

Politique du médicament en cancérologie : comment évaluer, comment utiliser, comment payer ?

Drug politics in oncology: evaluation, use and payment

J.F. Bergmann*

L'évaluation des thérapeutiques et les exigences pour la mise sur le marché d'un nouveau médicament ont considérablement évolué depuis une quinzaine d'années, notamment en oncologie. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) sont données au niveau européen à partir d'un dossier clinique qui s'est allégé en termes d'efficacité et renforcé en termes de sécurité. Une simple supériorité d'efficacité versus un placebo, avec parfois des entorses aux règles méthodologiques de base (essai contrôlé, randomisé, en double aveugle avec un critère principal d'évaluation et une analyse en intention de traiter sur un critère médicalement pertinent), est désormais parfois suffisante, et la "quantité d'effet" n'est pas un critère majeur pour l'AMM.

Des outils méthodologiques spécifiques à l'oncologie posent souvent des problèmes d'interprétation :

➤ Les essais en crossover dans lesquels les patients en échec dans le bras contrôle peuvent bénéficier secondairement du nouveau traitement de l'autre bras conduisent à ce que progressivement tous les patients des 2 bras reçoivent le traitement à l'étude immédiatement ou de façon différée. Il est alors définitivement impossible de connaître l'effet spécifique du traitement sur la survie globale (SG) par rapport au bras contrôle, et ces techniques, souvent imposées pour des pseudo-raisons éthiques, nous privent définitivement de la mesure de l'efficacité en termes de survie qui reste le critère le plus pertinent dans les cancers graves, difficiles à traiter.

➤ Les analyses intermédiaires qui s'autorisent à mesurer l'efficacité du traitement non pas au terme de l'essai mais plus précocement risquent de conduire à un arrêt prématuré lorsque les résultats obtenus semblent satisfaisants. Mais il faut bien

savoir qu'on aura alors un suivi plus court que celui prévu dans le protocole et donc que les données au long cours ne seront plus disponibles. On se prive, là aussi, d'informations majeures qu'il ne sera plus jamais possible d'obtenir par rapport à un bras contrôle. Ce n'est que pour des raisons de sécurité liées à une évidente divergence entre les 2 bras de traitement qu'un comité indépendant peut décider d'un arrêt prématuré de l'essai mais sûrement pas pour un simple résultat d'efficacité satisfaisant.

➤ Les essais dits de "maintenance" où la chimiothérapie se poursuit après rémission pour retarder ou empêcher une rechute posent des problèmes d'interprétation : quel est l'intérêt de poursuivre une chimiothérapie dans le seul but de retarder la chimiothérapie suivante ? La rechute, lorsqu'elle surviendra, sera-t-elle d'aussi "bonne qualité" ou plus grave car apparaissant avec une tumeur "résistante" au traitement de maintenance ?

La médecine personnalisée ou de précision associant une stratégie thérapeutique à un marqueur spécifique prend une place de plus en plus importante, mais impose un marqueur discriminant avec de bonnes valeurs prédictives, et surtout une validation prospective montrant bien que son usage a un effet cliniquement significatif sur le pronostic de la maladie. Les essais de non-infériorité, de plus en plus fréquents versus un comparateur de référence, posent des problèmes méthodologiques spécifiques imposant notamment la définition de bornes de non-infériorité pertinentes, un suivi très exigeant et une analyse en intention de traiter et en per protocole.

Ces bornes de non-infériorité ne sont pas définies par un statisticien ou un méthodologiste mais par les cliniciens qui apprécient, en fonction du type de tumeur et de la réponse habituellement observée

* Département de médecine interne, hôpital Lariboisière, Paris.

Points forts⁺⁺

- » Les nouvelles méthodologies de l'évaluation thérapeutique en oncologie (essai en crossover, analyse intermédiaire, essai de maintenance, etc.) posent de réels problèmes d'interprétation et de pertinence clinique.
- » L'autorisation de mise sur le marché européenne évalue essentiellement la qualité pharmaceutique et la sécurité d'un nouveau médicament, mais ne prend en compte ni la quantité d'effet ni la place du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique.
- » La Commission de la transparence de la Haute Autorité de santé évalue l'intérêt clinique d'un nouveau médicament par rapport au traitement de référence et définit sa population cible. Cette évaluation guide la fixation des prix.

avec les traitements de référence, ce qui constitue une similitude d'efficacité clinique. Dans l'essai de non-infériorité, il est indispensable que l'ensemble de l'intervalle de confiance de l'efficacité de nouveaux médicaments soit dans les limites de ces bornes de non-infériorité. Les études mal conduites avec une population trop hétérogène et une évaluation peu rigoureuse aboutissent toujours à une conclusion d'absence de différence et peuvent donc conduire à une impression de non-infériorité simplement liée à la faiblesse méthodologique de l'étude.

L'AMM européenne s'appuie de plus en plus sur une expertise interne et est particulièrement tournée vers la qualité pharmaceutique et la sécurité du médicament. En synthèse, cette AMM n'est qu'une autorisation et non une recommandation, et elle permet la mise à disposition de médicaments ayant une "quantité d'effet" peu pertinente. La possibilité d'accorder une AMM conditionnelle est éthiquement difficile à admettre, notamment en oncologie, sauf dans l'attente de données de sécurité indispensables. Même si une étude de phase III très attendue est décevante en termes d'efficacité, il y aura toujours des patients répondeurs grâce au nouveau traitement. Il sera difficile au terme d'une AMM conditionnelle de la retirer et de dire aux patients en cours de traitement que celui-ci s'arrête. C'est pour cela que la notion d'AMM conditionnelle est finalement bien artificielle dans le monde de l'oncologie.

Les AMM étant faciles à obtenir et les prescripteurs français ayant la réputation d'avoir une forte attirance pour les nouvelles molécules et pour des lignes répétées de chimiothérapie, l'instance de contrôle national est donc désormais la Commission de la transparence, chargée du remboursement des nouveaux médicaments. Ce "dernier rempart" est une instance nationale d'incitation au bon usage et fait une analyse rigoureuse de la qualité méthodologique du développement des médicaments. Elle analyse l'utilité réelle d'une nouvelle stratégie thérapeutique, prend en compte la "quantité d'effet", la transposabilité des études et la place du nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique. Devant le relatif laxisme de l'AMM européenne, elle se sent chargée d'une mission beaucoup plus restrictive pouvant conduire soit au non-remboursement de certaines thérapeutiques

sans bénéfice clinique net, soit à l'obtention d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) de bas niveau pour des molécules ayant éventuellement un mécanisme d'action tout à fait séduisant mais n'entraînant pas un bénéfice clinique majeur pour le patient en termes de survie. Même si les règles ne sont pas intangibles ni gravées dans le marbre, on peut considérer qu'un médicament n'améliorant pas la survie d'au moins 2 mois par rapport au traitement de référence risque de ne pas se voir remboursé. Lorsque l'amélioration n'apparaît que sur la survie sans progression (SSP) ou qu'avec un gain de SG de quelques mois, il est habituel que l'ASMR soit de niveau IV ou V, conduisant à des prix nationaux proches du prix des comparateurs déjà indiqués dans le même cancer. Ce n'est que si le bénéfice thérapeutique par rapport au traitement de référence est très important (par exemple, un gain de SG de plus de 6 mois) que l'ASMR sera de niveau I, II ou III conduisant à des prix européens comparables pour le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et la France. Pour la Commission de la transparence, les comparaisons indirectes, les essais versus placebo, les données en "vie réelle", les modélisations médico-économiques ou les données de qualité de vie ont peu de poids face aux données dures d'efficacité clinique.

Concernant la qualité de vie, il serait logique de considérer qu'un gain en SSP ou en SG va de pair avec une amélioration de celle-ci, mais la difficulté à mesurer la qualité de vie et les effets indésirables induits par la chimiothérapie rendent cette situation finalement assez rare.

L'évolution des prix des nouveaux médicaments, la multiplicité des lignes thérapeutiques, l'utilisation de polychimiothérapies, l'allongement des schémas thérapeutiques entraînent des augmentations de prix pour la prise en charge d'un malade atteint d'un cancer digestif qui risquent de devenir tout à fait disproportionnées et économiquement intenable eu égard aux bénéfices observés. La personnalisation de la prescription et la technologie du médicament ne sont pas en soi des gages de prix élevé. Une réflexion nationale sur les prix de ces médicaments est en cours. On pourrait imaginer un prix global par "cure" d'un patient ou un prix général pour l'ensemble de la prise en charge d'une pathologie au niveau national.

Mots-clés

Évaluation

Méthodologie

Autorisation de mise sur le marché

Commission de la transparence

Highlights

» *The New methodologies in oncologic therapeutic evaluation (cross-over design, interim analysis, maintenance trials...) lead real concerns in clinical relevance.*

» *The New drugs authorization at European level is based on pharmacological quality and safety. It does not take into account the magnitude of the clinical efficacy or the place in the therapeutic strategy of the new drug.*

» *The Transparency Commission of the Haute Autorité de Santé evaluates the clinical benefit of the new drug in comparison with the other reference treatment recommended for the same cancer. It evaluates the target population of the new drug. Its conclusions help for the price determination.*

Keywords

Evaluation

Methodology

New drug authorization

Transparency Commission

Conclusion

Les grands progrès thérapeutiques seront toujours fondés sur une méthodologie indiscutable et des bénéfices cliniques importants. Les instances nationales, en particulier la Haute Autorité de santé, sont désormais le contrôleur national de la prescription. Au-delà d'une analyse critique de la légitimité technico-réglementaire de ces déci-

sions, nous devons rester sur une prescription réfléchie s'appuyant individuellement sur l'état du patient et sur ses désirs. Des prix plus élevés en oncologie ne sont acceptables que si le bénéfice clinique est lui aussi supérieur. Il est donc du devoir du prescripteur d'instaurer une réflexion permanente sur la juste prescription et de faire ses choix thérapeutiques avec patience, exigence et esprit critique. ■

J.F. Bergmann déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen, Bayer, Celgène, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Roche et Sanofi.

EN PARTENARIAT AVEC
LE COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES FRANÇAIS



2^e ÉDITION

cœur & cancer

24 & 25 NOVEMBRE 2016

Auditorium Marceau
12 avenue Marceau 75008 Paris

DIRECTION SCIENTIFIQUE

Alain Cohen Solal
Alain Toledano

PROGRAMME & INSCRIPTION EN LIGNE SUR
www.os-p.fr

OS-P
Oncologie Saint-Paul

19 rue Saint-Denis 92100 Boulogne-Billancourt

stephanie.magnan@os-p.fr/
+33 (0)1 41 10 06 54

florian.aim@os-p.fr/
+33 (0)1 41 10 06 51