



## « Comparer pour mieux soigner - l'évaluation des progrès thérapeutiques, au service des patients »

Intervention de **Beate Wieseler**, directrice adjointe du département Évaluation des médicaments, Institut allemand de qualité et d'efficacité en santé (IQWiG)

# Comment, et pour qui, évaluer la valeur thérapeutique ajoutée d'un nouveau médicament ?

## Résumé

- **La connaissance de la valeur thérapeutique apportée par un nouveau médicament est un élément clé pour la prise de décision thérapeutique, que cela soit au niveau individuel ou collectif.**
- **Par comparaison avec le traitement de référence existant, un médicament peut apporter un progrès thérapeutique si ses effets sont démontrés sur des critères d'évaluation pertinents pour les patients, et sont suffisamment importants pour être perceptibles par les patients.**
- **Contrairement à ce qu'on pourrait imaginer, "nouveau médicament" n'est pas synonyme de "progrès thérapeutique". Des exigences et incitations fortes sont nécessaires pour stimuler le développement de médicaments répondant aux réels besoins des patients.**
- **Positionner à leur juste place les nouveaux médicaments et ceux qui sont déjà disponibles dans la panoplie des options thérapeutiques disponibles nécessite une évaluation permanente de la valeur thérapeutique des médicaments. Cette évaluation sera d'autant plus solide et informative qu'elle repose sur des études comparatives et sur l'analyse de l'ensemble des données disponibles.**

En médecine, on est au final toujours confronté à une prise de décision. Dans la plupart des cas, que ce soit pour un patient atteint de diabète, de dépression ou de cancer, on dispose aujourd'hui de plusieurs options thérapeutiques entre lesquelles patients et médecins peuvent choisir. L'option retenue peut aussi être de renoncer à utiliser une thérapie médicamenteuse.

De telles décisions se prennent à deux niveaux. Le premier niveau concerne le patient et le professionnel de santé dans le cadre d'une prise de décision partagée : laquelle des options disponibles est-elle la meilleure pour ce patient en particulier ? Trois aspects sont alors à considérer : l'état actuel des connaissances concernant les options thérapeutiques disponibles en les comparant les unes aux autres, l'expérience du professionnel de santé, et les préférences du patient.

Le deuxième niveau concerne le système de santé en général. Afin de permettre aux patients et aux professionnels de santé de faire un choix, les options thérapeutiques doivent évidemment disposer d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), et aussi être financièrement abordables pour les patients, donc de préférence pris en charge par l'assurance maladie.

Ces dernières années, il devient de plus en plus évident que les critères permettant l'octroi d'une AMM d'une part, et ceux gouvernant les décisions de remboursement d'autre part, sont différents. C'est le domaine d'action des organismes d'évaluation scientifique de l'intérêt médical des médicaments et des dispositifs médicaux (alias *Health Technology Assessment* en anglais), tels que le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Institut national de santé publique, NICE) en Angleterre, la *Haute Autorité de Santé* (HAS) en France et l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (Institut de qualité et d'efficacité en santé, IQWiG) en Allemagne. Leur travail commence souvent là où s'arrête celui des autorités qui octroient les autorisations de mise sur le marché.

## Qu'est-ce qu'un progrès thérapeutique ?

Les organisations d'évaluation pharmaco-économiques se posent en fait les mêmes questions que les professionnels

de santé, en particulier : quels sont, pour un patient donné, les avantages et les inconvénients tangibles d'une thérapeutique donnée en comparaison à une autre thérapeutique ?

Dès 2001, la notion d'"avantage comparativement aux thérapeutiques existantes" a été proposée par l'*International Society of Drug Bulletins* (réseau international de bulletins médico-pharmaceutiques indépendants) pour définir la notion de progrès thérapeutique (1). Et les méthodes d'organismes tels que l'Institut allemand de qualité et d'efficacité en santé (IQWiG) sont aussi enracinées dans la médecine fondée sur les preuves (alias *evidence-based medicine*, EBM).

Un élément clé pour déterminer si un médicament apporte un avantage comparativement aux thérapeutiques existantes est d'utiliser des critères d'évaluation cliniques qui soient réellement pertinents pour les patients. Leur définition est très simple : « des critères d'évaluation pertinents pour les patients mesurent comment des patients se sentent, la perception qu'ils ont de leurs fonctions ou leur survie » (2). Selon cette définition, des modifications de paramètres tels que la tension artérielle, la glycémie (taux de sucre dans le sang) ou le taux de cholestérol dans le sang (aussi appelés "critères intermédiaires") ne sont en fait pas des avantages tangibles en tant que tels pour les patients. Ils ne le deviennent que lorsqu'on a pu prouver qu'ils préviennent ou réduisent la survenue de complications d'une maladie de manière perceptible par les patients, ou qu'ils améliorent la qualité de vie des patients. Avantage "tangible" signifie également que l'amélioration de l'état de santé induit par un traitement atteint une telle ampleur que le patient la ressent réellement. Ainsi, en plus du type d'amélioration apporté par un médicament, l'intensité de son effet joue un rôle important.

Pour comprendre ce qu'est un progrès thérapeutique, un autre élément clé à considérer est que les patients sont

presque toujours intéressés par les différences entre les meilleures options disponibles. Si des options thérapeutiques sont déjà disponibles, un nouveau traitement doit donc être comparé avec le traitement de référence, c'est-à-dire la meilleure option existante.

En somme, des effets démontrés sur des critères d'évaluation pertinents pour les patients et une ampleur importante de ces effets comparativement avec le traitement de référence existant caractérisent un progrès thérapeutique.

### **“Nouveau médicament” n'est pas synonyme de “progrès thérapeutique”**

Tous les nouveaux médicaments autorisés à la commercialisation et qui sont mis sur le marché ne représentent pas un progrès thérapeutique. Cela s'explique en partie par le contexte dans lequel a été élaborée la réglementation relative à la mise sur le marché des médicaments. Les critères nécessaires à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont vraisemblablement mondialement apparus comme indispensables en raison de la catastrophe due au *thalidomide* (Contergan<sup>o</sup>, à l'époque). Il suffit de se rappeler que, dans les années soixante, des milliers d'enfants ont été victimes des effets indésirables graves du *thalidomide* (malformations in utero avec notamment une atrophie des membres) pour comprendre que la priorité ait avant tout été de garantir la sécurité des médicaments, ensuite seulement de s'intéresser à la comparaison de l'efficacité entre deux traitements. L'exemple du *benfluorex* (Mediator<sup>o</sup>) a rappelé à quel point même simplement garantir la sécurité des médicaments est, aujourd'hui comme hier, difficile.

Jusqu'à présent, la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM) sert principalement à écarter le danger et à garantir qu'un médicament ne cause pas de dégâts trop intolérables. L'obtention d'une AMM exige en outre la démonstration qu'un médicament est au moins aussi efficace et aussi bien toléré que des médicaments déjà disponibles (notion de “non-infériorité”). Par ailleurs, un médicament doit, pour une indication donnée, présenter plus d'effets positifs que d'effets négatifs, c'est-à-dire une balance bénéfiques-risques acceptable. À noter, la “démonstration” de l'“efficacité” d'un nouveau médicament s'appuie souvent sur des critères d'évaluation dits intermédiaires, au lieu de s'appuyer

sur des critères cliniques pertinents pour les patients, car ces critères intermédiaires peuvent être atteints plus rapidement et plus facilement.

À l'exception de l'exigence de non-infériorité, la procédure d'AMM se concentre surtout sur le “nouveau” médicament. L'objectif premier de la procédure d'AMM n'est pas de permettre de positionner les nouveaux médicaments par rapport à la panoplie thérapeutique existante. En pratique les nouveaux médicaments ne sont ainsi souvent pas comparés avec les traitements déjà disponibles. Entre 1999 et 2005, pour 122 médicaments contenant une nouvelle substance ayant été autorisés en Europe, seulement 58 (48 %) avaient été comparés avec d'autres médicaments dans le cadre de la demande d'AMM (3). L'obtention d'une AMM ne garantit donc pas qu'un nouveau médicament représente un progrès thérapeutique. Il n'est donc pas étonnant que l'évaluation des médicaments nouvellement autorisés amène encore et toujours à la conclusion que beaucoup d'entre eux ne représentent pas un progrès thérapeutique, ou, qu'en l'absence de données comparatives, l'évaluation ne permette pas de conclure quant à un éventuel progrès thérapeutique.

De tous les nouveaux médicaments autorisés chaque année, un petit pourcentage seulement présente un avantage tangible pour les patients comparativement aux médicaments déjà disponibles sur le marché. Ainsi, en 2009, *Prescrire* a évalué 104 nouveaux médicaments autorisés en France. Aucun d'eux n'a été coté comme apportant un progrès thérapeutique majeur, trois ont été cotés « *apporte quelque chose* », et 14 cotés « *éventuellement utiles* ». La plupart des produits a été coté comme « *n'apporte rien* » (4). De même, en Allemagne, si une évaluation par des scientifiques allemands de 36 nouvelles substances autorisées en 2009 a considéré que 13 substances présentaient une “structure innovante” (c'est-à-dire un nouveau mécanisme d'action cliniquement pertinent), elle a cependant évalué deux de ces 13 substances comme ne présentant pas d'avantage comparativement aux médicaments déjà disponibles, et considéré l'apport thérapeutique de l'une de ces substances comme étant incertain. Quinze nouvelles substances ont été classées comme représentant une amélioration des propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques par rapport aux substances connues, et huit comme des dérivés analogues, sans va-

leur ajoutée par rapport aux médicaments déjà disponibles (“me-too”) (5).

### **Comment stimuler plus de progrès thérapeutique ?**

Dans ce contexte, il est indispensable de renforcer les exigences et les incitations devant encourager le développement de nouveaux médicaments apportant un réel progrès thérapeutique du point de vue des patients.

Une mesure incitative de plus en plus utilisée est de poser l'apport d'un progrès thérapeutique comme condition nécessaire afin d'obtenir le remboursement du nouveau médicament. Dans de nombreux pays, les prix que les firmes pharmaceutiques peuvent exiger pour un médicament dépendent désormais de leur capacité à démontrer l'apport d'un progrès thérapeutique. En France, un tel système existe déjà (cotation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par la Commission de la transparence au sein de la Haute Autorité de Santé). En janvier 2011, ce sera au tour de l'Allemagne d'établir un tel système. Il semble prématuré de juger si ces incitations sont suffisantes. D'autres propositions vont déjà plus loin, en particulier l'exigence de la démonstration d'un progrès thérapeutique comme condition préalable pour pouvoir obtenir une AMM (6).

### **Pour une évaluation permanente de la valeur thérapeutique des médicaments**

Afin d'aider aux prises de décisions des professionnels de santé et des patients, et à celles au niveau des systèmes de santé, il est nécessaire de réévaluer sans cesse la valeur thérapeutique apportée par les médicaments, et de positionner à leur juste place les nouveaux médicaments et ceux qui sont déjà disponibles dans la panoplie des options thérapeutiques disponibles, en évolution constante. C'est la mission, entre autres, des organismes d'évaluation pharmaco-économiques. Pourtant, ce qui semble en théorie raisonnable, se heurte en pratique à plusieurs obstacles.

**Pas assez d'études comparatives.** Dans certains domaines médicaux, il n'y a pas suffisamment d'études comparant les médicaments disponibles entre eux, ni avec les thérapeutiques non médica-

menteuses, selon des critères d'évaluation pertinents pour les patients. Par exemple, le travail de l'IQWiG sur les glinides s'est heurté à cet obstacle. Deux substances de cette famille d'antidiabétiques, le *repaglinide* et le *nateglinide*, ont été respectivement autorisées en 1998 et 2001. Dans les études fournies pour l'obtention de l'AMM, l'évaluation portait sur un critère dit intermédiaire, l'effet hypoglycémiant des glinides, et sur la surveillance des effets indésirables que ces substances pouvaient provoquer, par exemple des hypoglycémies. En 2009, au moment de l'évaluation des glinides par l'IQWiG, dix ans après l'autorisation, aucune nouvelle étude n'était disponible quant à l'efficacité des glinides sur le critère clinique pertinent qu'est la réduction des complications du diabète (survenue d'infarctus, d'accidents vasculaires cérébraux ou de lésions rénales). En outre, des études comparatives pertinentes avaient été réalisées mais uniquement pour deux autres classes d'antidiabétiques. À défaut d'études, la valeur thérapeutique ajoutée des glinides comparé aux nombreuses autres options thérapeutiques pour les patients atteints de diabète reste donc incertaine (7).

Au moins pour les nouveaux médicaments, on peut toutefois s'attendre à ce que les nouvelles modalités de fixation des prix deviennent une incitation efficace à réaliser plus d'études comparatives à l'avenir. Mais nous serons encore confrontés pendant des dizaines d'années aux médicaments déjà commercialisés. Il faudra vraisemblablement pour ces médicaments des études indépendantes des firmes pharmaceutiques.

**Tous les résultats d'études doivent être rendus publics.** Le deuxième obstacle à une évaluation solide des médicaments est celui de l'accès aux données. Depuis environ 30 ans, le problème du biais de publication est reconnu. Biais de publication signifie que la publication d'une étude dépend de son résultat. Il est désormais connu que les études positives sont publiées plus souvent et de manière plus précoce que des études négatives. Le biais de publication engendre en réalité la création d'une image déformée d'un médicament, avec des effets positifs souvent surestimés et d'éventuels dégâts sous-estimés (8,9).

L'évaluation de l'antidépresseur *réboxétine* illustre les répercussions dramatiques que peut avoir un biais de publication. Les recherches de l'IQWiG ont montré qu'une grande partie des données concernant la *réboxétine* n'ont pas

été publiées de manière adéquate. Il aura fallu un débat public intense pour que le fabricant rende disponible, après un refus initial, l'ensemble des données nécessaires à l'évaluation de la *réboxétine*. L'analyse de l'ensemble des données a montré que la *réboxétine* ne réduisait pas plus les symptômes d'une dépression qu'un placebo et qu'elle était moins efficace que d'autres antidépresseurs (10,11). Les études publiées avaient au contraire engendré l'image d'un médicament efficace, comparable aux autres antidépresseurs.

Un préalable essentiel à une évaluation solide des médicaments est l'accès à l'ensemble des données. Ces dernières années, l'expérience a montré que le problème du biais de publication ne peut être résolu que par l'obligation légale de publier les résultats de toutes les études menées. Plus de transparence est nécessaire, que cela soit pour les nouveaux médicaments ou pour ceux qui sont déjà sur le marché. Cette transparence est indispensable afin de permettre aux organismes d'évaluation pharmaco-économique, ainsi qu'à des acteurs comme *Prescrire* et à d'autres bulletins médico-pharmaceutiques indépendants, de disposer d'une base solide pour leur travail.

## Perspectives

L'évaluation critique des médicaments guide les prises de décisions quant à l'utilisation de nouveaux traitements. Parallèlement, l'évaluation critique des médicaments constitue une incitation au développement de médicaments répondant aux besoins réels des patients, et elle contribue ainsi par son existence même à l'émergence de progrès thérapeutiques. En ce sens, le travail de *Prescrire* contribue aussi à l'amélioration de la qualité des soins qui pourront être apportés aux patients dans le futur.

Beate Wieseler

### Déclaration de liens d'intérêts\* :

Beate Wieseler : « Je déclare ne pas avoir de liens d'intérêts qui puissent conduire à la mise en cause de mon indépendance. L'IQWiG est une organisation indépendante de l'industrie pharmaceutique et des dispositifs médicaux. L'IQWiG est financé par les contributions de tous les organismes d'assurance maladie obligatoire (Gesetzlichen Krankversicherung, GKV) selon un montant fixé chaque année par le Comité fédéral qui rassemble les organisations de médecins, dentistes, psychothérapeutes, hôpitaux et caisses d'assurance maladie en Allemagne (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA). »

\*- Décret du 25 mars 2007 ; Art. R. 4113-110 du Code de la santé publique.

## Références.

- 1- "Déclaration de l'ISDB sur le Progrès Thérapeutique dans le domaine des médicaments" Paris, 15.-16. November 2001 : 1-12.
- 2- Biomarkers Definitions Working Group "Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework" *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2001; 69(3): 89-95.
- 3- van Luijn JC, Gribnau FW, Leufkens HG "Availability of comparative trials for the assessment of new medicines in the European Union at the moment of market authorization" *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(2): 159-162.
- 4- Prescrire Editorial Staff "A look back at 2009: one step forward, two steps back" *Rev Prescrire* 2010; 19 (106): 89-94.
- 5- Schwabe U, Paffrath D (Ed) "Arzneiverordnungsreport 2010". Heidelberg: Springer; 2010.
- 6- Garattini S, Chalmers I. "Patients and the public deserve big changes in evaluation of drugs" *BMJ* 2009; 338: b1025.
- 7- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen "Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht"; Auftrag A05-05C [online]. 04.06.2009 [Zugriff: 24.09.2009]. (IQWiG-Berichte; Band 48). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-05C\\_Abschlussbericht\\_Glinide\\_zur\\_Behandlung\\_des\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-05C_Abschlussbericht_Glinide_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).
- 8- Song F, Parekh S, Hooper L, Loke YK, Ryder J, Sutton AJ et al. "Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases" *Health Technol Assess* 2010; 14(8): 1-193.
- 9- McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schuler YB, Kölsch H, Kaiser T. "Reporting bias in medical research: a narrative review" *Trials* 2010; 11(1): 37.
- 10- Eydung D, Lelgemann M, Grouven U, Harter M, Kromp M, Kaiser T et al. "Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials" *BMJ* 2010; 341: c4737.
- 11- Wieseler B, McGauran N, Kaiser T. "Finding studies on reboxetine: a tale of hide and seek" *BMJ* 2010; 341: c4942.

**IQWiG** Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Institute for Quality and Efficiency in Health Care

L'IQWiG, l'Institut allemand de qualité et d'efficacité en santé, est un institut scientifique indépendant qui étudie les bénéfices et les risques des interventions thérapeutiques pour les patients. L'IQWiG informe en permanence le public des avantages et des inconvénients que les différentes thérapeutiques et moyens diagnostiques peuvent avoir. Pour plus d'informations : [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)