/2011</u> SMR : Important ASMR : « Compte tenu : - du niveau d'efficacité virologique obtenue par l'adjonction du télaprevir à la bithérapie peginterféron alfa/ribavirine, - de la possible réduction de la durée totale de traitement de 48 semaines (bithérapie) à 24 semaines (trithérapie) chez certains patients (patients non cirrhotiques non préalablement traités ou rechuteurs obtenant une réponse rapide durant le traitement) mais considérant, - la toxicité cutanée accrue, en particulier celle de toxicodermies graves dont le DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et le syndrome de Stevens-Johnson, - le niveau de preuve non optimal des données à l'appui de la détermination des schémas thérapeutiques, notamment chez les patients non cirrhotiques et rechuteurs au traitement antérieur obtenant une réponse rapide durant le traitement, la Commission considère que l'adjonction du télaprevir à la bithérapie par peginterféron/ribavirine apporte par rapport à cette bithérapie : - une ASMR de niveau IV (mineure) chez les adultes non préalablement traités, - une ASMR de niveau III (modérée) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur les résultats de 7 études cliniques :

- 5 études de phase III réalisées chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 : NEUTRINO (GS-US-334-0110), FISSION (P7977-1231), FUSION (GS-US-334-0108), POSITRON (GS-US-334-0107), VALENCE ;
- 2 études réalisées dans des populations particulières (co-infection VHC/VIH et patients en attente d'une transplantation hépatique) : PHOTON 1 (GS-US-334-0123) et TRANSPLANT 2 (P7977-2025).

08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6

➤ Caractéristiques des différentes études

L'efficacité du sofosbuvir a été évaluée dans cinq études cliniques de phase III, chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 à 6 :

- une étude a été conduite chez des sujets naïfs de tout traitement, infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, en association au peginterféron alfa 2a et à la ribavirine (étude NEUTRINO),
- quatre études ont été conduites chez des sujets infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en association à la ribavirine, dont :
 - o une chez des sujets naïfs de tout traitement (étude FISSION),
 - o une chez des sujets intolérants, inéligibles à l'interféron ou refusant l'interféron (étude POSITRON),
 - o une chez des sujets ayant déjà reçu un traitement à base d'interféron (étude FUSION),
 - o une chez tous type de sujets, indépendamment de leurs antécédents thérapeutiques ou de leur aptitude à recevoir le traitement par interféron (étude VALENCE).

Dans ces études, les sujets avaient une **maladie hépatique compensée**, notamment une cirrhose compensée. Le sofosbuvir était administré à la dose de 400 mg une fois par jour. La dose de ribavirine était calculée en fonction du poids, soit 1 000-1 200 mg/jour en deux doses fractionnées et la dose de peginterféron alfa 2a, le cas échéant, était de 180 µg par semaine. La durée du traitement était fixée dans chaque étude et n'était pas guidée par les taux plasmatiques d'ARN du VHC des sujets (pas d'algorithme guidé par la réponse).

Les taux plasmatiques d'ARN du VHC ont été mesurés pendant les études cliniques à l'aide du test COBAS TaqMan VHC (version 2.0), à utiliser avec le système High Pure. Le dosage avait une limite inférieure de quantification (LIQ) de 25 UI/mL.

Le critère principal de jugement était dans toutes les études la réponse virologique soutenue (RVS), définie par un ARN du VHC inférieur à la LIQ 12 semaines après la fin du traitement (RVS12)¹³.

Exemple: avis CT Sovaldi 14 mai 2014 (3)

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

... / ...

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SOVALDI est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

... / ...

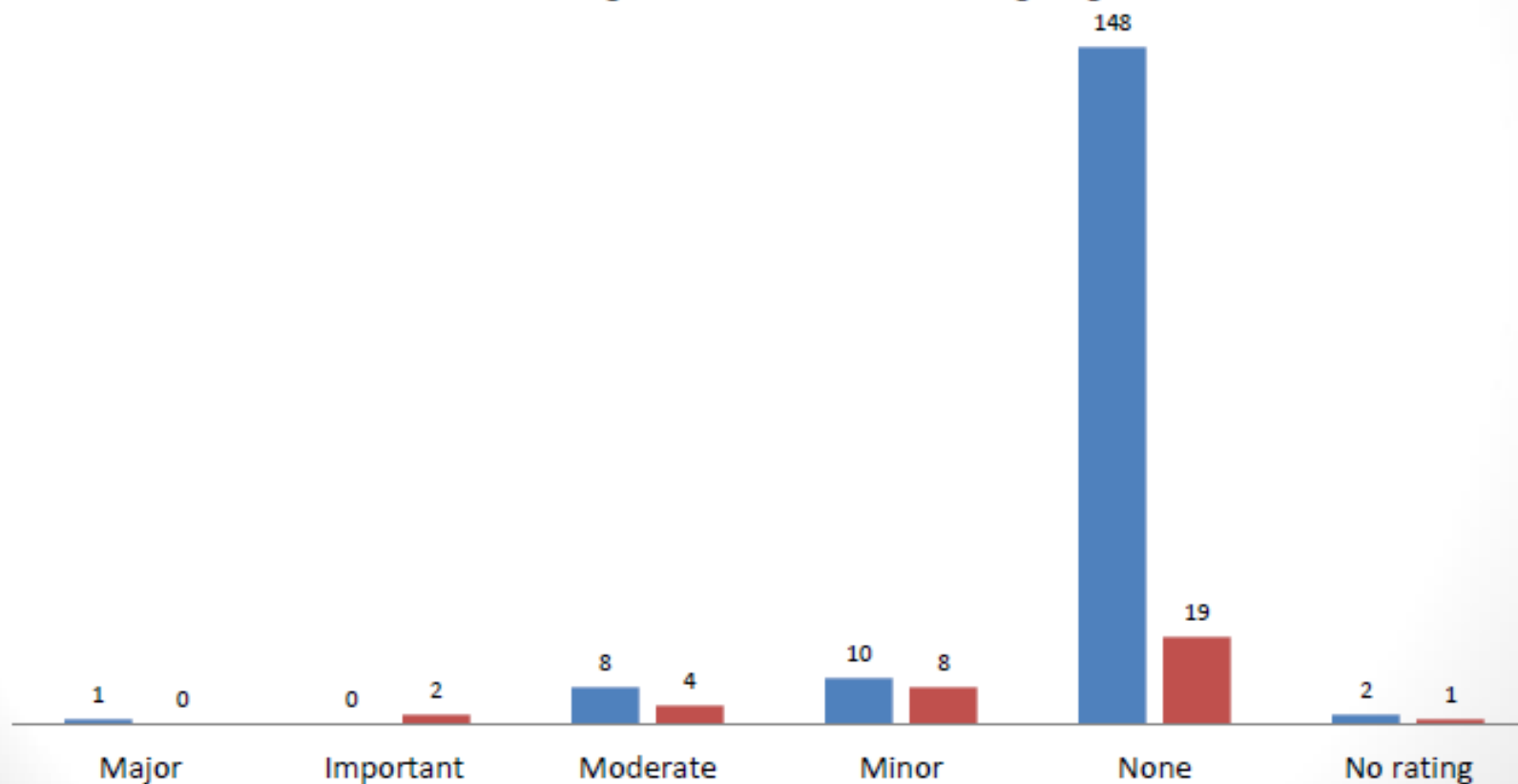
la Commission considère que la spécialité SOVALDI, en association à l'interféron alfa pégylé et/ou à la ribavirine, apporte :

- une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de l'ensemble des patients adultes infectés par le VHC, excepté pour les patients de génotype 3 naïfs de traitement antiviral,
- une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes infectés par un VHC de génotype 3 naïfs de traitement antiviral.

Répartition des avis de la CT selon ASMR en 2013

Amélioration du service médical rendu pour les médicaments évalués en 2013 par la Commission de transparence

■ New drug ■ New indication, existing drug



Source: Haute Autorité de santé, Rapport d'activité 2014

HAS (5)

- Depuis octobre 2013, la HAS a ajouté une étape supplémentaire pour certains médicaments: une analyse médico-économique qui donne un avis d'efficience.
- Efficience: analyses de type coût-efficacité, coût-utilité ou coût-bénéfice
 - Exemple: le ratio ICER (Incremental cost effectiveness ratio)
 - $ICER = \text{coûts additionnels} / \text{années de vie gagnées, ajustées par la qualité (QUALYs)}$
 - Comparaison de l'ICER à une valeur limite au-delà de laquelle le médicament n'est pas considéré comme coût-efficace
 - Plusieurs logiques pour calculer els seuils, dont un facteur multiplicatif du PIB/habitant
- Cet avis est délivré par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique de la HAS. Il sera pris en compte par le CEPS.
- Médicaments concernés:
 - Médicaments « innovants » (ASMR 1 à 3)
 - Impact potentiel sur l'AMO >20 millions d'euros

CEPS (1)

- Créé en 1997 (avant, négociation prix directement par le cabinet du ministre de la santé...)
- Pour les médicaments remboursables (pour les autres: prix fixé librement par l'industriel – NB: 7% du marché des médicaments en France)
- Un système conventionnel
 - Article L 162-16-4 du Code de la Sécurité sociale: « le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'art. L 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise et le CEPS »
 - Cadre conventionnel:
 - Un accord cadre avec le LEEM: définit les grandes modalités de négociation (janvier 2016)
 - Une convention spécifique avec l'industriel pour le prix de chaque médicament ou dispositif médical
- Une fixation initiale (prix facial, arrêté ministériel), puis des remises dont le montant est couvert par le secret des affaires.
- Une réévaluation du prix au fur et à mesure de la vie du médicament et de l'arrivée sur le marché d'autres médicaments de la même classe thérapeutique
- Un face à face clos entre le payeur et l'industriel

CEPS (2)

- Les trois principaux critères utilisés pour la fixation du prix:
 - ASMR:
 - Prix des médicaments à même visée thérapeutique
 - Volumes de vente prévus et constatés ainsi que conditions prévisibles et réelles de l'utilisation du médicament
- Impact de l'ASMR sur le prix:
 - ASMR 1 à 3: garantie de « prix européen » (disposition accord cadre: prise en compte prix publics en Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni)
 - ASMR 4: pas de surcoût global
 - ASMR 5: économie pour les dépenses d'assurance maladie (art. R 163-5 du Code de la sécurité sociale)

Eclairage sur la « baisse du budget médicament »

- « Depuis, plusieurs années, les dépenses de l'assurance maladie relatives aux médicaments baissent – à l'exception de 2015 en raison de l'arrivée des nouveaux traitements contre l'hépatite C ».
- J.-Y. Fagon, ex vice-pdt du CEPS, 2014: « les réductions de prix conduites par le CEPS depuis 4 ans ont permis d'économiser 1 milliard à l'AM »
- Analyse: le CEPS a en effet réussi à agir sur l'enveloppe médicament en renégociant à la baisse grâce à l'utilisation des ASMR 4 et 5
- Mais:
 - Il arrivera un seuil plancher où les prix des médicaments à ASMR 4 et 5 ne pourront plus être « rabotés »
 - Les efforts réalisés ces dernières années ont permis de compenser l'explosion des prix sur les médicaments innovants – avec toutefois des limites révélées par les médicaments VHC
 - Ce modèle atteint donc ses limites et ne pourra pas absorber les surcoûts associés à l'arrivée des médicaments innovants en oncologie (rappel incidence cancer en France: < 400 000 cas/an)
 - Exemple prix Keytruda fixé le 5/01/2017: 62 000 à plus de 300 000 euros/an selon posologie

CEPS (3)

- Echec de la négociation:
 - Fixation unilatérale du prix (mécanisme renforcé dans la LFSS 2017) / Rarement utilisé, fort contentieux
 - L'industriel refuse de commercialiser
- Limites du CEPS
 - Dialogue inégal / asymétrie de l'information
 - Rapport de force au profit de l'industriel (situation monopolistique créée par le brevet)
 - Impossibilité, dans le cadre réglementaire actuel de contrecarrer la logique économique à l'œuvre dans la demande de prix par l'industriel (voir Sovaldi)
 - Impact des ATU:

- ♦ Indemnité librement fixée par l'industriel (tentative d'encadrer dans la LFSS 2017)
 - ♦ Fixe un seuil d'entrée sur le marché
 - exemple Sovaldi: ATU à 56 000 euros

Les niveaux de prix fixés dans un proche passé dans un contexte plus proche de celui d'une maladie rare (population limitée, besoin mal couvert) ont ancré les revendications à un niveau élevé largement entretenu par ailleurs par des introductions sous forme d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) à prix libre. Ces références sont aujourd'hui installées et crantent les prix des innovations présentes et à venir.