

Année 2009

THÈSE POUR LE DIP  ME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Pauline VITRÉ

n e le 26 octobre 1984
  NANTES

ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE DES NOUVEAUX MÉDICAMENTS MIS SUR LE MARCHÉ EN AUSTRALIE

soutenance publique le vendredi 10 juillet 2009
  la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Université Paris Descartes

Directrice de Thèse

Agnès VITRY Senior Research Fellow, Quality Use of Pharmacy Practice
Research Centre, Sansom Institute, University of South Australia

Présidente du Jury

Geneviève MAURAS Professeur de Biologie Cellulaire, UFR Sciences
Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Université d'Angers

Membres du Jury

Caroline MASCRET Maître de Conférences en Droit et économie de la
Santé, UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Université d'Angers

Florence VANDEVELDE Pharmacien, Chargée de missions à Prescrire

Jacques PINEL Ancien Responsable Qualité Pharmaceutique   Médecins Sans
Frontières

Carinne BRUNETON Docteur en Pharmacie   Réseau Médicaments et
Développement

Jean-Louis MONTASTRUC Professeur de Pharmacologie Clinique à la
Faculté de Médecine de Toulouse, Chef du Service de Pharmacologie Clinique des
Hôpitaux de Toulouse, Directeur du Centre de Midi Pyrénées de Pharmacovigilance, de
Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament



UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé
16, Boulevard Daviers
49045 ANGERS Cedex
Tél : 02 41 22 66 00 Fax : 02 41 22 66 34

Personnel enseignant

Année universitaire 2008-2009

PROFESSEUR

Discipline

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
CHALEIL Denis	Pharmacie Clinique
COTTIN Jane	Bactériologie - Virologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PROUST Jacques-Emile	Biophysique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Mathématiques - Statistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
TRONCHIN Guy	Immunologie
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAÎTRE DE CONFÉRENCES**Discipline**

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CORVEZ Pol	Sémiologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FAISANT Nathalie	Génie des Procédés Industriels
GALLAND Françoise	Biophysique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
GUILET David	Chimie Analytique
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
JOLIVET Jean-Paul	Biophysique
KHAN Mustayeen	Chimie Générale et Minérale
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie - Biopharmacie
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie Générale et Clinique
LAVAUULT Marie	Pharmacognosie
LE RAY Anne-Marie	Valorisation des Substances Naturelles
LICZNAR Patricia	Bactériologie - Virologie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES***Discipline***

MASCRET Caroline	Droit et Economie de la Santé
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management et Gestion des Organisations de Santé
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie
OGER Jean-Michel	Chimie
PASSIRANI Catherine	Pharmacotechnie
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

PROFESSEUR AGRÉGÉ***Discipline***

ALEXANDRE Jacques	Technologie et Sciences Industrielles
GENARD Nicole	Anglais
LECOMTE Stéphane	Anglais
ROUX Martine	Espagnol

Les résultats de l'étude sur l'évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2005 et 2007 en Australie n'ayant pas encore été publiés, les données présentées dans la seconde partie de ce rapport ne peuvent faire l'objet d'aucune communication et restent la propriété de University of South Australia.

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement l'ensemble des personnes ayant permis la réalisation de ma Thèse et en particulier :

Agnès Vitry : Senior Research Fellow, Quality Use of Pharmacy Practice Research Centre, Sansom Institute, University of South Australia.

Dr Agnès Vitry a supervisé la réalisation de ma Thèse et notamment l'étude sur l'évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments présentée dans la seconde partie de ce rapport

Huah Shin Ng : Étudiante en 4^{ème} année de Pharmacie, University of South Australia

Joel Lexchin : Emergency Physician, Drug Policy Expert and Professor at York's School of Health Policy & Management, Toronto, Canada

Libby Roughead : Project Co-Director, Quality Use of Pharmacy Practice Research Centre, Sansom Institute, University of South Australia.

L'étude sur l'évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments présentée en seconde partie de ce mémoire a été réalisée en collaboration avec Huah Shin Ng et sous la supervision du Dr Agnès Vitry. Dr Joel Lexchin et Libby Roughead ont apporté leur lecture critique.

Mes sincères remerciements vont également à l'ensemble du Jury, pour m'avoir fait l'honneur de leur présence à ma soutenance de Thèse, ainsi qu'à toutes les personnes qui m'ont encouragée pour ce projet en Australie :

Agnès Vitry : Senior Research Fellow, Quality Use of Pharmacy Practice Research Centre, Sansom Institute, University of South Australia, Directrice de Thèse

Geneviève Mauras : Professeur de Biologie Cellulaire, UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Université d'Angers, Présidente du Jury

Caroline Mascret : Maître de Conférences en Droit et Économie de la Santé, UFR Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Université d'Angers, Membre du Jury

Florence Vandavelde : Pharmacien, Chargée de missions à Prescrire, Membre du Jury

Carinne Bruneton : Docteur en Pharmacie à Réseau Médicaments et Développement (ReMeD), Membre du Jury

Jacques Pinel : Ancien Responsable Qualité Pharmaceutique à Médecins Sans Frontières, Membre du Jury

Jean-Louis Montastruc : Professeur de Pharmacologie Clinique à la Faculté de Médecine de Toulouse, Chef du Service de Pharmacologie Clinique des Hôpitaux de Toulouse, Directeur du Centre de Midi Pyrénées de PharmacoVigilance, de PharmacoÉpidémiologie et d'Information sur le Médicament, Membre du Jury

Danielle Bardelay : Pharmacien, Co-fondatrice de Prescrire

Pierre Chirac : Pharmacien, Responsable de Rubrique de Prescrire

Frédérique Amiot-Ferrier : Pharmacien Responsable Rédactionnel et Pédagogique à Maformationofficinale.com

Pierre Touré : Professeur Agrégé de Pharmacie Galénique, Faculté de Pharmacie, Université de Caen, Président de Réseau Médicaments et Développement (ReMeD).

Enfin, je voudrais remercier tout particulièrement ma famille et mes amis pour leur précieux soutien.

Préambule

La première partie de ce mémoire est consacrée à une présentation générale de l'Australie : situation démographique, politique, socio-économique et sanitaire, fonctionnement du système de santé et politique nationale du médicament. Cette partie permet de mieux appréhender la seconde, présentant l'étude sur l'évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2005 et 2007 en Australie.

Une liste des acronymes les plus souvent utilisés pour nommer les organisations australiennes est disponible à la fin du rapport (Annexe 1).

Les termes anglais ont été pour la plupart traduits selon la terminologie française traditionnellement utilisée. Cependant, la terminologie anglaise a été indiquée dans les cas où la traduction pouvait prêter à confusion, afin d'éviter toute ambiguïté.

Sommaire

PARTIE I

L'Australie et la santé de ses populations

1	Introduction	13
2	Contexte	13
2.1	Situation démographique	13
2.2	Situation politique	13
2.3	Situation socio-économique.....	15
2.4	État de santé des populations	15
3	Généralités sur le système de santé australien.....	18
3.1	Répartition des responsabilités dans le système de santé	18
3.2	Financement du système de santé	19
3.2.1	L'assurance nationale de santé	19
3.2.2	Les assurances privées	20
4	Le médicament en Australie	20
4.1	La mise sur le marché et le remboursement des médicaments	20
4.1.1	L'enregistrement des médicaments	20
4.1.2	L'inscription sur la liste des médicaments remboursés par le PBS.....	21
4.2	Politique nationale du médicament	24
4.2.1	Qualité, tolérance, efficacité	26
4.2.2	Accès rapide à un coût abordable	26
4.2.2.1	Conditions d'attribution pour les usagers	26
4.2.2.1.1	Co-paiement (« ticket modérateur »).....	26
4.2.2.1.2	Catégories spéciales d'usagers	27
4.2.2.1.3	Médicaments ayant un coût inférieur au co-paiement.....	27
4.2.2.1.4	« Safety net record».....	27
4.2.2.1.5	« Minimum Pricing Policy» (Politique du prix minimum)	27

4.2.3	Viabilité et responsabilité de l'industrie pharmaceutique	27
4.2.4	Bon usage des médicaments	28
4.3	Les dépenses médicamenteuses.....	30
5	Conclusion.....	33

PARTIE II

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2005 et 2007 en Australie

1	Introduction	35
2	Objectifs.....	40
3	Matériel et Méthodes	40
4	Résultats	46
4.1	Recommandations de l'ADEC	46
4.2	Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments	49
4.3	Comparaison des classifications	58
4.4	Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Australie et en Europe	65
4.5	Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Australie et de publication de l'évaluation par LRP	66
5	Discussion	67
5.1	Recommandations de l'ADEC	67
5.2	Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments	67
5.3	Fiabilité des classifications utilisées	70
5.4	Explications des divergences	70
5.4.1	Qualité des preuves scientifiques et confiance en la validité des résultats	70
5.4.1.1	Comparaisons indirectes	71
5.4.1.2	Critères intermédiaires d'évaluation	72
5.4.1.3	Maturité des données	74

5.4.2	Estimation des bénéfices potentiels et incertains.....	75
5.4.3	Importance relative des bénéfices et des effets indésirables	76
5.5	Absence de rapport public d'évaluation des nouveaux médicaments recommandés par l'ADEC	77
5.6	Classifications de Motola et d'Ahlqvist-Rastad	77
5.7	Forces et limites de l'étude	79
6	Conclusion.....	81
Références Bibliographiques.....		82
Annexes		91
Résumé.....		116
Listes des figures, tableaux et annexes		118

PARTIE I

L'Australie et la santé de ses populations

1 Introduction

Malgré son éloignement géographique, l'Australie est certainement le pays le plus européenisé au monde en raison de son héritage politique et culturel. La compréhension du fonctionnement du système de santé et de la politique du médicament en Australie permet de situer le contexte de l'étude présentée en seconde partie.

2 Contexte

2.1 Situation démographique

L'Australie est le sixième plus grand pays du monde. Son histoire est relativement récente. L'arrivée des premiers Européens en provenance de Grande Bretagne date de 1788. La population australienne inclut les peuples aborigènes, ceux des îles Torres Strait (occupant la plupart du continent avant l'arrivée des Européens) et des migrants d'environ 200 pays. Elle présente ainsi une communauté multi-culturelle. Selon le dernier rapport « 3101.0 - Australian Demographic Statistics » du bureau des statistiques australien (Australian Bureau of Statistics, <http://www.abs.gov.au>), la population australienne était estimée en mars 2008 à 21 282 600 habitants. La majorité de la population est concentrée dans les villes côtières de l'Est et du Sud-Est du continent. Ceci constitue une difficulté pour les prestations des services de santé compte tenu des distances importantes entre les centres et du manque d'infrastructures. Au 30 juin 2006, la population indigène était estimée à 517 043 résidents, incluant la population d'origine aborigène et les habitants des îles Torres Strait (3101.0 - Australian Demographic Statistics).

2.2 Situation politique

La structure politique actuelle est la conséquence de la fédération en 1901 des anciennes colonies en un Commonwealth d'Australie, avec un parlement fédéral siégeant à Canberra (capitale administrative), des parlements dans chacun des six États (Australie du Sud, Australie de l'Ouest, Queensland, Nouvelles Galles du Sud,

Victoria et Tasmanie) et deux Territoires (Territoire du Nord et Territoire de la capitale australienne) (Figure 1). L'Australie a conservé un système politique stable de type démocratie libérale mais reste une monarchie membre du Commonwealth des Nations. Ainsi, bien que ce pays soit une nation indépendante, la Reine Élisabeth II est officiellement Reine d'Australie. L'administration publique partage les responsabilités à trois niveaux : national, territorial (États/Territoires) et local. Cette répartition se retrouve également au niveau de la gestion du système de santé.

Figure 1

Découpage de l'État fédéral australien en six États et deux Territoires



©Oxford Cartographers
Copyright Oxford Cartographers reproduced by permission

2.3 Situation socio-économique

Selon le dernier rapport de l'OMS « World Health Statistics 2008 » accessible à partir du lien : <http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>, en 2005, les dépenses totales de santé en pourcentage de Produit Interieur Brut (PIB) étaient de 8,8% ce qui est supérieur à celles du Japon (8,2%), et du Royaume Uni (8,2%) mais inférieur à celles du Canada (9,7%), de la France (11,2%) et des États-Unis (15,2%). Les dépenses du gouvernement australien en 2005 pour la santé représentaient 67% des dépenses totales de santé et 17% des dépenses totales du gouvernement. Les dépenses privées s'élevaient à 33% des dépenses totales de santé. En 2005, les dépenses totales en termes de santé par habitant en Australie s'élevaient à 3181 USD, ce qui est plus que le Japon (2936 USD), mais moins que le Royaume Uni (3064 USD), le Canada (3430 USD) la France (3819 USD) et les États-Unis (6350 USD).

Selon une étude récente de l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) « Etude économique de l'Australie 2008 » accessible sur le site <http://www.oecd.org>, l'économie australienne est tout à fait remarquable de par ses performances. Elle présente en effet une forte croissance depuis plus de 15 ans, le taux de chômage est proche de son niveau le plus bas depuis 33 ans et le niveau de vie des Australiens progresse plus rapidement que pour le reste des pays de l'OCDE. Cependant, face aux turbulences actuelles des marchés financiers internationaux, l'évolution de l'économie australienne risque d'en être affectée.

2.4 État de santé des populations

Le 20^{ème} siècle fut une période de développement social, économique et scientifique important pour l'Australie. Les bénéfices dans le domaine de la santé ont été notables : meilleure nutrition et qualité de vie depuis le début du siècle dernier, plus large couverture immunitaire et amélioration des traitements médicaux dans la seconde partie du siècle, prise de conscience des impacts du style de vie et facteurs socio-économiques sur la santé plus récemment. De telles avancées ont permis de diminuer la mortalité et d'augmenter l'espérance de vie.

Selon les dernières données sur la mortalité de l'institut australien de la santé (Australian Institute of Health and Welfare, Latest Mortality Data, http://www.aihw.gov.au/mortality/data/current_data.cfm#top), dans les années 1900, les principales causes de mortalité étaient les maladies infectieuses et parasitaires, les affections respiratoires, suivies des maladies cardiovasculaires et des cancers. Une nette diminution de la mortalité par maladies infectieuses et parasitaires, ainsi qu'une légère diminution de la mortalité par affections respiratoires ont été observées :

- Le nombre de décès par maladies infectieuses et parasitaires a nettement diminué, passant de 25% en 1907 à 1% du nombre total de décès en 2006
- Le nombre de décès par affections respiratoires a diminué, passant de 13% en 1907 à 8% du nombre total de décès en 2006.

Les décès par maladies cardio-vasculaires et cancers n'ont quant à eux pas diminué au cours du siècle dernier, et demeurent de nos jours les principales causes de mortalité (Tableau 1 et 2).

Tableau 1

Principales causes de mortalité chez les hommes en Australie en 2006

Principales causes de mortalité	Nombre	Pourcentage	rang
Maladies cardio-vasculaires	21 562	31,5	1
Cancers	21 858	31,9	2
Bronchopneumopathies chroniques obstructives	2 702	3,9	3
Démence et pathologies associées	2 168	3,2	4
Diabète	1 825	2,7	5

Tableau 2**Principales causes de mortalité chez les femmes en Australie en 2006**

Principales causes de mortalité	Nombre	Pourcentage	Rang
Maladies cardio-vasculaires	24 108	37,0	1
Cancers	16 863	25,9	2
Bronchopneumopathies chroniques obstructives	2 059	3,2	4
Démence et pathologies associées	4 551	7,0	3
Diabète	1 837	2,8	5

Les Australiens bénéficient d'un niveau de santé, d'une qualité et espérance de vie parmi les meilleurs au monde. Cependant, l'état de santé des populations aborigènes et des habitants des îles Torres Strait reste moins bon que celui de l'ensemble des autres Australiens. Selon les données du rapport de l'OMS « World Health Statistics 2008 », l'espérance de vie à la naissance en 2006 était de 79 ans pour les hommes et de 84 ans pour les femmes (Tableau 3). Ces données sont comparables à celles de la France (Tableau 4).

Tableau 3**Espérance de vie à la naissance selon le sexe en Australie**

Espérance de vie à la naissance (en années)				Espérance de vie en bonne santé à la naissance (en années)
Sexe / Année	1990	2000	2006	2002
Homme	74	77	79	71
Femme	80	82	84	74

Tableau 4**Espérance de vie à la naissance selon le sexe en France**

Espérance de vie à la naissance (en années)				Espérance de vie en bonne santé à la naissance (en années)
Sexe / Année	1990	2000	2006	2002
Homme	73	75	77	69
Femme	81	83	84	75

3 Généralités sur le système de santé australien

Le système de santé australien est largement considéré comme l'un des meilleurs au monde. Il comprend différentes sortes de prestations médicales :

- les médecins généralistes (general practitioner, « GP »),
- les spécialistes (les patients n'ont pas accès directement aux spécialistes ni aux services hospitaliers, sauf en cas d'urgence),
- les hôpitaux publics dont les soins sont gratuits avec Medicare,
- les hôpitaux privés dont les soins sont payants et indépendants de Medicare,
- les centres de santé communautaires au niveau local.

3.1 Répartition des responsabilités dans le système de santé

Une des caractéristiques essentielles du système de santé australien est le partage des responsabilités entre les différents niveaux du gouvernement : le Commonwealth d'une part et les États et Territoires d'autre part.

Le gouvernement du Commonwealth est principalement responsable de la définition des politiques et des programmes de financement par la gestion du système d'assurance-santé universel Medicare adopté en 1984 et de l'allocation des ressources aux différents États. Le financement du système de santé public est assuré majoritairement par les impôts et pour une petite part par un prélèvement sur les salaires. De nombreux autres programmes tels que la promotion de la santé, le contrôle des dépendances liées à l'alcool ou aux drogues et la campagne contre le

Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) font l'objet de financements additionnels aux États.

Les États et Territoires sont responsables de la gestion de la plupart des services de santé y compris les hôpitaux publics, les services de soins à domicile, les services dentaires, etc.

3.2 Financement du système de santé

Le financement du système de santé est organisé sur trois niveaux : Medicare (<http://www.medicareaustralia.gov.au/>), le Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS, <http://www.health.gov.au/pbs>) et les assurances privées. L'objectif national de financement des dépenses de santé est de donner à tout Australien, quelle que soit sa situation personnelle, un accès aux soins sans frais ou à un coût abordable, et le choix à la souscription d'un contrat d'assurance privée pour lequel le gouvernement a mis en place plusieurs mesures incitatives. Tout salarié souscrit d'office à un régime d'assistance médicale fédéral Medicare pour lequel le gouvernement prend en charge une part importante des frais médicaux.

3.2.1 *L'assurance nationale de santé*

Medicare est constitué de trois programmes couvrant respectivement les dépenses hospitalières publiques (Australian Health Care Agreement), les dépenses de certains services de santé (Medicare Benefit Scheme, MBS) et les produits pharmaceutiques (PBS). Une nomenclature liste les services remboursés en indiquant les tarifs et le niveau de remboursement. Les médicaments couverts doivent être inscrits sur une liste agréée par le PBS. Cette dernière inclut environ les trois-quarts des médicaments dispensés par les pharmacies de ville.

3.2.2 Les assurances privées

Afin de suppléer au système Medicare, environ 30% des Australiens souscrivent en plus à une assurance privée. Ces assurances privées sont souvent très onéreuses; une couverture maximale pour une famille coûte environ 3 000 AUD par an (Annexe 1).

4 Le médicament en Australie

4.1 La mise sur le marché et le remboursement des médicaments

Le processus de mise sur le marché et d'inscription sur la liste des médicaments remboursables par l'État via le PBS est présenté en figure 2.

4.1.1 L'enregistrement des médicaments

Le processus d'enregistrement des médicaments est comparable à celui appliqué en France.

Le laboratoire pharmaceutique souhaitant mettre sur le marché un médicament doit faire une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), qui sera alors évaluée par l'agence australienne du médicament (Therapeutics Goods Administration, TGA, <http://www.tga.gov.au>). Le TGA fait partie du Ministère de la Santé et de la Vieillesse (Department of Health and Ageing) et est régi par le Therapeutic Goods Act de 1989 (McEwen, J 2004). Il utilise une approche de gestion de risques pour réguler les médicaments; les médicaments destinés aux traitements de maladies graves seront évalués sur leur qualité, sécurité et efficacité tandis que les autres produits (vitamines, minéraux, etc.) seront évalués sur leur qualité et sécurité uniquement.

Le Pharmaceutical Sub-Committee (PSC) de l'Australian Drug and Evaluation Committee (ADEC, <http://www.tga.gov.au/DOCS/HTML/adec/adec.htm>) donne un avis consultatif puis le dossier est transmis à l'Australian Drug Evaluation Committee (ADEC).

Le Product Information (équivalent au Résumé des caractéristiques du produit en France) suit la même procédure et est commenté par le PSC et l'ADEC.

À l'issue de ces étapes, une recommandation est transmise au Ministère de la santé et de la vieillesse et lorsque l'avis est favorable, le produit est enregistré et peut être mis sur le marché.

4.1.2 L'inscription sur la liste des médicaments remboursés par le PBS

Lorsque le laboratoire qui commercialise un médicament souhaite obtenir son inscription sur la liste des médicaments remboursés par le PBS, il en fait la demande auprès du Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm>).

Le PBAC est un comité consultatif établi par la loi nationale sur la santé (National Health Act de 1953) qui équivaut à la commission de la transparence en France. Son rôle est de conseiller le Ministre chargé de la santé sur le choix des médicaments à prendre en charge par l'État via le PBS (Lopert, R & Rosenbaum, S 2007; Wonder, MJ, Neville, AM & Parsons, R 2006). Pour faire ses recommandations, il évalue l'efficacité et le rapport coût-efficacité du produit par une analyse économique (minimisation de coût, coût-efficacité, coût-utilité et coût-bénéfice), permettant de comparer les coûts et résultats du nouveau médicament avec des alternatives thérapeutiques déjà présentes sur le marché (y compris non médicamenteuses).

Le PBAC se réunit quatre fois par an et est assisté d'un sous comité économique (Economic Sub-Committee, ESC).

Chaque décision prise par le PBAC inclut des recommandations, rejets et ajournements, détaillés dans le Public Summary Document (PSD) disponible en ligne sur le site du Department of Health and Ageing depuis 2005 (http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-psds_explained). Le PBAC peut ainsi recommander la couverture du produit par le PBS au prix proposé par le laboratoire pharmaceutique, demander une baisse de prix, des conditions spéciales ou différer l'examen du dossier à la prochaine réunion. Quand un médicament est recommandé à être listé, le comité conseille le Pharmaceutical Benefits Pricing Authority (PBPA) puis des négociations de prix sont directement engagées entre le PBPA et le laboratoire pharmaceutique. Un nouveau médicament ne peut pas être mis sur le marché à un coût supérieur à celui d'un

traitement déjà disponible, à moins qu'il ne possède une efficacité ou une sécurité thérapeutique supérieure aux médicaments existants.

Le Ministre chargé de la santé ne peut lister un médicament sans que le PBAC n'ait donné un avis favorable. Si l'inscription est accordée, le médicament figurera sur une liste : le Pharmaceutical Benefits Schedule.

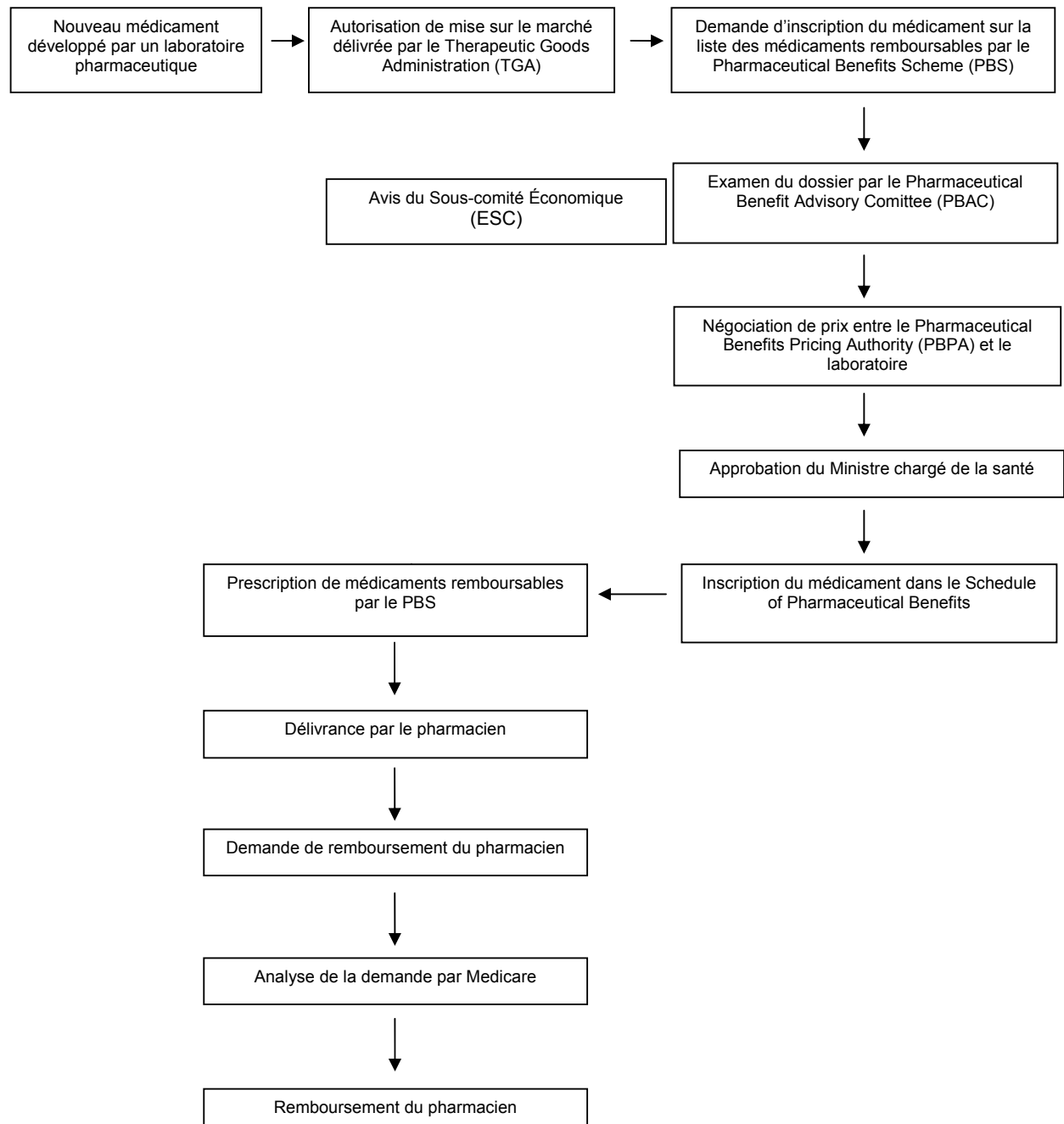
Le PBAC réexamine à intervalles réguliers l'ensemble des médicaments inscrits. Un médicament peut ainsi être retiré de la liste des médicaments remboursés.

Un médicament peut être remboursé :

- s'il permet de prévenir ou de traiter des pathologies qui ne sont pas encore couvertes ou de manière incomplète par les médicaments déjà enregistrés,
- s'il est plus efficace, mieux toléré, ou les deux à la fois, qu'un médicament déjà enregistré pour les mêmes indications,
- s'il est au moins aussi efficace et aussi bien toléré qu'un médicament déjà enregistré pour les mêmes indications et à un coût similaire,
- s'il est moins efficace ou moins bien toléré qu'un médicament déjà enregistré pour les mêmes indications mais à un coût inférieur.

Figure 2

Mise sur le marché, inscription sur la liste des médicaments remboursables par le PBS et remboursement des médicaments en Australie



4.2 Politique nationale du médicament

Dans les années 1950, l'Australie a commencé à développer une politique nationale du médicament afin de rendre accessible les médicaments vitaux à l'ensemble de la population en cas de nécessité. Dans les années 1990, une politique complète a été mise en place et en 2000 un document officiel intitulé l'Australian National Medicine Policy a été publié (celui-ci est disponible à l'adresse : <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/nmp-objectives-policy.htm>).

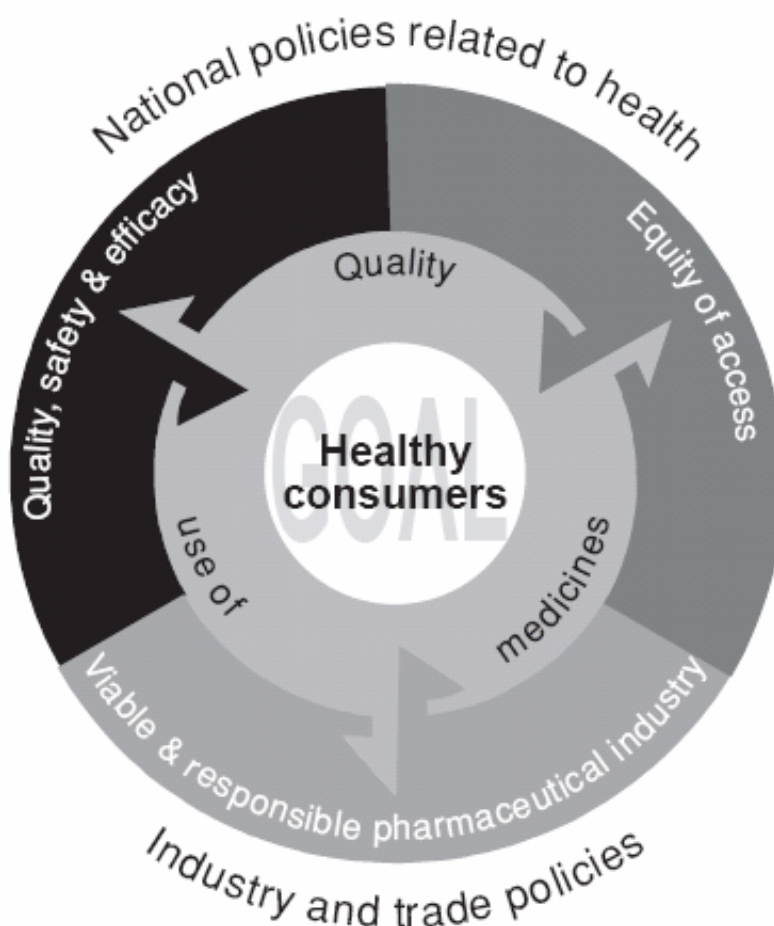
La politique nationale du médicament associe des objectifs économiques aux objectifs sanitaires.

Les quatre aspects centraux de la politique nationale du médicament sont :

1. fournir des médicaments dont la qualité, la tolérance et l'efficacité sont acceptables et établies,
2. fournir un accès sûr aux médicaments nécessaires, à un coût abordable et dans un délai approprié grâce au Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS),
3. maintenir une industrie pharmaceutique responsable et viable,
4. assurer une utilisation appropriée des médicaments par les professionnels de santé et les consommateurs.

Comme le montre la figure 3, ces quatre éléments sont interdépendants. L'objectif central étant la santé du patient, celle-ci passant par le bon usage du médicament, lui-même dépendant de (1) la qualité, la tolérance, l'efficacité du médicament, (2) de son accès rapide à un coût abordable, et de (3) la viabilité et la responsabilité de l'industrie pharmaceutique. L'ensemble est réglementé par les politiques relatives à la santé, à l'industrie et au commerce.

Figure 3
Politique nationale du médicament en Australie



Source : The National Strategy for Quality Use of Medicines, Plain English Edition
 Australian Government, Department of Health and Ageing
 © Commonwealth of Australia 2002
 Copyright Commonwealth of Australia reproduced by permission

([http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/CA777524C860DFF2CA256F1800468B61/\\$File/natstrateng.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/CA777524C860DFF2CA256F1800468B61/$File/natstrateng.pdf))

National policies related to health : Politiques nationales de santé
Quality, safety & efficacy : Qualité, sécurité & efficacité
Equity of access : Accès équitable
Viable & responsible pharmaceutical industry : Industrie pharmaceutique viable et responsable
Quality use of medicines : Bon usage du médicament
Goal = Healthy consumers : Objectif = Santé du patient
Industry and trade policies : Politiques de l'industrie et du commerce

En février 2009, le gouvernement australien a annoncé l'organisation de la nouvelle structure consultative de la politique nationale du médicament. Celle-ci est hiérarchisée en trois niveaux :

- l'exécutif (National Medicines Policy Executive)
- le comité (National Medicines Policy Committee)
- l'assemblée (National Medicines Policy Partnerships Forum)

L'exécutif conseille le Ministre chargé de la santé et de la vieillesse sur la mise en oeuvre de la politique nationale du médicament. Il est formé par les Présidents des différentes branches de la politique nationale du médicament, ainsi que par des représentants du gouvernement.

Le comité conseille l'exécutif sur les problèmes émergents concernant la politique du médicament. Il entreprend, supervise et étudie également des projets et travaux de recherche sous la demande de l'exécutif.

L'assemblée permet aux intervenants d'échanger sur la politique nationale du médicament, sa mise en oeuvre, ses partenariats, ses défis et opportunités.

4.2.1 Qualité, tolérance, efficacité

La qualité, la tolérance et l'efficacité du médicament relèvent de la compétence du TGA lors de l'enregistrement des médicaments. Celui-ci doit assurer la disponibilité rapide de médicaments de qualité satisfaisante, sûrs et efficaces.

Une fois le médicament mis sur le marché, l'Adverse Drug Reactions Advisory (ADRAC) coordonne les activités de pharmacovigilance.

4.2.2 Accès rapide à un coût abordable

Le National Health Act datant de 1953 et ses amendements ultérieurs précisent que le PBS doit garantir à tout résident australien un accès aux médicaments vitaux et à un prix abordable. Pour cela, le gouvernement prend en charge le remboursement de certains médicaments et met en place des conditions d'attribution pour les usagers.

4.2.2.1 Conditions d'attribution pour les usagers

4.2.2.1.1 Co-paiement (« ticket modérateur »)

Le co-paiement est le montant demandé au patient pour la délivrance de chacune des prescriptions de médicaments appartenant à la liste du PBS et figurant sur une ordonnance. Chaque prescription coûte en général bien plus cher que ce co-paiement. Pour l'ensemble des usagers, cette somme est de 32,90 AUD depuis le 1^{er} janvier 2009. Le gouvernement australien paie la partie restante. Le montant de ce

co-paiement est revu chaque année au 1^{er} janvier selon le Consumer Price Index (CPI).

4.2.2.1.2 Catégories spéciales d'usagers

Il existe une catégorie spéciale « concessional users » (usagers à taux réduit) regroupant les personnes au chômage, celles à bas revenus et les retraités. Le co-paiement pour cette catégorie de patients est réduit à 5 AUD.

4.2.2.1.3 Médicaments ayant un coût inférieur au co-paiement

Pour les médicaments présentant un coût inférieur au co-paiement, une taxe supplémentaire aux coûts des médicaments peut être appliquée, mais celle-ci ne peut induire un coût supérieur à celui du co-paiement.

4.2.2.1.4 « Safety net record »

Le « Safety net » (littéralement filet de sécurité) fournit un niveau supplémentaire de prise en charge aux personnes ou familles grandes consommatrices de médicaments, lorsque la quantité de médicaments remboursés délivrés à l'année atteint un certain seuil.

4.2.2.1.5 « Minimum Pricing Policy » (Politique du prix minimum)

Le PBS ne rembourse un produit qu'à la hauteur du prix le plus bas enregistré parmi l'ensemble des marques présentes sur le marché. Les laboratoires sont libres d'appliquer un prix plus élevé s'ils le souhaitent. Le consommateur est libre d'acheter le produit de son choix. Cependant, la différence de coût entre le produit le moins cher et celui qu'il achète reste à sa charge. Selon la demande du patient, le pharmacien a le droit de substitution pour un médicament moins cher, quand le médecin l'a autorisé.

4.2.3 Viabilité et responsabilité de l'industrie pharmaceutique

La viabilité des laboratoires pharmaceutiques est en partie assurée par la rémunération négociée des produits remboursés par le PBS, mais également par des

mesures incitatives et des allègements de taxes en faveur de la recherche et du développement.

L'industrie pharmaceutique est également acteur de la politique nationale des médicaments.

4.2.4 Bon usage des médicaments

Le bon usage du médicament est l'un des objectifs centraux de la politique nationale du médicament en Australie (Figure 3).

Une stratégie nationale pour le bon usage du médicament a été élaborée et est disponible à l'adresse :

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/nmp-pdf-natstrateng-cnt.htm>.

Le terme médicament regroupe tout type de médicaments, qu'ils soient délivrés sous ordonnance ou non.

Le bon usage du médicament signifie :

- une sélection avisée des options de traitement (y compris traitement non médicamenteux approprié)
- un choix des médicaments appropriés si un médicament est considéré comme nécessaire (en considérant l'individu, le tableau clinique, les bénéfices-risques, la posologie, la durée de traitement, le coût pour l'individu et la société etc.)
- une utilisation sûre et efficace des médicaments pour obtenir les meilleurs résultats possible (limiter le mauvais usage, la surconsommation et sous-consommation, la surveillance et gestion des effets indésirables et de la polymédication)

Il s'applique aussi bien au niveau individuel qu'à l'échelle de la population.

Les acteurs du bon usage du médicament sont issus de domaines variés, gouvernementaux (Commonwealth, États, Territoires, agences et comités), et non gouvernementaux (consommateurs, média, professionnels de santé, laboratoires pharmaceutiques et les fournisseurs de soins de santé). Ces acteurs ont des intérêts différents, mais doivent coopérer dans le respect afin de promouvoir ensemble le bon usage du médicament.

Les composantes nécessaires pour atteindre le bon usage du médicament sont :

- politique de développement et mise en œuvre
- facilitation et coordination

- information objective et promotion éthique
- éducation et formation
- services et intervention
- recherche stratégique, collecte de données.

Les principales structures ayant un rôle majeur dans le bon usage du médicament sont :

- Le Bureau Exécutif et le Comité de la Politique Nationale du Médicament, chargés de l'application et mise en œuvre de la politique nationale du médicament
(<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/National+Medicines+Policy-1>).
- Le National Prescribing Service (NPS), qui est un organisme à but non lucratif indépendant du gouvernement et de l'industrie pharmaceutique. Il travaille en partenariat avec les professionnels de santé, le gouvernement, l'industrie et les associations de consommateurs afin de développer le bon usage des médicaments. Il fournit notamment des informations sur les médicaments destinés aux prescripteurs comme aux consommateurs et est accessible librement (<http://www.nps.org.au/>) : par exemple, publication d'un bulletin sur l'évaluation rationnelle des médicaments et de la recherche : Rational Assessment of Drugs and Research (NPS RADAR, comparant les médicaments aux thérapies antérieures, et donnant des informations sur les médicaments récemment admis au remboursement par le PBAC <http://www.npsradar.org.au>), visiteurs médicaux indépendants, audits, information personnalisée des prescripteurs sur leurs prescriptions, études de cas cliniques.

Une stratégie d'évaluation a été mise en œuvre afin d'étudier l'évolution du bon usage du médicament en Australie au niveau de la société (pharmacie d'officine, infirmières) (Sansom *et.al.* 1996 ; Baker 1998), des institutions (hôpitaux, comités) (NSWTAG 1997, 1998) et à l'échelle nationale (DHS 1995). Les moyens mis en œuvre pour la promotion du bon usage du médicament en Australie ont été efficaces. Ils ont contribué par exemple à une meilleure utilisation des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et antibiotiques. Cependant, malgré ces améliorations, des progrès restent encore à faire : il a été estimé à 80 000 le nombre annuel d'hospitalisations

liées à des effets indésirables de médicaments. La polymédication des personnes âgées et le développement des résistances aux antibiotiques restent également problématiques.

4.3 Les dépenses médicamenteuses

Les données présentées dans ce paragraphe ont été extraites du rapport « Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - Chiffres-clés 2007 » datant du 10 novembre 2008 et accessible depuis le site de l'AFSSAPS (<http://agmed.sante.gouv.fr/>) ainsi que du rapport annuel du PBS « Expenditure and Prescriptions twelve months to 30 June 2007 », accessible depuis le site du Ministère de la santé et de la vieillesse du gouvernement australien (<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbs-stats-pbexp-jun07>).

Pour l'année 2007, les dépenses en médicaments du gouvernement australien s'élèvent à 6 428,3 millions AUD (au 30 juin 2007), en comparaison à 6 163,1 millions pour l'année précédente, ce qui traduit une augmentation de 4,3%.

Le nombre de prescriptions a augmenté de 0,1% entre juin 2006 et juin 2007, passant de 168,3 millions à 168,5 millions. L'observation d'une augmentation des dépenses pour le gouvernement et d'une faible élévation du nombre de prescriptions reflète une tendance à la prescription de médicaments nouveaux, plus chers.

Les dépenses du gouvernement représentent 82,6% de la somme totale des coûts engendrés par les prescriptions de médicaments remboursés par le PBS. La somme restante correspond aux contributions des patients.

Les cinq classes de médicaments les plus vendus (ATC, niveau 2) en valeur sont (1) les hypolipémiants, (2) les médicaments pour les troubles de l'acidité, (3) les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, (4) les médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes et (5) les psycholeptiques (Tableau 5). Les trois classes de médicaments (ATC, niveau 2) ayant le plus grand rôle dans l'augmentation des dépenses pour le gouvernement pour la période du 30 juin 2006 au 30 juin 2007 sont les hypolipémiants, (passant de 63,8 millions AUD à 1 004,4 millions AUD), les immunosuppresseurs (passant de 37,1 millions AUD à 134,8

millions AUD) et les médicaments du diabète (passant de 35,2 millions AUD à 243,3 millions AUD).

Par comparaison avec la France pour l'année 2007, les cinq classes de médicaments les plus vendus (ATC, niveau 2) en valeur (remboursables et non remboursables), sur les marchés officinal et hospitalier confondus sont (1) les antinéoplasiques, (2) les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine, (3) les hypolipémiants, (4) les analgésiques et (5) les médicaments pour syndromes obstructifs des voies aériennes.

Tableau 5

Principales catégories de médicaments (ATC, niveau 2) classées par coûts pour le gouvernement pour la période de juin 2006 à juin 2007

Classification de l'ATC (2 nd niveau)	Quantité	Coût pour le gouvernement (AUD)	Coût total (AUD)
Hypolipémiants	18 757 397	1 004 444 984	1 207 798 678
Médicaments pour les troubles de l'acidité gastrique	14 272 813	434 141 215	573 695 315
Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	19 021 931	383 234 232	491 173 773
Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	8 873 593	351 948 877	427 016 832
Psycholeptiques	7 388 402	340 353 389	373 784 333
Psychoanaleptiques	11 937 641	329 862 635	446 666 885
Antinéoplasiques	483 536	248 328 728	254 841 867
Médicaments du diabète	5 901 044	243 343 604	272 928 041
Antithrombotiques	5 905 564	207 810 703	240 679 115
Analgésiques	10 601 676	175 061 343	216 028 173
Médicaments des troubles osseux	3 339 910	161 686 762	185 082 726
Inhibiteurs calciques	7 434 563	149 870 376	194 565 135
Immunosuppresseurs	346 688	134 764 102	139 780 063
Thérapeutique endocrine	471 456	130 326 918	135 995 882
Antibactériens à usage systémique	11 148 512	117 628 541	168 131 891
Médicaments ophtalmologiques	6 690 838	101 450 265	133 151 476
Immunostimulants	90 744	96 504 365	98 106 489

5 Conclusion

L'Australie présente une situation politique stable et une économie performante. La population bénéficie d'une qualité de vie, d'une espérance de vie, et d'un système de santé figurant parmi les meilleurs au monde, malgré des inégalités qui persistent entre les Indigènes et les autres Australiens.

Les principales causes de mortalité sont les maladies cardio-vasculaires et cancers. Les dépenses totales de santé en pourcentage de PIB et par habitant en Australie restent globalement moins élevées que celles observées en France. Cependant, 33% de ces dépenses sont assurées par des ressources privées. En effet, le coût des médicaments reste élevé pour les usagers australiens, soit 32,90 AUD pour obtenir la délivrance des médicaments de chacune des prescriptions figurant sur une ordonnance en pharmacie de ville (à l'exclusion des usagers à taux réduits).

La classe de médicament la plus vendue en valeur est celle des hypolipémiants, contrairement à celle des antinéoplasiques en France.

Le système de santé est complexe, mais les procédures de mise sur le marché et d'inscription des médicaments sur la liste des médicaments remboursés par le gouvernement sont comparables à celles suivies en France.

L'Australie a adopté une politique nationale du médicament ayant pour objectifs (1) de fournir à tout Australien un accès rapide et à un coût abordable aux médicaments (2) dont la qualité, la tolérance et l'efficacité ont été établies, (3) selon les règles du bon usage du médicament, (4) tout en maintenant une industrie pharmaceutique viable et responsable.

PARTIE II

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2005 et 2007 en Australie

1 Introduction

Le concept d'innovation pharmaceutique a longuement été débattu lors des négociations de l'accord commercial entre les États-Unis et l'Australie (The Australia-United States Free Trade Agreement - AUSFTA) qui se sont déroulées en 2005 (Harvey, KJ et al. 2004; Roughead, EE, Lopert, R & Sansom, LN 2007). Cet accord implique notamment le fait que l'Australie doit manifester une reconnaissance appropriée de la valeur de l'innovation pharmaceutique des nouveaux médicaments mis sur le marché. Les négociateurs américains ont exprimé une certaine inquiétude concernant la politique des prix appliquée par le Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS ; organisme en charge du remboursement des médicaments en Australie) et qui selon eux, ne récompenserait pas de façon adéquate l'innovation pharmaceutique, en regard des moyens déployés en termes de recherche et développement par les industries américaines (Lopert, R & Rosenbaum, S 2007; Roughead, EE, Lopert, R & Sansom, LN 2007).

Cependant, il n'y a pas de consensus sur la définition de l'innovation pharmaceutique. Selon que l'on prenne en compte la valeur commerciale d'un médicament ou sa valeur thérapeutique, la définition de l'innovation pharmaceutique ne sera pas la même. D'un point de vue économique, un produit pharmaceutique peut être considéré comme innovant à partir du moment où il diffère des produits déjà mis sur le marché par au moins une caractéristique induisant des bénéfices financiers (Morgan, S, Lopert, R, & Greyson, D 2008). Les brevets appliqués aux nouveaux médicaments ont pour objectif de protéger quelque innovation que ce soit (nouvelle structure chimique, nouvelle formulation, etc.) même si celle-ci n'est jamais traduite en termes de bénéfice pour la santé publique (Ford, N, Hoen, E't & Schoen-Angerer, TV 2007).

Les autorités pharmaceutiques approuvent les demandes de mise sur le marché des nouveaux médicaments en fonction de leur valeur clinique, et non de leur caractère innovant. En résumé de la première partie, la régulation des produits pharmaceutiques en Australie est assurée par le Therapeutic Goods Administration (TGA) (McEwen, J 2004). Le TGA prend en compte la qualité pharmaceutique, la sécurité et l'efficacité du produit. Il peut être alors considéré que la mise sur le

marché d'un nouveau médicament dépend de la valeur thérapeutique ajoutée en comparaison des traitements déjà disponibles. Cependant, ce n'est pas toujours le cas. En effet, plusieurs études ont montré que de nombreux nouveaux médicaments peuvent ne pas fournir ou peu de réelle valeur ajoutée en comparaison de ceux déjà disponibles (Garattini, S & Bertele', V 2007; Motola, D et al. 2006). Ceci peut s'expliquer par le fait que les autorités ne requièrent que la preuve de l'efficacité du nouveau médicament par rapport à un placebo, et non la preuve de son efficacité par rapport aux traitements déjà disponibles. Les essais cliniques utilisés pour la demande de mise sur le marché auprès des autorités sont généralement des études versus placebo, ce qui ne permet pas de réaliser une comparaison avec les traitements déjà mis sur le marché (Lexchin, J 2004). Ainsi, les nouveaux médicaments mis sur le marché peuvent être moins efficaces voire même moins sûrs que ceux déjà disponibles.

La valeur thérapeutique d'un médicament réside dans sa capacité à générer un bénéfice aussi bien pour la santé du patient que pour la société en général (Morgan, S, Lopert, R, & Greyson, D 2008). Les bénéfices réels de santé peuvent être traduits en termes d'années de vie sauvées, de meilleure qualité de vie, ou d'effets indésirables moins fréquents. Un médicament peut être défini comme innovant dans la mesure où il peut générer un bénéfice pour la santé, qui n'aurait pas été obtenu par les médicaments existants (Morgan, S, Lopert, R, & Greyson, D 2008). En Australie, le PBAC a adopté cette approche. Comme il a été détaillé en première partie, le rôle du PBAC est de conseiller le Ministre chargé de la santé sur le choix des médicaments à prendre en charge par l'État via le PBS (Lopert, R & Rosenbaum, S 2007; Wonder, MJ, Neville, AM & Parsons, R 2006). L'évaluation du PBAC est basée principalement sur les preuves fournies par la comparaison de l'efficacité et des coûts générés par le nouveau médicament, avec les autres traitements déjà disponibles sur le marché. Des évaluations économiques sont requises afin d'assurer que les médicaments listés par le PBS représentent un bon rapport qualité-prix. Un nouveau médicament ne peut pas être mis sur le marché à un coût supérieur à celui d'un traitement déjà disponible, à moins qu'il ne possède une efficacité ou une sécurité thérapeutique supérieure aux médicaments existants. Chaque décision prise par le PBAC inclut des recommandations, rejets et ajournements, détaillés dans le Public Summury Document (PSD). L'évaluation est

comparative et fournit une étude de l'importance thérapeutique du médicament pour la société (Roughead, EE, Lopert, R & Sansom, LN 2007; Wonder, MJ, Neville, AM & Parsons, R 2006). Cependant, aucun des documents provenant de l'ADEC ni du PBAC ne fournit une classification globale et explicite de l'innovation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie.

Plusieurs systèmes ont été développés afin de classer les nouveaux médicaments selon leur valeur thérapeutique. La Revue Prescrire (LRP) fournit une appréciation globale du progrès thérapeutique apporté par chaque nouvelle spécialité dans une indication précise, symbolisée par une expression du bonhomme Prescrire. La valeur absolue du produit est jugée sur sa balance bénéfices-risques, mais aussi sur sa valeur relative par rapport aux autres traitements disponibles (praticité et coût). Chaque nouveau médicament est ainsi répertorié dans une des sept classes, allant de « bravo » à « pas d'accord ». L'agence de santé suédoise (Swedish Medical Products Agency; MPA) utilise quant à elle une classification à huit niveaux, basée sur l'efficacité, la sécurité, la voie d'administration, le dosage et le mode d'action du médicament. Une étude comparant le niveau de concordance entre ces deux types d'évaluation a montré, qu'entre 1997 et 1999, elles s'accordent sur la valeur thérapeutique appliquée aux nouveaux médicaments dans 74% des cas. Une nouvelle classification a ensuite été proposée par les auteurs de cette étude, prenant en considération le fait que certains nouveaux médicaments peuvent avoir une valeur thérapeutique incertaine voire inférieure à celle des médicaments déjà mis sur le marché (Ahlgvist-Rastad, J et al. 2004).

Une étude a proposé un score global d'innovation thérapeutique des nouveaux médicaments approuvés par l'agence européenne des médicaments (European Medicine Agency, EMEA) via la procédure centralisée, entre 1995 et 2004 (Motola, D et al. 2006). La méthode est basée sur un algorithme comportant trois niveaux d'évaluation, à savoir la sévérité de la maladie, la disponibilité d'un traitement ainsi que l'importance de l'effet thérapeutique. Ces trois éléments ont été pris en compte pour attribuer un score final. Seule une minorité de produits issus de biotechnologies (25%) et non issus de biotechnologies (29%) a été classée comme innovants. Les auteurs de l'étude ont conclu que le faible degré d'innovation restait

décevant compte tenu de l'importance de l'investissement financier déployé en recherche et développement.

Un élément important à prendre en compte lors de l'évaluation du degré d'innovation thérapeutique d'un nouveau médicament est la qualité des preuves cliniques présentées aux autorités par les industriels lors de leur demande de mise sur le marché. Une étude a évalué le type d'essais cliniques et critères de jugements utilisés par l'EMA lors de l'évaluation des dossiers d'autorisation de mise sur le marché (AMM) entre 1995 et 2004 (Apolone, G et al. 2005). Il a ainsi pu être mis en évidence que l'évaluation des nouveaux médicaments contre le cancer était souvent basée sur des résultats obtenus à partir de petits essais cliniques non contrôlés, et des critères de jugements souvent non entièrement validés. Les auteurs de cette étude ont suggéré la nécessité de revoir la politique actuelle d'évaluation des nouveaux médicaments utilisés contre le cancer en Europe, dans un objectif d'amélioration. Des préoccupations similaires ont été notées concernant les médicaments utilisés dans le traitement des troubles ostéo-articulaires (Bertelé, V et al. 2007).

Le groupe de travail « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation » (GRADE) a identifié cinq types de limites pouvant nuire à la qualité des preuves fournies par les études d'observation et essais cliniques randomisés (Guyatt et al. 2008). Ces limites incluent celles méthodologiques (par exemple : absence de double aveugle, arrêt prématuré de l'étude, large déclin du nombre de patients suivis), les divergences des résultats de l'ensemble des études, l'absence de comparaisons directes entre les traitements, le manque de précision (dû au nombre trop faible de patients inclus dans l'étude) et le biais de publication. Par exemple, des essais cliniques randomisés peuvent avoir comparé un nouveau médicament versus placebo et un médicament déjà disponible versus placebo. De tels essais peuvent être utilisés pour des comparaisons indirectes en l'absence de comparaison directe entre le nouveau médicament et les traitements déjà disponibles. Cependant, la qualité des comparaisons indirectes est considérée comme faible puisque qu'il peut exister des différences entre les groupes de patients inclus dans les essais, les comparaisons effectuées, et la nature des critères de jugement utilisés dans les études.

Une récente étude (Strech, Tilburt 2008) a proposé que trois éléments soient pris en considération lors de l'analyse et la synthèse des preuves.

Premièrement, avant l'étude, la détermination des critères de jugements à mesurer est fondamentale pour répondre à ce qui y est recherché. Ces critères de jugements peuvent inclure des critères de substitution, tels que les résultats biochimiques, physiologiques et d'autres mesures, différentes des critères cliniques tels que le décès ou l'hospitalisation (Scott, Greenberg 2005). L'utilisation des critères de substitution peut permettre de réduire la durée de l'étude tout en gardant une grande précision. Mais la façon dont les bénéfices observés sur des critères de jugement intermédiaires sont traduits en résultats d'intérêt clinique majeur reste souvent incertaine.

Deuxièmement, afin de déterminer un équilibre entre les bénéfices et les risques, il faut déterminer la pertinence de l'objectif de l'étude, l'ampleur des effets observés et la qualité des résultats.

Troisièmement, les conclusions des essais cliniques sont toujours entachées d'un certain degré d'incertitude liée aux biais. Ainsi, il semble essentiel de rester tolérant face à cette incertitude et de soutenir les décisions par des clarifications et preuves fondées (Strech, Tilburt 2008).

Aucune étude évaluant la valeur thérapeutique globale des nouveaux médicaments ayant eu l'AMM en Australie n'est à ce jour disponible. La recherche présentée dans ce rapport a pour objectif d'évaluer la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie entre 2005 et 2007. La valeur thérapeutique des médicaments a alors été ordonnée à l'aide de deux classifications, la première proposée par LRP et MPA (Ahlqvist-Rastad, J et al. 2004) et la seconde proposée par l'équipe italienne citée précédemment (Motola, D et al. 2006).

2 Objectifs

Les objectifs de notre étude sont :

- (i) classer les recommandations émises par l'ADEC selon leur type (nouveau produit, nouvelle indication, une nouvelle formulation, etc.) et classe pharmacologique,
- (ii) évaluer la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie entre 2005 et 2007 grâce aux rapports d'évaluation publiés indépendamment des industries pharmaceutiques,
- (iii) comparer la cohérence des différentes classifications.

3 Matériel et Méthodes

Toutes les recommandations faites par l'ADEC entre 2005 et 2007 ont été identifiées sur leur site Internet. Pour chaque médicament, l'information a été résumée par un des membres de l'équipe avec les informations suivantes : la date d'AMM, le principe actif, le nom de spécialité, la forme galénique, le laboratoire pharmaceutique, la catégorie (nouveau médicament, nouvelle indication, nouvelle combinaison de substances déjà mises sur le marché, nouvelle forme, nouveau dosage, médicament générique et modification du Product Information). Pour les médicaments répondant à plusieurs de ces catégories, la catégorie la plus pertinente a été retenue. La classe thérapeutique de chacun des médicaments a été déterminée grâce à la classification Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) de l'OMS en se restreignant au 1^{er} niveau constitué de 14 groupes (World Health Organization, WHO, Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2008).

Les cotations LRP ont également été recueillies (Figure 1).

La valeur thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie entre 2005 et 2007 a été classée selon deux systèmes : le premier utilisé dans une précédente étude italienne (Motola, D et al. 2006) et le second proposé par Ahlqvist-Rastad, J et al. (Ahlqvist-Rastad et al. 2004). Pour la classification de Motola, le degré d'innovation thérapeutique a été évalué selon l'algorithme proposé par les auteurs, en tenant compte de la sévérité de la maladie, de la disponibilité de traitements, et de l'importance de l'effet thérapeutique (Figure 2). Les médicaments ont ensuite été classés selon leur degré d'innovation thérapeutique, à savoir important, modéré ou modeste. Lorsque les médicaments ne présentaient pas une meilleure efficacité, sécurité ou cinétique que les traitements déjà disponibles, ils ont été classés en tant qu'innovation pharmacologique (nouveau mécanisme d'action) ou bien technologique (nouvelle molécule ou produit issu de biotechnologies). Avec la classification d'Ahlqvist-Rastad, les médicaments ont été classés en cinq catégories puis en sous catégories détaillées en Figure 3.

Les scores obtenus en utilisant les classifications de Motola et d'Ahlqvist-Rastad ont été attribués indépendamment par les trois membres de l'équipe afin de déterminer les scores finaux de l'innovation, à savoir importante (A), modérée (B), modeste (C), pharmacologique ou technologique, selon l'algorithme de Motola et par des scores allant de A à E avec la classification d'Ahlqvist-Rastad. Les désaccords entre les membres ont été résolus par consensus.

Les sources d'information utilisées ont été le PSD et les articles de LRP et de sa version anglaise, Prescrire International. Dans quelques cas, les EPAR ont été utilisés. Les EPAR (European Public Assessment Reports) sont des rapports européens d'évaluation publiés par l'EMA, concernant des médicaments ayant reçu une AMM selon la procédure centralisée. Ces documents expliquent notamment comment le comité des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) a évalué les études réalisées afin d'aboutir à ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation des médicaments. Les EPAR contiennent également la notice destinée aux patients ainsi que la discussion scientifique.

Des comparaisons ont été réalisées entre les systèmes de classification de Motola, Ahlqvist-Rastad et LRP :

1. système de classification proposé par Motola versus celui proposé par Ahlqvist-Rastad,
2. système proposé par Motola versus cotations de LRP,
3. système de classification proposé par Ahlqvist-Rastad versus cotations de LRP.

Les résultats du PBAC ont été également comparés avec le système de classification de Motola et les cotations de LRP.

Figure 1
Cotations de LRP des nouvelles substances



BRAVO : appréciation d'exception attribuée à un progrès thérapeutique majeur, d'efficacité et d'intérêt évidents dans un domaine où nous étions totalement démunis.



INTÉRESSANT : apporte un progrès thérapeutique important mais avec certaines limites.



APPORTE QUELQUE CHOSE : l'apport est présent mais limité ; il est à prendre en compte sans toutefois devoir bouleverser le domaine de la thérapeutique considéré.



ÉVENTUELLEMENT UTILE : intérêt thérapeutique supplémentaire minime. Il y a peu d'arguments devant conduire à changer d'habitude de prescription en dehors de cas particuliers.



N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU : il peut s'agir d'une nouvelle substance mais dans une classe déjà abondamment fournie et qui n'a pas d'intérêt clinique supplémentaire démontré ; ou bien, plus souvent, c'est une simple copie.

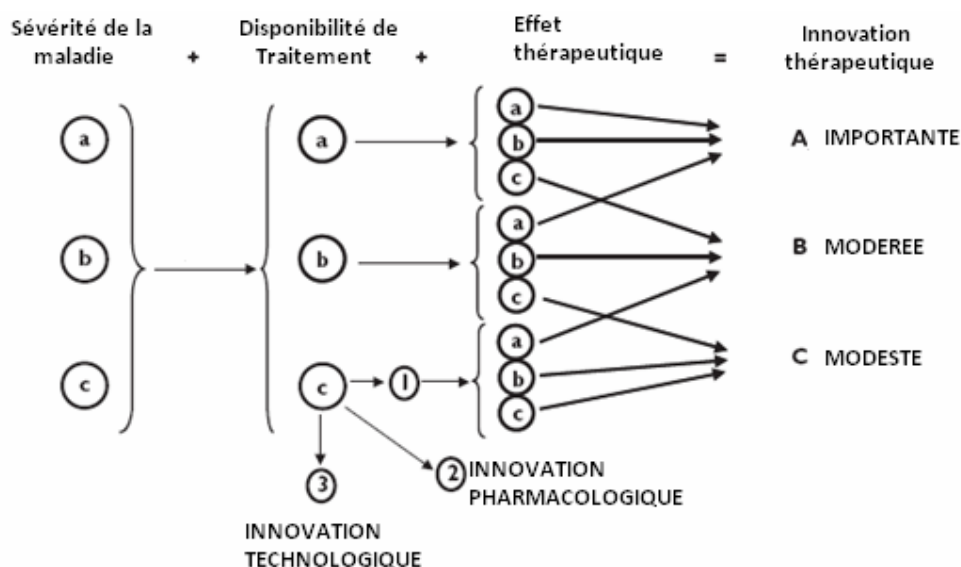


LA RÉDACTION NE PEUT SE PRONONCER : nous réservons notre jugement dans l'attente d'une évaluation plus approfondie du médicament.



PAS D'ACCORD : médicament qui ne présente aucun avantage évident mais qui a des inconvénients possibles ou certains.

Figure 2
Classification de Motola, D et al. (Motola et al. 2006)



Algorithme utilisé pour l'attribution d'un score final de l'innovation thérapeutique des nouveaux médicaments.

Sévérité de la maladie :

a, médicaments pour maladies sévères (ex. cancers, infections par le VIH, hépatites, épilepsie, infections fongiques invasives, etc.)

b, médicaments utilisés pour le traitement de facteurs de risques de maladies sévères (ex. hypertension, dépendance nicotinique, ostéoporose, etc.)

c, médicaments pour maladies non sévères (ex. incontinence urinaire, candidoses vulvovaginales, etc.).

Disponibilité de traitement :

a, médicaments pour maladies sans traitement standard reconnu

b, médicaments pour maladies où une proportion de patients répond moins bien qu'aux médicaments déjà mis sur le marché et/ou autres interventions médicales

c1, plus efficace ou plus sûre ou meilleure cinétique que les médicaments déjà mis sur le marché

c2, simple innovation pharmacologique, i.e. médicament avec un nouveau mécanisme d'action

c3, simple innovation technologique, i.e. nouvelle molécule ou produit issu de biotechnologies avec un effet thérapeutique similaire à ceux déjà présents sur le marché.

Effet thérapeutique :

a, bénéfice majeur sur des critères cliniques (ex. augmente le taux de survie et/ou la qualité de vie) ou critères de substitution validés

b, bénéfice partiel sur la maladie (sur des critères cliniques ou de substitution validés) ou preuves limitées de bénéfice majeur (résultats inconsistants)

c, bénéfice mineur ou temporaire sur certains aspects de la maladie (ex. soulagement symptomatique partiel d'une pathologie sérieuse).

Figure 3
Classification d'Ahlqvist-Rastad et al. (Ahlqvist-Rastad et al. 2004)

Classification	Définition
Médicaments ou outils diagnostiques d'une pathologie pour laquelle aucun traitement n'est actuellement disponible (prévention incluse), ou sans outil diagnostique actuellement disponible	 (Nom du médicament) est le premier médicament/outil diagnostique pour le traitement de/prévention de/diagnostic de (nom de la pathologie). Il apporte un effet bénéfique important aux patients (A1). (nom du médicament) est le premier médicament/outil diagnostique pour le traitement de/prévention de/diagnostic de (nom de la pathologie). Son effet thérapeutique est modeste (A2).
Valeur thérapeutique ajoutée	 (Nom du médicament) apporte une nouvelle contribution au traitement/prévention/diagnostic de (nom de la pathologie). L'effet (B1)/sécurité (B2)/dosage (B3)/voie d'administration (B4) semble apporter un bénéfice aux patients en comparaison aux alternatives déjà mises sur le marché.
Valeur thérapeutique similaire	 (Nom du médicament) est le premier d'une nouvelle classe pharmacologique pour le traitement/prévention/diagnostic de (nom de la pathologie). (Malgré un manque d'études comparatives) sa valeur thérapeutique semble similaire (C1) aux alternatives déjà mises sur le marché. (Nom du médicament) est un nouveau (classe pharmacologique ex. inhibiteur de l'enzyme de conversion) pour le traitement/prévention/diagnostic de (nom de la pathologie). (Malgré un manque d'études comparatives) sa valeur thérapeutique semble être similaire (C2) à celles d'autres alternatives déjà présentes sur le marché.
Valeur thérapeutique inférieure	 (Nom du médicament) est le premier d'une nouvelle classe pharmacologique pour le traitement/prévention/diagnostic de (nom de la pathologie). (Malgré un manque d'études comparatives) sa valeur thérapeutique semble inférieure (D1) à ce qui est déjà disponible sur le marché. (Nom du médicament) est un nouveau (classe pharmacologique ex. inhibiteur de l'enzyme de conversion) pour le traitement/prévention/diagnostic de (nom de la pathologie). (Malgré un manque d'études comparatives) sa valeur thérapeutique semble inférieure (D2) à ce qui est déjà disponible sur le marché.
Valeur thérapeutique incertaine	 (nom du médicament) est un nouveau médicament/outil diagnostique pour le traitement/prévention/diagnostic de (nom de la pathologie). La valeur thérapeutique demeure inconnue à cause d'une évaluation limitée des effets obtenus à partir de critères de substitution

4 Résultats

4.1 Recommandations de l'ADEC

Au total, 217 recommandations ont été publiées par l'ADEC entre 2005 et 2007. Onze recommandations correspondaient à plus d'une catégorie (ex. nouvelle forme et nouvelle indication). La plus pertinente de ces catégories a donc été retenue (Annexe 2). Parmi ces recommandations, 81 concernaient une nouvelle indication (37,3%), 69 une nouvelle molécule (31,8%), 25 une nouvelle forme galénique (11,5%), 19 un nouveau dosage (8,8%), 16 une nouvelle association (7,4%), cinq une modification du Product Information (2,3%), et deux génériques (0,9%) (Tableau 1). Le nombre de médicaments présents dans la catégorie « changement du Product Information » et « générique » est restreint car la majorité des changements concernant le Product Information et l'approbation des génériques ne nécessitent pas de recommandation de l'ADEC.

Tableau 1

Distribution des recommandations de l'ADEC selon le type d'AMM

Année / Catégorie	2005	2006	2007	TOTAL
Nouvelle indication	38 (46,3%)	22 (30,5%)	21 (33,3%)	81 (37,3%)
Nouvelle molécule	19 (23,2%)	29 (40,3%)	21 (33,3%)	69 (31,8%)
Nouvelle forme galénique	11 (13,4%)	7 (9,7%)	7 (11,1%)	25 (11,5%)
Nouveau dosage	4 (4,9%)	8 (11,1%)	7 (11,1%)	19 (8,7%)
Nouvelle association	10 (12,2%)	3 (4,2%)	3 (4,8%)	16 (7,4%)
Changement du Product Information	0 (0,0%)	2 (2,8%)	3 (4,8%)	5 (2,3%)
Générique	0 (0,0%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)	2 (0,9%)
TOTAL	82 (37,8%)	72 (33,2%)	63 (29,0%)	217 (100,0%)

Les recommandations ont été classées selon le premier niveau de la classification de l'ATC constituée de 14 classes thérapeutiques.

La plupart des recommandations concernaient des produits appartenant au groupe L de la classification de l'ATC (antinéoplasiques et agents immunomodulateurs, 46; 21,2%), et J (anti-infectieux, 41; 18,9%) (Tableau 2). Une minorité de recommandations concernaient le groupe D (dermatologie), H (préparations systémiques hormonales à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines) et S (organes sensoriels) et aucune dans le groupe P (produits antiparasitaires, insecticides et répellants).

Tableau 2

Distribution des recommandations de l'ADEC selon la classification de l'ATC

Classification de l'ATC (1er niveau) / année	2005	2006	2007	TOTAL
A. Voies digestives et métabolisme	5 (6,1%)	4 (5,6%)	6 (9,5%)	15 (6,9%)
B. Sang et organes hématopoïétiques	4 (4,9%)	2 (2,8%)	7 (11,1%)	13 (6,0%)
C. Système cardiovasculaire	7 (8,5%)	7 (9,7%)	2 (3,2%)	16 (7,4%)
D. Dermatologie	4 (4,9%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	5 (2,3%)
G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2 (2,4%)	3 (4,2%)	4 (6,3%)	9 (4,1%)
H. Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	1 (1,2%)	3 (4,2%)	1 (1,6%)	5 (2,3%)
J. Anti-infectieux (usage systémique)	14 (17,1)	19 (26,3%)	8 (12,7%)	41 (18,9%)
L. Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	16 (19,5%)	18 (25,0%)	12 (19,0%)	46 (21,2%)
M. Système musculo-squelettique	5 (6,1%)	2 (2,8%)	3 (4,8%)	10 (4,6%)
N. Système nerveux	9 (11,0%)	5 (6,9%)	9 (14,3%)	23 (10,6%)
P. Produits antiparasitaires, insecticides et répellants	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
R. Système respiratoire	4 (4,9%)	2 (2,8%)	7 (11,1%)	13 (6,0%)
S. Organes sensoriels	4 (4,9%)	1 (1,4%)	1 (1,6%)	6 (2,8%)
V. Divers	7 (8,5%)	6 (8,3%)	2 (3,2%)	15 (6,9%)
TOTAL	82 (37,8%)	72 (33,2%)	63 (29,0%)	217 (100,0%)

Les 69 nouveaux médicaments ont également été classés selon ces deux systèmes.

La plupart d'entre eux, selon la classification de l'ATC, appartiennent aux groupes J (27,5%) et L (18,8 %) (Tableau 3).

Tableau 3
Distribution des nouveaux médicaments selon la classification de l'ATC

Classification ATC (premier niveau)	Nombre	Pourcentage
A. Voies digestives et métabolisme	6	8,7
B. Sang et organes hématopoïétiques	4	5,8
C. Système cardiovasculaire	4	5,8
D. Dermatologie	0	0,0
G. Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2	2,9
H. Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines	1	1,4
J. Anti-infectieux (usage systémique)	19	27,5
L. Antinéoplasiques et agents immunomodulateurs	13	18,8
M. Système musculo-squelettique	1	1,4
N. Système nerveux	6	8,7
P. Produits antiparasitaires, insecticides et répellants	0	0,0
R. Système respiratoire	1	1,4
S. Organes sensoriels	2	2,9
V. Divers	10	14,5
TOTAL	69	100,0

4.2 Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments

L'évaluation thérapeutique détaillée de chaque nouveau médicament est présentée par année en Annexes 3, 4 et 5.

L'analyse de la valeur thérapeutique porte sur 55 des 69 nouveaux médicaments approuvés par l'ADEC. Quatorze produits dont huit vaccins, quatre produits de contraste et deux agents de désensibilisation ont été exclus de l'analyse : les vaccins et produits de contraste car nous ne les avons pas considérés comme ayant un effet thérapeutique, et les agents de sensibilisation par manque d'information sur les produits.

L'information utilisée pour l'analyse de ces nouveaux médicaments a été extraite de plusieurs sources indépendantes; les PSD (disponibles pour 56% des médicaments), les articles de LRP et la version anglaise Prescrire International (disponibles pour 73%), et si nécessaire les EPAR (disponibles pour 76%) (Tableau 4).

Tableau 4
Disponibilité de l'information concernant les nouveaux médicaments

Source / Année	2005	2006	2007	TOTAL
	14 nouveaux médicaments	21 nouveaux médicaments	20 nouveaux médicaments	55 nouveaux médicaments
PSD	9	15	7	31 (56,0%)
LRP ou Prescrire International	12	15	13	40 (72,7%)
EMA-EPAR	10	15	17	42 (76,4%)

Quatre nouveaux médicaments présentaient deux indications différentes : le dasatinib, le posaconazole, la prégabaline et le sunitinib. Par exemple, la prégabaline a été mise sur le marché pour le traitement d'épilepsies partielles et de douleurs neuropathiques. L'évaluation de la valeur thérapeutique porte donc sur ces deux indications, car celles-ci peuvent présenter un degré d'innovation différent. Au total, 59 nouveaux médicaments/indications ont donc été analysés.

Ces nouveaux médicaments ont été classés tout d'abord selon le degré de sévérité de la maladie pour laquelle ils présentaient une indication (Tableau 5). La plupart des ces indications concerne une maladie sévère, ainsi le score « a » leur a été attribué (54 sur 59 soit 91,5%). La qualification de maladies sévères a inclus les infections par le VIH, hépatites, cancers, épilepsies et infections fongiques invasives. Trois (5,1%) de ces nouveaux médicaments ont reçu un score « b », concernant des facteurs de risques de maladies sévères (dépendance nicotinique, ostéoporose et hypertension), et deux (3,4%) un score « c », maladie non sévère (candidoses vulvovaginales et incontinence urinaire).

Tableau 5

Distribution des nouveaux médicaments selon le degré de sévérité de la maladie

Sévérité de la maladie / Année	2005	2006	2007	TOTAL
Médicaments pour maladies sévères	13 (86,7%)	21 (87,5%)	20 (100,0%)	54 (91,5%)
Médicaments utilisés pour le traitement de facteurs de risques de maladies sévères	2 (13,3%)	1 (4,2%)	-	3 (5,1%)
Médicaments pour maladies non sévères	-	2 (8,3%)	-	2 (3,4%)
TOTAL	15 (25,4%)	24 (40,7%)	20 (33,9%)	59 (100,0%)

La plupart de ces nouveaux médicaments (72,9%) ne peuvent être prescrits que par des spécialistes (Tableau 6). Une minorité, tels que les anti-diabétiques, anti-hypertenseurs peuvent être prescrits par des médecins généralistes (11,9%). Certains de ces nouveaux médicaments (15,3%) peuvent être initiés par un médecin spécialiste et ensuite renouvelés par un médecin généraliste, tels que la prégabaline (pour les patients réfractaires aux traitements anti-épileptiques ou pour le traitement des douleurs neuropathiques), ou des médicaments du système cardiovasculaire comme l'éplérénone, devant être initiés à l'hôpital.

Tableau 6

Répartition des nouveaux médicaments selon le type de prescripteur

Prescripteur	Nombre	Pourcentage
Médecin généraliste	7	11,9
Médecin spécialiste	43	72,9
Prescription initiée par un médecin spécialiste puis renouvelée par un médecin généraliste	9	15,3
TOTAL	59	100,0

Le PBAC a étudié 34 (57,6%) des nouveaux médicaments pour leur inscription sur la liste des médicaments remboursés. Vingt-trois (39%) ont été listés soit sur la base du rapport coût-efficacité (27,1%) ou sur la base d'une minimisation de coût (13,6%). La soumission a été rejetée dans sept cas (Tableau 7).

Tableau 7
Répartition des nouveaux médicaments selon les résultats du PBAC

Résultats du PBAC	Nombre	Pourcentage
Coût-efficacité	16	27,1
Minimisation de coût	8	13,6
Ajournement	3	5,1
Rejet	7	11,9
Non disponible	25	42,4
TOTAL	59	100,0

Quarante quatre médicaments (74,6%) ont été évalués par LRP. Sept des 15 médicaments non évalués par LRP concernaient des produits issus de biotechnologies. Selon les cotations de LRP, aucun produit n'a obtenu la cotation "bravo" ni "intéressant". Environ un tiers (15 médicaments; 34,1%) a été classé comme "éventuellement utile" et un autre tiers (16 médicaments; 36,4%) comme "n'apporte rien de nouveau". Dans six cas (13,6%), LRP a classé le médicament comme "pas d'accord" (Tableau 8).

Tableau 8
Valeur thérapeutique des nouveaux médicaments évalués par LRP

Cotation LRP	Nombre	Pourcentage
Bravo	0	0,0
Intéressant	0	0,0
Apporte quelque chose	4	9,1
Éventuellement utile	15	34,1
N'apporte rien de nouveau	16	36,4
La rédaction ne peut se prononcer	3	6,8
Pas d'accord	6	13,6
TOTAL	44	100,0

Selon la classification proposée par Motola, 31 (52,5%) des 59 nouveaux médicaments ont été classés comme innovations pharmacologiques ou technologiques et 28 (47,5%) comme innovations thérapeutiques (importante, modérée ou modeste). Seule une minorité (11,9%) a été classée dans la catégorie « innovation thérapeutique importante » (Tableau 9).

Tableau 9

Valeur thérapeutique des nouveaux médicaments évalués selon la classification proposée par Motola

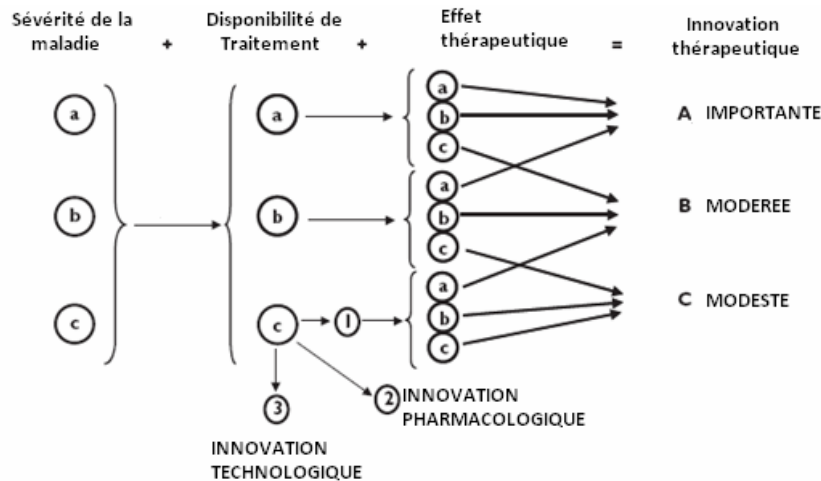
Sévérité de la maladie/Innovation thérapeutique	Médicaments pour maladies sévères	Médicaments pour facteurs de risques de maladies sévères	Médicaments pour maladies non sévères	TOTAL
Importante	7 (13,0%)	-	-	7 (11,9%)
Modérée	17 (31,5%)	-	-	17 (28,8%)
Modeste	3 (5,6%)	1 (33,3%)	-	4 (6,8%)
Pharmacologique	5 (9,3%)	1 (33,3%)	-	6 (10,2%)
Technologique	22 (40,7%)	1 (33,3%)	2 (100,0%)	25 (42,4%)
TOTAL	54 (91,5%)	3 (5,1%)	2 (3,4%)	59 (100,0%)

Le Tableau 10 présente les nouveaux médicaments classés selon la sévérité de la maladie traitée et le degré d'innovation thérapeutique selon la classification proposée par Motola.

Tableau 10

Classification des médicaments selon la sévérité de la maladie traitée et le degré d'innovation thérapeutique en utilisant la classification proposée par Motola

Rappel de la légende (voir Figure 2, page 44)



Algorithme utilisé pour l'attribution d'un score final de l'innovation thérapeutique des nouveaux médicaments.

Le tableau présenté à la page suivante est divisé en trois parties, selon la sévérité de la maladie :

- médicaments pour maladies sévères
- médicaments utilisés pour le traitement de facteurs de risques de maladies sévères
- médicaments pour maladies non sévères

Chacune de ces parties est composée de quatre colonnes :

- la première décrit le score de l'innovation thérapeutique
- la seconde décrit la disponibilité de traitement
 - o a, médicaments pour maladies sans traitement standard reconnu
 - o b, médicaments pour maladies où une proportion de patients répond moins bien qu'aux médicaments déjà mis sur le marché et/ou autres interventions médicales
 - o c1, plus efficace ou plus sûre ou meilleure cinétique que les médicaments déjà mis sur le marché
 - o c2, simple innovation pharmacologique, i.e. médicament avec un nouveau mécanisme d'action
 - o c3, simple innovation technologique, i.e. nouvelle molécule ou produit issu de biotechnologies avec un effet thérapeutique similaire à ceux déjà présents sur le marché
- la troisième colonne décrit l'évaluation de l'effet thérapeutique
 - o a, bénéfice majeur sur des critères cliniques (ex. augmente le taux de survie et/ou la qualité de vie) ou critères de substitution validés
 - o b, bénéfice partiel sur la maladie (sur des critères cliniques ou de substitution validés) ou preuves limitées de bénéfice majeur (résultats inconsistants)
 - o c, bénéfice mineur ou temporaire sur certains aspects de la maladie (ex. soulagement symptomatique partiel d'une pathologie sérieuse).
- la dernière colonne renseigne le nom des médicaments classés

Scores de l'innovation thérapeutique

Score de l'innovation / Disponibilité de traitement / Effet thérapeutique / Produits

Médicaments pour maladies sévères

Importante	a	a	Aucun
	a	b	Aucun
	a	a	Darunavir, dasatinib, nilotinib, raltégravir, ranibizumab, sunitinib
Modérée	a	c	Aucun
	b	b	Abatacept, alemtuzumab, bortézomib, entécavir, fulvestrant, lapatinib, maraviroc, natalizumab, oxide nitrique, pegvisomant, posaconazole, prégabaline (douleur neuropathique), sorafénib, sunitinib, tipranavir
	c1	a	Éplérénone
Modeste	c1	b	Aucun
	c1	c	Aucun
	b	c	Déférasirox, erlotinib, palifermine
Pharmacologique			Anecortave, exénatide, ivabradine, sévéler, sitagliptine
Technologique			Facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII, fosaprépitan, facteur antihémodophilique d'origine plasmatique et facteur de von Willebrand, immunoglobuline normale humaine 10%, immunoglobuline humaine normale 10%w/v, immunoglobuline humaine normale 165mg/mL, protéine plasmatique humaine, complexe prothrombinique humain, insuline humaine pour inhalation, lanthane, lénalidomide, palipéridone, palonosétron, paricalcitol, prégabaline (épilepsie), rasagiline, rotigotine, sitaxentan, telbivudine, tigécycline, triptoréline, zonisamide

Médicaments pour facteurs de risque de maladies sévères

Importante	a	a	Aucun
	a	b	Aucun
	b	a	Aucun
Modérée	a	c	Aucun
	b	b	Aucun
	c1	a	Aucun
Modeste	c1	b	Aucun
	c1	c	Varénicline
	b	c	Aucun
Pharmacologique			Strontium
Technologique			Olmésartan

Médicaments pour maladies non sévères

Importante	a	a	Aucun
	a	b	Aucun
	b	a	Aucun
Modérée	a	c	Aucun
	b	b	Aucun
	c1	a	Aucun
Modeste	c1	b	Aucun
	c1	c	Aucun
	b	c	Aucun
Pharmacologique			Aucun
Technologique			Butoconazole, solifénacine

L'évaluation de la valeur thérapeutique de ces nouveaux médicaments a également été réalisée en utilisant la classification proposée par Ahlqvist-Rastad J et al. en 2004. Aucun de ces nouveaux médicaments n'a été classé comme « Médicaments pour maladie sans traitement actuellement disponible ». Dix neuf (32,2%) ont été classés comme « ajoute une valeur thérapeutique », et 25 (42,4%) comme « valeur thérapeutique similaire », cinq (8,5%) comme « valeur thérapeutique inférieure » et dix (16,9%) comme « valeur thérapeutique incertaine » (Tableau 11).

Tableau 11

Valeur thérapeutique des nouveaux médicaments évalués selon la classification proposée par Ahlqvist-Rastad

Classification proposée par Ahlqvist-Rastad	classe	Sous-classe	Nombre	Pourcentage
Médicaments pour maladie sans traitement actuellement disponible	A		0	0,0
Valeur thérapeutique ajoutée	B	B1	18	30,5
		B4	1	1,7
		Sous-total	19	32,2
Valeur thérapeutique similaire	C	C1	5	8,5
		C2	20	33,9
		Sous-total	25	42,4
Valeur thérapeutique inférieure	D	D1	2	3,4
		D2	3	5,1
		Sous-total	5	8,5
Valeur thérapeutique incertaine	E		10	16,9
TOTAL			59	100,0

4.3 Comparaison des classifications

Les comparaisons des résultats obtenus avec les classifications de Motola et d'Ahlqvist-Rastad ainsi que les évaluations de LRP montrent une cohérence globale.

La comparaison entre les résultats obtenus avec les classifications de Motola et d'Ahlqvist-Rastad montre que tous les médicaments classés comme “valeur thérapeutique ajoutée” avec la classification d'Ahlqvist-Rastad, l'ont été comme innovation thérapeutique importante (36,8%), modérée (47,4%) ou modeste (15,8%) avec la classification de Motola (Tableau 12). La plupart des médicaments (88,0%) classés comme “valeur thérapeutique similaire” et tous ceux classés comme “valeur thérapeutique inférieure” l'ont été comme innovations pharmacologique ou technologique. Trois médicaments, l'abatacept, le fulvestrant et la prégabaline, ont été classés comme “valeur thérapeutique similaire” avec la classification d'Ahlqvist-Rastad et comme innovation thérapeutique modérée avec la classification de Motola.

La comparaison entre les résultats obtenus avec la classification de Motola et les évaluations réalisés par LRP montre que tous les médicaments cotés « apporte quelque chose » par LRP, ont été classés comme innovation thérapeutique importante (Tableau 13). La plupart (86,7%) des 15 médicaments cotés “éventuellement utile” par LRP ont été classés comme innovation thérapeutique importante (13,3%), modérée (66,7%) ou modeste (6,7%). La plupart des médicaments (81,3%) cotés “n'apporte rien de nouveau” ont été classés comme innovation pharmacologique ou technologique. Plusieurs divergences sont apparues : deux médicaments, l'exénatide et le sévélamer, cotés “éventuellement utile” par LRP ont été classés comme innovation pharmacologique avec la classification de Motola. Deux autres médicaments, le natalizumab et la palifermine, cotés “pas d'accord” par LRP ont été classés comme innovation thérapeutique modérée et modeste respectivement avec la classification de Motola. Trois médicaments, l'abatacept, le maraviroc et le sunitinib, ayant reçu la cotation de LRP “la rédaction ne peut se prononcer” ont été classés comme innovation thérapeutique modérée avec la classification de Motola.

La comparaison entre les évaluations de LRP et les résultats obtenus avec la classification d'Ahlqvist-Rastad montre que tous les médicaments cotés "apporte quelque chose" et une majorité des médicaments (66,7%) cotés "éventuellement utile" ont été classés comme "valeur thérapeutique ajoutée" (Tableau 14). Deux tiers des médicaments (62,5%) cotés « n'apporte rien de nouveau » ont été classés comme "valeur thérapeutique similaire" et deux tiers des médicaments (66,7%) avec la cotation "pas d'accord" ont été classés comme "valeur thérapeutique inférieure". Dans trois cas, l'erlotinib, le posaconazole et la varénicline, LRP a utilisé la cotation "n'apporte rien de nouveau" alors que le score obtenu avec la classification d'Ahlqvist-Rastad a été "valeur thérapeutique ajoutée". Dans trois cas, l'exénatide, le fulvestrant et la prégabaline, LRP les a cotés "éventuellement utile" alors que le résultat obtenu avec la classification d'Ahlqvist-Rastad a été "valeur thérapeutique similaire".

Tous les médicaments listés par le PBAC sur les bases d'un rapport coût-efficacité positif ont été classés comme produits thérapeutiques innovants (innovation thérapeutique importante, modérée ou modeste) avec la classification de Motola à l'exception de deux cas, l'anecortave et le sévélamer, classés comme innovations pharmacologiques (Tableau 15). Cependant, les résultats obtenus ont été cohérents pour l'anecortave, car il a été listé par le PBAC sur la base d'une efficacité et d'un coût moindres par comparaison à la thérapie photodynamique sous vertéporfine et non en raison d'une efficacité supérieure (PBAC 2006a). Sept des huit médicaments listés sur la base d'une minimisation de coût ont été classés comme innovation pharmacologique ou technologique. Dans un cas (abatacept), l'innovation thérapeutique a été définie comme modérée avec la classification de Motola, tandis que le PBAC l'a listé sur la base d'une minimisation de coût.

Tous les médicaments listés par le PBAC sur la base de leur rapport coût-efficacité ont été cotés "apporte quelque chose" ou "éventuellement utile" par LRP à l'exception de deux (le posaconazole et la varénicline) qui ont été cotés "n'apporte rien de nouveau" et un (le natalizumab) "pas d'accord" (Tableau 16). Sept des huit médicaments listés sur la base d'une minimisation de coût ont eu la cotation "n'apporte rien de nouveau". Deux médicaments ont été rejetés par le PBAC (le sorafénib et l'exénatide) alors qu'ils ont été cotés "éventuellement utile" par LRP.

Tableau 12

Comparaison des résultats obtenus avec les classifications proposées par Motola et Ahlqvist-Rastad

Classification proposée par Motola (innovation thérapeutique)	Classification proposée par Ahlqvist-Rastad				
	Valeur thérapeutique ajoutée	Valeur thérapeutique similaire	Valeur thérapeutique inférieure	Valeur thérapeutique incertaine	TOTAL
Importante	7 (36,8%)	-	-	-	7 (11,9%)
Modérée	9 (47,4%)	3 (12,0%)	-	5 (50,0%)	17 (28,8%)
Modeste	3 (15,8%)	-	-	1 (10,0%)	4 (6,8%)
Pharmacologique	-	2 (8,0%)	2 (40,0%)	2 (20,0%)	6 (10,2%)
Technologique	-	20 (80,0%)	3 (60,0%)	2 (20,0%)	25 (42,4%)
TOTAL	19 (32,2%)	25 (42,2%)	5 (8,5%)	10 (12,9%)	59 (100,0%)

Tableau 13
Comparaison des résultats obtenus avec la classification proposée par Motola et les cotations de LRP

Innovation thérapeutique							TOTAL
Cotation LRP	Apporte quelque chose	Éventuellement utile	N'apporte rien de nouveau	La rédaction ne peut se prononcer	Pas d'accord	Cotation de LRP non disponible	
Importante	4 (100,0%)	2 (13,3%)	-	-	-	1 (6,7%)	7 (11,9%)
Modérée	-	10 (66,7%)	1 (6,3%)	3 (100,0%)	1 (16,7%)	2 (13,3%)	17 (28,8%)
Modeste	-	1 (6,7%)	2 (12,5%)	-	1 (16,7%)	-	4 (6,8%)
Pharmacologique	-	2 (13,3%)	2 (12,5%)	-	1 (16,7%)	1 (6,7%)	6 (10,2%)
Technologique	-	-	11 (68,8%)	-	3 (50,0%)	11 (73,3%)	25 (42,4%)
TOTAL	4 (6,8%)	15 (25,4%)	16 (27,1%)	3 (5,1%)	6 (10,2%)	15 (25,4%)	59 (100,0%)

Tableau 14
Comparaison des cotations de LRP et des résultats obtenus avec la classification proposée par Ahlqvist-Rastad

Classification proposée par Ahlqvist-Rastad	Cotation LRP					
	Apporte quelque chose	Éventuellement utile	N'apporte rien de nouveau	La rédaction ne peut se prononcer	Pas d'accord	Cotation de LRP non disponible
Valeur thérapeutique ajoutée	4 (100,0%)	10 (66,7%)	3 (18,8%)	-	-	19 (32,2%)
Valeur thérapeutique similaire	-	3 (20,0%)	10 (62,5%)	1 (33,3%)	-	25 (42,4%)
Valeur thérapeutique inférieure	-	-	-	-	4 (66,7%)	5 (8,5%)
Valeur thérapeutique incertaine	-	2 (13,3%)	3 (18,8%)	2 (66,7%)	2 (33,3%)	10 (16,9%)
TOTAL	4 (6,8%)	15 (25,4%)	16 (27,1%)	3 (5,1%)	2 (25,4%)	59 (100,0%)

Tableau 15
Comparaison des résultats obtenus avec la classification proposée par Motola et ceux du PBAC

Innovation thérapeutique	Résultat du PBAC					Non disponible	TOTAL
	Coût-efficatif	Minimisation de coût	Ajournement	Rejet			
Importante	4 (26,7%)	-	1 (33,3%)	-	2 (8,0%)		7 (11,9%)
Modérée	8 (53,3%)	1 (12,5%)	1 (33,3%)	1 (14,3%)	6 (24,0%)		17 (28,8%)
Modeste	2 (13,3%)	-	1 (33,3%)	-	1 (4,0%)		4 (6,8%)
Pharmacologique	2 (13,3%)	1 (12,5%)	-	2 (28,6%)	1 (4,0%)		6 (10,2%)
Technologique	-	6 (75,0%)	-	4 (57,1%)	15 (60,0%)		25 (42,4%)
TOTAL	16 (27,1%)	8 (13,6%)	3 (5,1%)	7 (11,9%)	25 (42,4%)		59 (100,0%)

Tableau 16
Comparaison des cotations de LRP et des résultats du PBAC

Cotation de LRP	Résultat du PBAC				
	Coût-effectif	Minimisation de coûts	Ajournement	Rejet	Non disponible
Apporte quelque chose	2 (13,3%)	-	1 (33,3%)	-	1 (4,0%)
Éventuellement utile	10 (66,7%)	-	-	2 (28,6%)	3 (12,0%)
N'apporte rien de nouveau	2 (13,3%)	7 (87,5%)	1 (33,3%)	2 (28,6%)	4 (16,0%)
Pas d'accord	1 (6,7%)	-	-	2 (28,6%)	3 (12,0%)
La rédaction ne peut se prononcer	-	1 (12,5%)	1 (33,3%)	-	1 (4,0%)
Cotation non disponible	1 (6,7%)	-	-	1 (14,3%)	13 (52,0%)
TOTAL	16 (27,1%)	8 (13,6%)	3 (5,1%)	7 (11,9%)	26 (42,4%)
					59 (100,0%)

4.4 Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Australie et en Europe

L'analyse de la valeur thérapeutique a donc été réalisée sur 55 des 69 nouveaux médicaments approuvés par l'ADEC puisque nous avons exclu quatorze produits de l'étude. Parmi ces 55 médicaments, une demande de mise sur le marché a été retirée par le laboratoire (anécortave).

Parmi ces 54 médicaments, nous avons noté que 41 d'entre eux, soit 76,4% ont un EPAR, à partir duquel nous avons pu relever la date d'AMM en Europe. Nous avons donc pu faire une comparaison avec la date d'AMM en Australie à partir des compte-rendus des réunions de l'ADEC (Tableau 17). Trente-trois médicaments, soit 80,5% ont obtenu une AMM en Europe avant de l'obtenir en Australie (écart médian de 5,5 mois). Huit médicaments, soit 19,5% ont obtenu une AMM en Australie avant de l'obtenir en Europe (écart médian de 4,7 mois).

Tableau 17

Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Europe et en Australie

Date d'AMM de l'ADEC postérieure à celle de l'EPAR			Date d'AMM de l'ADEC antérieure à celle de l'EPAR																										
≤ 6 mois	]6 mois -12 mois[	≥ 12 mois	≤ 6 mois	]6 mois -12 mois[	≥ 12 mois																								
17	4	12	6	1	1																								
<table><tr><td>Total</td><td>33/41</td></tr><tr><td>Pourcentage</td><td>80,5%</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>14,2 mois</td></tr><tr><td>Écart maximal</td><td>75,2 mois</td></tr><tr><td>Écart minimal</td><td>0,4 mois</td></tr><tr><td>Écart médian</td><td>5,5 mois</td></tr></table>			Total	33/41	Pourcentage	80,5%	Moyenne	14,2 mois	Écart maximal	75,2 mois	Écart minimal	0,4 mois	Écart médian	5,5 mois	<table><tr><td>Total</td><td>8/41</td></tr><tr><td>Pourcentage</td><td>19,5%</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>4,5 mois</td></tr><tr><td>Écart maximal</td><td>12,5 mois</td></tr><tr><td>Écart minimal</td><td>0,3 mois</td></tr><tr><td>Écart médian</td><td>4,7 mois</td></tr></table>			Total	8/41	Pourcentage	19,5%	Moyenne	4,5 mois	Écart maximal	12,5 mois	Écart minimal	0,3 mois	Écart médian	4,7 mois
Total	33/41																												
Pourcentage	80,5%																												
Moyenne	14,2 mois																												
Écart maximal	75,2 mois																												
Écart minimal	0,4 mois																												
Écart médian	5,5 mois																												
Total	8/41																												
Pourcentage	19,5%																												
Moyenne	4,5 mois																												
Écart maximal	12,5 mois																												
Écart minimal	0,3 mois																												
Écart médian	4,7 mois																												

4.5 Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Australie et de publication de l'évaluation par LRP

Parmi les 55 médicaments étudiés, 40 ont été évalués par LRP, soit 72,7%. Si l'on exclut l'anécortave (retrait de demande d'AMM par le laboratoire), la majorité des médicaments avait déjà l'AMM en Australie quand LRP a publié ses évaluations (dans 76,9% des cas). (Tableau 18)

Tableau 18

Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Australie et de publication de l'évaluation par LRP

Date d'AMM de l'ADEC antérieure à la publication de l'évaluation par LRP			Date d'AMM de l'ADEC postérieure à la publication de l'évaluation par LRP																										
≤ 6 mois	]6 mois -12 mois[	≥ 12 mois	≤ 6 mois	]6 mois -12 mois[	≥ 12 mois																								
11	10	8	3	3	4																								
<table><tr><td>Total</td><td>30/39</td></tr><tr><td>Pourcentage</td><td>76,9%</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>8,7 mois</td></tr><tr><td>Écart maximal</td><td>0,9 mois</td></tr><tr><td>Écart minimal</td><td>20,2 mois</td></tr><tr><td>Écart médian</td><td>9,0 mois</td></tr></table>			Total	30/39	Pourcentage	76,9%	Moyenne	8,7 mois	Écart maximal	0,9 mois	Écart minimal	20,2 mois	Écart médian	9,0 mois	<table><tr><td>Total</td><td>10/39</td></tr><tr><td>Pourcentage</td><td>25,6%</td></tr><tr><td>Moyenne</td><td>11,8 mois</td></tr><tr><td>Écart maximal</td><td>45,7 mois</td></tr><tr><td>Écart minimal</td><td>0,1 mois</td></tr><tr><td>Écart médian</td><td>10,2 mois</td></tr></table>			Total	10/39	Pourcentage	25,6%	Moyenne	11,8 mois	Écart maximal	45,7 mois	Écart minimal	0,1 mois	Écart médian	10,2 mois
Total	30/39																												
Pourcentage	76,9%																												
Moyenne	8,7 mois																												
Écart maximal	0,9 mois																												
Écart minimal	20,2 mois																												
Écart médian	9,0 mois																												
Total	10/39																												
Pourcentage	25,6%																												
Moyenne	11,8 mois																												
Écart maximal	45,7 mois																												
Écart minimal	0,1 mois																												
Écart médian	10,2 mois																												

5 Discussion

5.1 Recommandations de l'ADEC

Sur les 217 recommandations de l'ADEC entre 2005 et 2007, 69 (31,8%) concernaient des nouveaux médicaments, 81 (37,3%) de nouvelles indications et le reste concernait de nouvelles formes galéniques, nouveaux dosages, nouvelles associations, modifications du Product Information, et génériques. La plupart des recommandations concernaient des produits appartenant au groupe L de la classification de l'ATC (antinéoplasiques et agents immunomodulateurs, 46; 21,2%), et J (anti-infectieux, 41; 18,9%). La plupart de ces médicaments (91,5%) sont utilisés pour le traitement de maladies sévères, et la majorité d'entre eux (72,9%) est réservée à la prescription d'un médecin spécialiste. Ces données sont cohérentes avec l'évaluation des 277 produits approuvés par l'EMA entre 1995 et 2004 (Motola, D et al. 2006). Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence le fait que les anticancéreux et immunomodulateurs représentaient respectivement 18,8% et 18,1% de la quantité totale des nouveaux médicaments approuvés. Quatre-vingt pour cent de ces médicaments avaient été approuvés pour le traitement de maladies sévères.

5.2 Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments

L'évaluation de la valeur thérapeutique a inclus 55 des 69 nouveaux médicaments approuvés par l'ADEC. Quatorze médicaments ont été exclus de l'analyse, huit vaccins, quatre produits de contraste et deux agents de désensibilisation. Étant donné que quatre médicaments présentaient deux indications, 59 nouveaux médicaments/indications ont été évalués. Cette évaluation thérapeutique a été réalisée en utilisant deux classifications : la première proposée par Ahlqvist-Rastad, et la seconde par Motola. Les cotations de LRP et évaluations du PBAC ont également été examinées.

Selon la classification proposée par Motola, 31 (52,5%) des 59 médicaments ont été classés comme innovations pharmacologiques ou technologiques et 28 (47,5%) comme innovations thérapeutiques. Seulement une minorité (11,9%) a été classée comme innovation thérapeutique importante. Ces résultats sont tout à fait proches de ceux présentés par Motola dans son étude portant sur 176 médicaments approuvés par l'EMA (Motola et al. 2006). Les auteurs de cette étude ont déterminé que 48,9% de ces nouveaux médicaments étaient des innovations pharmacologiques ou technologiques et 51,1% des innovations thérapeutiques. Cependant, moins de médicaments ont été classés en tant qu'innovation thérapeutique importante dans notre étude (27,8% versus 11,9%) et davantage comme innovation thérapeutique modérée (28,8% versus 19,9%).

Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence.

En premier lieu, seulement sept des 59 médicaments inclus dans notre évaluation l'ont été dans l'étude de Motola (les périodes analysées diffèrent entre les deux études). Dans cinq cas (bortézomib, fulvestrant, prégabaline, sévélamer et oxide nitique) notre évaluation a été identique à celle de Motola. Dans deux cas (pegvisomant et alemtuzumab) notre évaluation a été différente. Le pegvisomant, un nouveau médicament mis sur le marché pour le traitement de l'acromégalie, a été classé comme innovation thérapeutique importante dans l'étude de Motola. Nous avons choisi de le classer comme innovation thérapeutique modérée, car le dossier d'évaluation clinique comparative du pegvisomant dans l'acromégalie est limité. Il repose principalement sur un essai clinique comparatif en double aveugle versus placebo, le recrutement reste trop hétérogène pour permettre de dresser des conclusions fermes, et le nombre de patients traités ne permet pas d'éliminer la possibilité d'effets indésirables graves (Prescrire 2005c). L'alemtuzumab, mis sur le marché pour le traitement la leucémie lymphocytaire chronique de type B et classé comme innovation thérapeutique importante dans l'étude de Motola, a été classé comme innovation thérapeutique modérée selon notre analyse étant donné que l'usage de ce nouveau médicament est limité par ses effets indésirables graves (EMA 2005). De plus, chaque médicament contre les infections par le VIH a été classé comme innovation thérapeutique importante dans l'étude de Motola. Nous n'avons pas choisi d'en faire autant dans notre étude. Par exemple, le tipranavir, un

nouvel inhibiteur de la protéase du HIV, a été évalué comme ayant un bénéfice partiel dans notre étude. Il présente certes une meilleure efficacité que les autres inhibiteurs de la protéase du HIV, mais semble provoquer plus souvent des effets secondaires, parfois graves. Ainsi, nous l'avons classé comme innovation thérapeutique modérée (PBAC 2007g, Prescrire 2006b). D'autre part, nous avons classé le darunavir comme présentant un bénéfice important étant donné ses avantages significatifs en termes d'efficacité et de sécurité comparé au tipranavir (PBAC 2007b, Prescrire 2008a).

Deuxièmement, nous ne pouvons pas exclure le fait d'avoir été plus sévère que Motola dans son étude. L'évaluation des bénéfices thérapeutiques implique de mettre en balance la validité et l'importance clinique des preuves scientifiques d'efficacité du nouveau médicament, les incertitudes concernant sa sécurité, et les études comparatives avec les autres traitements déjà disponibles. Cela signifie que dans certains cas, il n'y a qu'une faible marge entre innovation thérapeutique importante et modeste. Les raisons possibles des variations observées font l'objet d'une discussion approfondie au paragraphe 5.4.

Troisièmement, le fait d'avoir classé moins de médicaments comme « innovation thérapeutique importante » dans notre étude par rapport à celle de Motola peut signifier qu'une plus faible proportion d'innovations thérapeutiques importantes a été mise sur le marché en Australie entre 2005 et 2007 qu'en Europe entre 1995 et 2004. En effet, plusieurs médicaments étudiés par Motola fournissent un bénéfice majeur pour le traitement de maladies sévères sans traitement standard reconnu. Par exemple, l'acide carglumique a été mis sur le marché pour le traitement des formes rares des troubles du cycle de l'urée entraînant des hyperammoniémies liées à un déficit en N-acétylglutamate synthase, la lépirudine pour le traitement des thrombopénies induites par l'héparine, et le phénylbutyrate de sodium pour le traitement des désordres du cycle de l'urée (Motola et al. 2005, Motola et al. 2006). Nous n'avons aucun médicament de cette catégorie dans notre étude.

Quatrièmement, nous avons limité notre appréciation aux données disponibles au moment de la mise sur le marché du médicament.

5.3 Fiabilité des classifications utilisées

Les résultats obtenus par l'intermédiaire des différentes classifications ont été globalement cohérents. Tous les médicaments classés comme « ajoute une valeur thérapeutique » selon la classification d'Ahlqvist-Rastad ont été également classés comme innovations thérapeutiques avec la classification de Motola. La plupart des médicaments classés en tant que « valeur thérapeutique similaire » et tous ceux classés comme « valeur thérapeutique inférieure » avec la classification d'Ahlqvist-Rastad ont été classés comme innovations pharmacologiques ou technologiques avec la classification de Motola. La comparaison des résultats obtenus en utilisant la classification de Motola et ceux présentés par LRP montre que tous les médicaments présentant la cotation « apporte quelque chose » ont été classés comme innovation thérapeutique importante, et que la majorité des médicaments présentant la cotation « n'apporte rien de nouveau » a été classée comme innovation pharmacologique ou technologique avec la classification de Motola. La comparaison entre les cotations de LRP et les résultats obtenus avec la classification d'Ahlqvist-Rastad montre que tous les médicaments classés comme « apporte quelque chose » et une majorité des médicaments « éventuellement utile » ont été catégorisés comme « ajoute une valeur thérapeutique ». Deux tiers des médicaments présentant la cotation « n'apporte rien de nouveau » ont été classés comme « valeur thérapeutique similaire »

5.4 Explications des divergences

Les principales divergences observées entre les résultats obtenus avec les différentes classifications utilisées dans notre étude sont analysées ci-dessous.

5.4.1 Qualité des preuves scientifiques et confiance en la validité des résultats

L'évaluation de la valeur thérapeutique de nouveaux médicaments nécessite de prendre en compte non seulement l'importance clinique des bénéfices observés dans les essais cliniques (ex. réduction de la mortalité) mais également la qualité et la pertinence des preuves. La qualité des preuves peut être diminuée par les limites

méthodologiques des essais cliniques (par exemple : essai non en double aveugle, arrêt prématuré de l'essai clinique, incohérence des résultats des différentes études, preuves indirectes (manque de comparaison directe avec les traitements existants), et imprécision des résultats (Guyatt et al. 2008). Cependant, jusqu'à quel point les faiblesses méthodologiques des données peuvent biaiser l'estimation de l'effet du traitement et affecter la validité des résultats demeure mal défini. En pratique, cela signifie que l'évaluation de la valeur thérapeutique implique un degré de subjectivité lorsque l'on prend en compte la qualité des données dans l'évaluation.

Les principaux problèmes méthodologiques observés avec la qualité des données dans notre étude comprennent l'absence de comparaison avec les traitements de référence, l'utilisation de critères d'évaluation intermédiaires, et le fait que les résultats ne soient pas assez « matures » lors de l'AMM.

5.4.1.1 Comparaisons indirectes

Des comparaisons indirectes ont été utilisées par le PBAC pour l'évaluation du rapport coût-efficacité des nouveaux médicaments. Ces comparaisons ne sont généralement pas acceptées par LRP en tant que preuves pertinentes. Par exemple, le natalizumab a été commercialisé comme immunosuppresseur pour le traitement de patients atteints d'une sclérose en plaques « aggressive ». Le PBAC a recommandé de lister ce médicament sur la base de ses avantages significatifs comparé à l'interféron bêta selon des essais comparatifs indirects, mais il n'y a pas eu d'essai comparatif direct (PBAC 2007e). LRP l'a coté « pas d'accord » compte tenu du manque de données comparatives et des préoccupations au sujet du risque d'effets indésirables mortels mal connus (voir ci-dessous) (Prescrire 2008c).

Un autre exemple de comparaison indirecte est l'erlotinib. Ce nouveau médicament a été commercialisé pour le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules après échec d'au moins un traitement de chimiothérapie. La cotation de LRP a été « n'apporte rien de nouveau » compte tenu de la modestie de son efficacité par rapport aux effets indésirables nombreux et fréquents. Dans un essai en double aveugle versus

placebo, la durée médiane de survie a été augmentée de deux mois sans améliorer la qualité de cette survie (Prescrire 2006a). Le PBAC a noté que, selon des comparaisons indirectes, l'erlotinib présente une efficacité similaire au docetaxel et supérieure au gefitinib pour la durée médiane de survie (PBAC 2006c).

Un autre exemple est la varénicline, mise sur le marché pour le sevrage tabagique de l'adulte de plus de 18 ans. La cotation de LRP a été « n'apporte rien de nouveau » en l'absence de comparaison avec la nicotine, celle-ci étant considérée comme ayant la balance bénéfices-risques la plus favorable parmi l'ensemble des médicaments commercialisés pour le sevrage tabagique (Prescrire 2006c). Le PBAC a listé la varénicline sur la base du rapport coût-efficacité par comparaison avec le bupropion (les substituts nicotiniques ne sont pas listés par le PBS) (PBAC 2007h). Nous l'avons classée comme « ajoute une valeur thérapeutique » avec la classification d'Ahlqvist-Rastad.

5.4.1.2 Critères intermédiaires d'évaluation

L'utilisation de critères intermédiaires d'évaluation est fréquente lors de l'évaluation des nouveaux médicaments, dans la mesure où elle permet de réduire la durée et le coût des essais cliniques (Scott, Greenberg 2005). Cependant, la façon dont les bénéfices observés avec ces critères de substitution sont transcrits en termes de bénéfices cliniques réels reste souvent incertaine. Par exemple, le dasatinib a été mis sur le marché chez l'adulte pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib. Plusieurs essais, pour la plupart non comparatifs, montrent un effet du dasatinib sur des critères intermédiaires chez une minorité de malades. Au bout d'une année de traitement, 34,7% des patients traités par dasatinib ont eu une réponse cytogénique complète contre 16,3% des patients sous imatinib (PBAC 2007c). Cependant, on ne sait pas si ces résultats seront traduits par un bénéfice clinique sur la durée ou la qualité de survie. Le dasatinib a donc été classé comme innovation thérapeutique majeure en tenant compte de ces critères intermédiaires malgré l'incertitude autour des bénéfices réels en termes de survie.

Un autre exemple de l'utilisation de critères intermédiaires est l'exénatide, qui est le premier médicament d'une nouvelle classe pharmacologique : celle des analogues des incrétides, et qui est commercialisé pour une utilisation en injection sous-cutanée en complément des antidiabétiques oraux jugés insuffisamment efficaces chez des patients adultes, diabétiques de type 2. La cotation LRP a été « éventuellement utile » (l'exénatide étant associé à une perte de poids pouvant être un avantage chez des patients diabétiques en surpoids) (Prescrire 2007b). Le PBAC a rejeté le fait de lister ce médicament en raison de l'absence de preuve de bénéfices cliniques. Le PBAC a considéré que la perte de poids observée ne conduirait pas forcément à une réduction de la morbi-mortalité (PBAC 2007d). Nous avons donc classé l'exénatide comme innovation pharmacologique avec la classification de Motola, et comme « valeur thérapeutique similaire » avec celle d'Ahlqvist-Rastad.

L'utilisation de critères intermédiaires est d'autant plus problématique quand il s'agit du premier médicament d'une nouvelle classe. Par exemple, le maraviroc est le premier antirétroviral appartenant à la classe pharmacologique des antagonistes CCR5, visant à empêcher l'entrée du VIH dans les lymphocytes CD4+ en bloquant un des corécepteurs CCR5. Son AMM concerne le traitement des malades infectés par le VIH en situation d'échecs multiples. L'efficacité de ce nouveau médicament est basée sur des résultats de critères intermédiaires (diminution de la charge virale et augmentation du taux de lymphocytes T CD4+). Les données cliniques sont encourageantes, mais elles sont trop limitées pour pouvoir répondre de manière satisfaisante aux nombreuses questions qui se posent. Selon LRP, après un traitement par maraviroc, 50% à 60% des malades en situation d'échec avaient des virus qui n'étaient plus à tropisme exclusif pour le CCR5. On ne connaît pas les conséquences cliniques de ce tropisme modifié. De plus, les données concernant les effets indésirables sont limitées, en particulier concernant les risques d'hépatites, d'infections et de cancers (Prescrire 2008b). Le maraviroc a obtenu la cotation de LRP « la rédaction ne peut se prononcer » et a été classé comme innovation thérapeutique importante avec la classification de Motola.

5.4.1.3 Maturité des données

Les résultats des essais cliniques ne sont peut être parfois pas assez « matures » quand de nouveaux médicaments sont évalués lors de leur mise sur le marché. Ceci a été fréquemment observé pour les médicaments contre le cancer (Apolone et al. 2005). Par exemple, le sunitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase commercialisé pour les cancers du rein avancés ou métastasés. Il a été comparé à l'interféron alfa lors d'un essai clinique contrôlé (Prescrire 2007g). Les résultats semblent prometteurs avec une différence statistiquement significative de six mois environ en faveur du sunitinib sur la durée de survie sans événement pathologique lié au cancer (onze mois versus cinq mois sous interféron alfa). Cependant, les résultats sur la durée de survie globale ne sont pas encore bien connus, car la durée médiane de survie n'était pas encore atteinte dans chacun des groupes lors de l'analyse. Le taux de mortalité n'a donc pas pu être analysé à ce stade de l'étude, ce qui entraîne des incertitudes concernant la valeur thérapeutique de ce médicament. Le sunitinib a obtenu la cotation de LRP « la rédaction ne peut se prononcer » et nous l'avons classé comme innovation thérapeutique modérée avec la classification de Motola.

D'autres faiblesses méthodologiques ainsi que leurs conséquences sur l'interprétation de la validité des résultats ont pu influencer l'évaluation de la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments. Par exemple, le sorafénib est un inhibiteur de multiples kinases mis sur le marché pour le traitement du carcinome rénal avancé. La cotation de LRP a été « éventuellement utile » étant donné que le sorafénib augmente d'environ trois mois la durée médiane de survie, d'après un essai en double aveugle versus placebo, chez des patients n'ayant pas de facteur de mauvais pronostic (Prescrire 2007f). Le PBAC a rejeté cette soumission sur la base d'incertitude concernant l'ampleur du gain de la survie globale et du fait que le rapport coût-efficacité reste élevé et incertain. La principale inquiétude du PBAC a été de ne pas pouvoir quantifier précisément le bénéfice sur la survie globale, à cause de la corruption de données résultant du transfert des patients entre groupe traité et groupe contrôle en fin d'essai (PBAC 2006f). Ce problème méthodologique des essais cliniques a été considéré comme suffisamment sérieux pour menacer la validité des résultats.

5.4.2 Estimation des bénéfices potentiels et incertains

Dans certains cas, l'évaluation de la valeur thérapeutique implique l'évaluation de bénéfices potentiels mais incertains, non clairement prouvés lors d'essais cliniques appropriés.

Par exemple, le déférasirox a été mis sur le marché pour le traitement de surcharges chroniques en fer. Selon LRP, qui l'a classé comme « éventuellement utile », le déférasirox a une balance bénéfices-risques moins favorable que celle du déféroxamine, une moindre efficacité serait vraisemblable, et il aurait plus d'effets indésirables rénaux et hépatiques (Prescrire 2007a). Le PBAC a recommandé de lister ce produit sur la base d'une évaluation économique modélisée prenant en compte des bénéfices potentiels non démontrés par les essais cliniques, à savoir l'amélioration de la qualité de vie due au différent mode d'administration (oral et non sous-cutané) (PBAC 2006b).

Trois nouveaux médicaments, l'abatacept, le fulvestrant et la prégabaline, n'ont pas prouvé une efficacité supérieure aux traitements de référence, et ont été classés comme « valeur thérapeutique similaire » selon la classification d'Ahlqvist-Rastad. Cependant, ils peuvent fournir une option thérapeutique supplémentaire dans certains cas (i.e. arthrite rhumatoïde, cancer du sein métastasé et douleur neuropathique), lorsque les traitements disponibles restent limités (PBAC 2007a, Prescrire 2005d). Ainsi, ces médicaments ont été classés comme innovation thérapeutique modérée selon la classification de Motola, « éventuellement utile » (fulvestrant, prégabaline) et « la rédaction ne peut se prononcer » (abatacept) par LRP.

Un autre exemple est celui du posaconazole, indiqué pour le traitement des aspergilloses invasives chez les patients intolérants ou réfractaires aux autres thérapies. LRP l'a classé comme « n'apporte rien de nouveau » car le posaconazole n'a pas été aussi efficace que la caspofungine quand l'amphotéricine B et l'itraconazole avaient échoué ou avaient été arrêtés. Cependant, il a été montré qu'environ 40% des patients ont été améliorés sous posaconazole versus 25% dans un groupe témoin historique (Prescrire 2007e). Le posaconazole a été classé

comme innovation thérapeutique modérée selon la classification proposée par Motola.

Un autre exemple de l'estimation des bénéfices potentiels mais non prouvés est donné par le sévélamer. Celui-ci a obtenu une AMM pour les hyperphosphorémies chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique de stade IV ou V. La cotation de LRP a été seulement « éventuellement utile », basée sur les évaluations des critères de jugements biologiques telle que la phosphatémie (Prescrire 2001). Le PBAC se réfère à des essais cliniques non publiés avec des critères d'évaluation comme la mortalité et l'hospitalisation. Un essai clinique a inclus également un critère de jugement sur la calcification des artères coronaires. Le PBAC a rejeté la soumission à deux reprises, en raison d'incertitudes sur les bénéfices cliniques et du rapport coût-efficacité (PBAC 2006d, PBAC 2006e). La soumission a été finalement acceptée la troisième fois dans la mesure où elle offrait une réduction du prix et fournissait une analyse des études observationnelles montrant le rôle de la calcification vasculaire en tant que facteur de risque de mortalité (PBAC 2007f).

5.4.3 Importance relative des bénéfices et des effets indésirables

Dans certains cas, quelques divergences sont apparues concernant l'appréciation de l'importance relative des bénéfices et des risques. Par exemple, le natalizumab a été classé comme innovation thérapeutique modérée selon la classification de Motola, coût-efficace par le PBAC, et « pas d'accord » par LRP. LRP et le PBAC ont tous les deux relevé le fait que les essais cliniques avaient montré un risque d'effets indésirables mortels (leucoencéphalopathie multifocale progressive). Le PBAC s'est pourtant montré satisfait des conditions d'enregistrement de ce nouveau médicament, incluant un programme d'éducation à la prescription, proposé par le laboratoire et une note d'avertissement sur les conditions restrictives de prescription par les autorités (PBAC 2007e). LRP a conclu à une balance bénéfices-risques trop incertaine pour pouvoir justifier l'AMM à ce stade de l'évaluation clinique (Prescrire 2008c).

5.5 Absence de rapport public d'évaluation des nouveaux médicaments recommandés par l'ADEC

Le manque de rapports d'évaluation publiquement disponibles sur les nouveaux médicaments mis sur le marché par le TGA a été un problème pour classer les nouveaux médicaments selon leur innovation thérapeutique, en particulier quand le PSD n'était pas disponible (Vitry et al. 2008). Ce fut le cas pour la palifermine, facteur de croissance commercialisé pour le traitement préventif des mucites orales sévères chez des adultes atteints d'hémopathies malignes recevant un traitement « myéloablatif » suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques circulantes. La cotation de LRP pour ce médicament a été « pas d'accord » pour trois raisons.

La première est que ce nouveau médicament n'a pas été comparé avec la succion de glaçons, qui reste en pratique la base de la prévention des mucites dues aux traitements anticancéreux. Trois essais comparatifs randomisés ont montré que sucer des glaçons lors de la chimiothérapie réduit l'incidence des mucites orales sévères versus placebo (Prescrire 2008d).

La deuxième avance que l'évaluation repose principalement sur un essai dont le protocole de traitement (associant chimiothérapie à hautes doses et irradiation corporelle totale) n'est pas couramment utilisé en Europe (Prescrire 2007d). On ne sait donc pas si l'efficacité de la palifermine est extrapolable aux traitements employés en pratique courante en France, beaucoup moins souvent à l'origine de mucites orales sévères.

La troisième indique que la palifermine présente des effets indésirables, en particulier érythèmes et oedèmes cutanés, et que le risque de cancers secondaires est mal connu à long terme. Nous n'avons pas pu déterminer comment l'ADEC a considéré ces trois préoccupations avant d'autoriser la mise sur le marché de ce nouveau médicament en Australie.

5.6 Classifications de Motola et d'Ahlqvist-Rastad

Notre étude montre que les deux classifications proposées par Motola et Ahlqvist-Rastad ont des outils utiles pour étudier de la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments. Elles présentent toutes les deux des avantages, mais cependant également des limites.

En effet, avec la classification de Motola, il n'est pas possible d'ordonner les nouveaux médicaments présentant une efficacité inférieure à celle des médicaments déjà mis sur le marché, autrement qu'innovations technologiques ou pharmacologiques. Cependant ceci a pu être réalisé avec la classification d'Ahlqvist-Rastad. Par exemple, il n'a pas été prouvé que le lanthanum, nouveau médicament mis sur le marché pour le contrôle de l'hyperphosphorémie, soit plus efficace que les comparateurs en termes de taux de mortalité, d'incidence des fractures ou de phosphorémie (Prescrire 2007c). Nous l'avons classé comme innovation technologique malgré le fait qu'il ne présente pas d'avantages en comparaison des autres traitements déjà disponibles. Il pourrait, cependant, être classé comme innovation thérapeutique inférieure avec la classification d'Ahlqvist-Rastad.

De plus, la classification proposée par Motola ne permet pas de classer les nouveaux médicaments pour lesquels le jugement reste réservé, équivalent à la cotation de LRP « la rédaction ne peut se prononcer » (par exemple le maraviroc), tandis que nous avons pu classer ces médicaments comme « valeur thérapeutique incertaine » avec la classification d'Ahlqvist-Rastad.

La classification d'Ahlqvist-Rastad ne reflète pas toujours la balance bénéfices-risques des nouveaux médicaments. Par exemple, la classe B1 « l'effet semble apporter un bénéfice aux patients, comparé avec les alternatives déjà mises sur le marché », ne comprend pas la possibilité d'une toxicité accrue, par exemple pour le bortézomib, un anticancéreux indiqué dans le traitement du myélome multiple. Le bortézomib semble retarder d'environ trois mois (valeur médiane) le délai d'aggravation de la maladie et a été classé comme "valeur thérapeutique ajoutée" avec la classification d'Ahlqvist-Rastad. Cependant, les bénéfices de ce médicament sont compensés par des effets indésirables potentiellement sévères (Prescrire 2005a).

Plusieurs classifications ont été proposées pour évaluer les recommandations cliniques, telles que celle utilisée par le US Preventive Services Task Force (USPSTF), et celle proposée par le groupe de travail GRADE (Guyatt et al. 2008, Politi, Han & Col 2007). Les classifications de USPSTF prennent en compte la

qualité des preuves de l'efficacité globale du traitement ainsi que l'estimation du bénéfice net observé dans la gradation de leurs recommandations cliniques (Politi, Han & Col 2007). L'approche du GRADE suggère que la qualité globale des preuves soit prise en compte dans la gradation des recommandations. La qualité des preuves peut être diminuée par cinq facteurs, principalement les limites méthodologiques, l'incohérence des résultats, les preuves obtenues par comparaisons indirectes, l'imprécision et les biais de publication (Guyatt et al. 2008). Ainsi, une nouvelle classification incorporant les critères suggérés pour les gradations des recommandations cliniques pourrait être utile afin d'évaluer la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments dans l'avenir.

5.7 Forces et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs forces. Tout d'abord, nous avons utilisé la classification de Motola pour évaluer la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments, basée sur la sévérité de la maladie, la disponibilité de traitements et l'étendue de l'effet thérapeutique. Cette classification a été précédemment utilisée pour l'évaluation de 176 nouveaux médicaments approuvés par l'EMA (Motola et al. 2006). Nous avons également utilisé la classification d'Ahlqvist-Rastad, proposée comme classification commune internationale (Ahlqvist-Rastad et al. 2004). Cette classification prend en compte le fait qu'il y ait des médicaments avec des valeurs thérapeutiques inconnues ou parfois inférieures.

Ensuite, des sources indépendantes d'informations ont été utilisées pour évaluer la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments. Parmi elles, LRP et sa version traduite en anglais, Prescrire International, largement reconnu de par leur rigueur et leurs informations complètes sur les thérapeutiques. LRP évalue les nouveaux médicaments depuis 27 ans. Une comparaison de LRP et des évaluations de l'agence de santé suédoise (MPA) des nouveaux médicaments ont montré un accord dans 74% des cas (Ahlqvist-Rastad et al. 2004). Une autre étude a comparé les évaluations de LRP concernant de nouveaux médicaments mis sur le marché en France et les évaluations faites par la Commission de la transparence, (instance scientifique évaluant les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables) (Prescrire 2005b). Cette étude a montré des résultats convergents.

La seconde importante source d'information a été le PSD publié par le PBAC. Une récente étude a montré que le PBAC fournit des décisions cohérentes concernant le prix en mettant en balance les preuves de l'efficacité clinique, les besoins cliniques et le rapport qualité-prix (Harris et al. 2008).

Puis, trois personnes ont évalué séparément la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments. Les désaccords ont été résolus par consensus pour attribuer le score final.

Enfin, les comparaisons des résultats obtenus grâce aux différentes classifications utilisées, les cotations de LRP et les évaluations du PBAC montrent généralement un accord. Les incohérences peuvent être expliquées par des prises en compte différentes de la qualité des preuves cliniques, l'estimation de bénéfices possibles mais non démontrés et la balance bénéfices-risques.

Une des limites de cette étude est que l'évaluation thérapeutique des médicaments est basée sur des données disponibles au moment de l'AMM (fournies par les Product Information, les évaluations de LRP, les PSDs et dans certains cas les EPAR). Cependant, de nouvelles preuves ou mises à jour peuvent apparaître à *posteriori*, quelques années après l'AMM, telles de nouvelles preuves d'efficacité par comparaison avec des alternatives thérapeutiques, ou de nouvelles preuves d'efficacité basées sur des critères cliniques plutôt que sur des critères de substitution ou report de nouveaux effets indésirables graves. Ceci peut entraîner une modification de l'évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments, qu'elle soit positive ou non (Motola et al. 2005).

Une autre limite importante de notre étude est le manque de rapports d'évaluation publiquement disponibles sur les nouveaux médicaments publiés par le TGA au moment de l'AMM. Ce fut un problème pour classer les médicaments selon leur degré d'innovation thérapeutique, en particulier quand le PSD d'un médicament n'était pas disponible. Une illustration de ce problème est donnée par l'évaluation de la palifermine, décrite précédemment. Un manque de transparence de la part du TGA par comparaison avec d'autres agences de santé a été mis en évidence dans une récente étude (Vitry et al. 2008).

6 Conclusion

En conclusion, un tiers (32%) des recommandations faites par l'ADEC concernait des nouveaux médicaments, et un autre tiers (37%) concernait de nouvelles indications. La plupart des nouveaux médicaments (92%) sont indiqués pour le traitement de maladies sérieuses et la plupart sont des spécialités devant être prescrites par un spécialiste uniquement (73%). Selon la classification proposée par Motola, plus de 50% des médicaments ont été classés comme innovations pharmacologiques ou technologiques et seulement un faible pourcentage (12%) comme innovations thérapeutiques importantes. Nous avons essayé de valider ces classifications en réalisant des comparaisons de résultats obtenus avec la classification de Motola, d'Ahlgvist-Rastad et les cotations de LRP. Les évaluations ont été globalement cohérentes, à l'exception de quelques cas, liés à des prises en compte différentes de la qualité des preuves scientifiques, à l'estimation de possibles bénéfices non prouvés et à la balance bénéfices-risques. Une nouvelle classification prenant en compte le niveau de preuve et l'estimation du bénéfice net, telle que celle utilisée pour la gradation des recommandations cliniques, pourrait être profitable. Elle améliorerait l'évaluation de la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments à l'avenir.

Références Bibliographiques

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 10 novembre 2008, "Les ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France - Chiffres-clés 2007", consulté le 20 novembre 2008, <<http://agmed.sante.gouv.fr>>.

Ahlqvist-Rastad, J., Bardelay, D., Beermann, B. & Mignot, G. 2004, "Judging the therapeutic value of drugs : A comparison between La revue Prescrire and Information från Läkemedelsverket, the bulletin of the Swedish Medical Products Agency", International Journal of Risk & Safety in Medicine, vol. 16, no. 2, pp. 83-90.

Apolone, G., Joppi, R., Bertele', V. & Garattini, S. 2005, "Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe : Regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures.", British journal of cancer, vol. 93, no. 5, pp. 504-509.

Australian government, Australian Bureau of Statistics, 2008, "3101.0 - Australian Demographic Statistics, March 2008" consulté le 23 novembre 2008, <<http://www.abs.gov.au/ausstats/abs@.nsf/mf/3101.0>>.

Australian Government, Australian Institute of Health and Ageing, National Medicines Policy, 2000, consulté le 15 novembre 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/nmp-objectives-policy.htm>>.

Australian Government, Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2007, consulté le 8 août 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm#esc>>.

Australian Government, Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Scheme, 2006, consulté le 12 août 2008, <<http://www.health.gov.au/pbs>>.

Australian Government, Department of Health and Ageing, Pharmaceutical Benefits Scheme, 2007, "Expenditure and Prescriptions twelve months to 30 June 2007", consulté le 20 novembre 2008,

Australian Government, Department of Health and Ageing, 2007, Public Summary Document Explained, consulté le 6 août 2008, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-psds_explained>.

Australian Government, Australian Institute of Health and Ageing, The National Strategy for Quality Use of Medicines, 2002, consulté le 15 novembre 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/nmp-pdf-natstrateng-cnt.htm>>.

Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration, 2007, consulté le 8 août 2008, <<http://tga.gov.au/>>.

Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration, 2008, consulté le 12 août 2008 <<http://www.tga.gov.au>>.<<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbs-stats-pbexp-jun07>>.

Australian Government, Department of Health and Ageing, Therapeutic Goods Administration, Australian Drug Evaluation Committee resolutions, 2008, consulté le 5 août 2008, <<http://www.tga.gov.au/DOCS/HTML/adeq/adeq.htm>>.

Australian Government, Australian Institute of Health and Welfare, Latest Mortality Data, consulté le 23 novembre 2008, <http://www.aihw.gov.au/mortality/data/current_data.cfm >.

Australian Government, Medicare Australia, 2008, consulté le 8 août, <<http://www.medicareaustralia.gov.au>>.

Baker, H., McMillan, M., Linsley, R., Wade, T., Bellchambers, H., 1998, "Manual of clinical indicators of the quality use of medications (QUM) by nurses.", Faculty of Nursing, University of Newcastle.

Bertele', V., Assisi, A., Di Muzio, V., Renzo, D. & Garattini, S. 2007, "New antirheumatic drugs : Any real added value? A critical overview of regulatory criteria for their marketing approval", European journal of clinical pharmacology, vol. 63, no. 9, pp. 879-889.

Commonwealth Department of Human Services and Health (DHSH), 1995, "Manual of Indicators to measure the effect of initiatives under the quality use of medicine arm of the national medicinal drug policy.", Australian Government Publishing Service.

EMA 2005, European Public Assessment Report du MabCampath., consulté le 1 Juin 2008, <<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/mabcampath/130101en6.pdf>>.

Ford, N., 't Hoen, E. & von Schoen-Angerer, T. 2007, "Discussions in Geneva, demonstrations in Delhi : why incentives for drug innovation need reviewing.", Drug discovery today, vol. 12, no. 9-10, pp. 349-351.

Garattini, S. & Bertele', V. 2007, "How can we regulate medicines better?", British Medical Journal, vol. 335, no. 7624, pp. 803-805.

Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., FalckYtter, Y., Schunemann, H.J. & pour le GRADE Working Group 2008, "Rating Quality Of Evidence And Strength Of Recommendations GRADE : what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians?", British Medical Journal, vol. 336, no. 7651, pp. 995-998.

Harris, A.H., Hill, S.R., Chin, G., Li, J.J. & Walkom, E. 2008, "The Role of Value for Money in Public Insurance Coverage Decisions for Drugs in Australia : A Retrospective Analysis 1994-2004", Journal of the Society for Medical Decision Making .

Harvey, K.J., Faunce, T.A., Lokuge, B. & Drahos, P. 2004, "Will the Australia - United States Free Trade Agreement undermine the Pharmaceutical Benefits Scheme?", Medical Journal of Australia, vol. 181, no. 5, pp. 256-259.

- Lexchin, J. 2004, "Are new drugs as good as they claim to be?.", Australian Prescriber, vol. 27, no. 1, pp. 2-3.
- Lopert, R. & Rosenbaum, S. 2007, "What is fair? Choice, fairness, and transparency in access to prescription medicines in the United States and Australia", The Journal of Law, Medicine & Ethics, vol. 35, no. 4, pp. 643-56, 512-3.
- McEwen, J. 2004, "What does TGA approval of medicines mean?.", Australian Prescriber, vol. 27, no. 6, pp. 156-158.
- Morgan, S., Lopert, R. & Greyson, D. 2008, "Toward a definition of pharmaceutical innovation", Open Medicine, vol. 2, no. 1, pp. 4-7.
- Motola, D., De Ponti, F., Poluzzi, E., Martini, N., Rossi, P., Silvani, M.C., Vaccheri, A. & Montanaro, N. 2006, "An update on the first decade of the European centralized procedure : how many innovative drugs?", British journal of clinical pharmacology, vol. 62, no. 5, pp. 610-616.
- Motola, D., Ponti, F., Rossi, P., Martini, N. & Montanaro, N. 2005, "Therapeutic innovation in the European Union : analysis of the drugs approved by the EMEA between 1995 and 2003", British journal of clinical pharmacology, vol. 59, no. 4, pp. 475-478.
- National Prescribing Service, 2008, consulté le 12 août 2008, <<http://www.nps.org.au/>>.
- National Prescribing Service, Rational Assessment of Drugs and Research, 2008, consulté le 12 août 2008, < <http://www.npsradar.org.au>>.
- New South Wales Therapeutic Assessment Group (TAG), 1997, "Manual of indicators for drug and therapeutics committees." New South Wales Therapeutic Assessment Group Inc.
- New South Wales Therapeutic Assessment Group (TAG), 1998, "Manual of indicators for drug use in Australian hospitals." New South Wales Therapeutic Assessment Group Inc.

Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE), 2008, "Étude économique de l'Australie 2008", consulté le 23 novembre 2008, <<http://www.oecd.org>>.

PBAC 2007a, Public Summary Document de l'Abatacept, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-abatacept-nov07>>.

PBAC 2007b, Public Summary Document du Darunavir, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-darunavir-ethanolate-july07>>.

PBAC 2007c, Public Summary Document du Dasatinib, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-dasatinib-cml-mar07>>.

PBAC 2007d, Public Summary Document de l'Éxénatide, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-exentide-july07>>.

PBAC 2007e, Public Summary Document du Natalizumab, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-natalizumab-nov07>>.

PBAC 2007f, Public Summary Document du Sévélamer, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sevelamer-hydrochloride-july07>>.

PBAC 2007g, Public Summary Document du Tipranavir, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-tipranavir-mar07>>.

PBAC 2007h, Public Summary Document de la Varénicline, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-varenicline-july07>>.

PBAC 2006a, Public Summary Document de l'Anecortave, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-anecortave-nov06>>.

PBAC 2006b, Public Summary Document du Déférasirox, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-deferasirox-july06>>.

PBAC 2006c, Public Summary Document de l'Erlotinib, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-erlotinib-nov06>>.

PBAC 2006d, Public Summary Document du Sévélamer, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sevelamer-nov06>>.

PBAC 2006e, Public Summary Document du Sévélamer, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sevelamer-mar06>>.

PBAC 2006f, Public Summary Document du Sorafénib, consulté le 10 juin 2008, <<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-sorafenib-nov06>>.

Politi, M.C., Han, P.K.J. & Col, N.F. 2007, "Communicating the uncertainty of harms and benefits of medical interventions.", *Medical Decision Making*, vol. 27, no. 5, pp. 681-695.

Prescrire 2008a, "Darunavir. After multiple antiretroviral treatment failure : another option", *Prescrire International*, vol. 17, no. 95, pp. 109.

Prescrire 2008b, "Maraviroc : new drug. Multiple antiretroviral treatment failure : too soon to reach conclusions", *Prescrire International*, vol. 17, no. 95, pp. 98-101.

Prescrire 2008c, "Natalizumab : new drug. Multiple sclerosis : risky market approval", *Prescrire International*, vol. 17, no. 93, pp. 7-10.

- Prescrire 2008d, "Oral mucositis due to cancer treatments. Orodonal hygiene and ice cubes", Prescrire International, vol. 17, no. 93, pp. 33-35.
- Prescrire 2007a, "Deferasirox. For iron overload: only a third-line option", Prescrire International, vol. 16, no. 91, pp. 196.
- Prescrire 2007b, "Exenatide : new drug. Type 2 diabetes for some overweight patients", Prescrire International, vol. 16, no. 92, pp. 228-231.
- Prescrire 2007c, "Lanthanum : new drug. Hyperphosphataemia in dialysis patients : more potential problems than benefits", Prescrire International, vol. 16, no. 88, pp. 47-50.
- Prescrire 2007d, "Palifermin: new drug. Prevention of oral mucositis: inappropriate evaluation", Prescrire International, vol. 16, no. 90, pp. 135-138.
- Prescrire 2007e, "Posaconazole. Invasive aspergillosis : no proven advantage, but may be a last resort for other serious mycoses", Prescrire International, vol. 16, no. 87, pp. 14.
- Prescrire 2007f, "Sorafenib : new drug. Second-line treatment of kidney cancer: better evaluated than sunitinib", Prescrire International, vol. 16, no. 90, pp. 141-143.
- Prescrire 2007g, "Sunitinib : new drug. For some gastrointestinal stromal tumours", Prescrire International, vol. 16, no. 90, pp. 138-141.
- Prescrire 2006a, "Erlotinib : new drug. Non small-cell lung cancer: like gefitinib, no established advantage", Prescrire International, vol. 15, no. 83, pp. 86-89.
- Prescrire 2006b, "Tipranavir : new drug. HIV protease inhibitor. A last resort", Prescrire International, vol. 15, no. 86, pp. 217-219.
- Prescrire 2006c, "Varenicline : new drug. Smoking cessation : no better than nicotine", Prescrire International, vol. 15, no. 86, pp. 210-212.

- Prescrire 2005a, "Bortezomib : new drug. A last resort in myeloma: modest efficacy, major risks", Prescrire International, vol. 14, no. 77, pp. 94-98.
- Prescrire 2005b, "Comparative advantages of new drugs : French authorities are not sufficiently demanding.", Prescrire International, vol. 14, no. 76, pp. 75-79.
- Prescrire 2005c, "Pegvisomant: new preparation. A last resort in acromegaly", Prescrire International, vol. 14, no. 75, pp. 10-13.
- Prescrire 2005d, "Pregabalin : new drug. Very similar to gabapentin", Prescrire International, vol. 14, no. 80, pp. 203-206.
- Prescrire 2001, "Sevelamer", Prescrire International, vol. 10, no. 56, pp. 190-191.
- Roughead, E.E., Lopert, R. & Sansom, L.N. 2007, "Prices for innovative pharmaceutical products that provide health gain : A comparison between Australia and the United States.", Value in Health, vol. 10, no. 6, pp. 514-520.
- Sansom, L., Gilbert, A., Mawby, L., Edgecombe, S. 1996, "Community Pharmacy Health Outcomes Study. Final report to the Commonwealth Department of Health and Family Services", Pharmaceutical Education Program, Canberra.
- Scott, I.A. & Greenberg, P.B. 2005, "Cautionary tales in the clinical interpretation of therapeutic trial reports", Internal Medicine Journal, vol. 35, no. 10, pp. 611-621.
- Strech, D. & Tilburt, J. 2008, "Value judgments in the analysis and synthesis of evidence", Journal of Clinical Epidemiology, vol. 61, no. 6, pp. 521-524.
- Vitry, A., Lexchin, J., Sasich, L., DupinSpriet, T., Reed, T., Bertele, V., Garattini, S., Toop, L. & Hurley, E. 2008, "Provision of information on regulatory authorities' websites", Internal Medicine Journal, vol. 38, no. 7, pp. 559-567.
- World Health Organization Statistical Information System, "World Health Statistics 2008", 2008, consulté le 23 novembre 2008, <<http://www.who.int/whosis/whostat/2008/en/index.html>>.

World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
2008, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)/ Defined Daily Dose (DDD) Index
2008, consulté le 17 juin 2008, <<http://www.whocc.no/atcddd/>>.

Wonder, M.J., Neville, A.M. & Parsons, R. 2006, "Are Australians Able to Access
New Medicines on the Pharmaceutical Benefits Scheme in a More or Less
Timely Manner? An Analysis of Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
Recommendations, 1999-2003", *Value in Health*, vol. 9, no. 4, pp. 205-212.

Annexes

Annexe 1

Liste des acronymes les plus utilisés

ADEC : Australian Drug Evaluation Committee

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APP : Australian Prescription Products

ATC : Anatomic Therapeutic Chemical

AUD : dollar australien selon la norme ISO 4217 (1 AUD = 0,498385 euro au 24 novembre 2008)

EMA : European Medicines Agency

EPAR : European Public Assessment Reports

FDA : Food and Drug Administration

GRADE : Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

LRP : La Revue Prescrire

MPA : Swedish Medical Products Agency

NPS RADAR : National Prescribing Service Rational Assessment of Drugs and Research

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBAC : Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PBPA : Pharmaceutical Benefits Pricing Authority

PBS : Pharmaceutical Benefits Scheme

PSD : Public Summary Documents

QALY : Quality Adjusted Life Year : années de vie pondérées par la qualité

TGA : Therapeutic Goods Administration

USD : dollar des États-Unis selon la norme ISO 4217 (1 USD = 0,792720 euro au 24 novembre 2008)

Annexe 2

Liste des médicaments appartenant à plus d'une catégorie et pour lesquels la catégorie la plus pertinente a été choisie

Année	Principe actif	Catégorie	Catégorie retenue pour l'analyse
2005	Charbon activé 120 mg/3 mL	Nouvelle forme galénique et nouvelle indication	Nouvelle forme galénique
2005	Époétine bêta 4000 U/0,3 mL, 6000 U/0,3 mL, 20000 U/0,3 mL et 300000 U/0,6 mL	Nouvelle indication et changement du nom de spécialité, du dosage et du Product Information	Nouvelle indication
2005	Budésonide/formotérol en inhalation 100/6 & 200/6	Nouvelle forme galénique et nouvelle indication	Nouvelle indication
2006	Oxcarbazépine 150 mg, 300 mg, 600 mg et 60 mg/mL	Nouvelle forme galénique et nouvelle indication	Nouvelle indication
2006	Vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle 0,5 mL	Nouvelle association et nouveau dosage	Nouvelle association
2006	Mannitol 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg	Nouvelle forme galénique et nouvelle indication	Nouvelle indication
2006	Rosiglitazone maléate 2 mg et 4 mg avec chlorydrate de metformine 1000 mg	Nouvelle indication et nouveau dosage	Nouvelle indication
2006	Vaccin contre la coqueluche (acellulaire) diphtérie et tétanos (toxines adsorbées) en association avec le vaccin contre le poliovirus de types 1, 2 et 3 (inactivé) (lignée Vero) 0,5 mL	Nouveau dosage et nouvelle forme galénique	Nouvelle association
2006	Chlorydrate de ciprofloxacine 3 mg/mL	Nouvelle forme galénique et nouvelle indication	Nouvelle indication
2006	Mésylate de saquinavir 500 mg	Nouvelle forme galénique et nouveau dosage	Nouvelle forme galénique
2006	Avide ibandronique 50 mg	Nouvelle forme galénique et nouveau dosage	Nouvelle forme galénique

Légende des annexes 3, 4 et 5 :

Prescripteur :

1. médecin généraliste
2. médecin spécialiste
3. prescription initiale par un médecin spécialiste, puis renouvellements par un médecin généraliste

Sévérité = sévérité de la maladie (classification de Motola, D et al.) :

- a. médicaments pour maladies sévères
- b. médicaments utilisés pour le traitement de facteurs de risques de maladies sévères
- c. médicaments pour maladies non sévères

Disponibilité = disponibilité de traitement (classification de Motola, D et al.) :

- a. médicaments pour maladies sans traitement standard reconnu
- b. médicaments pour maladies où une proportion de patients répond de façon insatisfaisante aux médicaments déjà mis sur le marché et/ou autres interventions médicales
- c1. plus efficace ou plus sûre ou meilleure cinétique que les médicaments déjà mis sur le marché
- c2. simple innovation pharmacologique, i.e. médicament avec un nouveau mécanisme d'action
- c3. simple innovation technologique, i.e. nouvelle molécule ou produit issu de biotechnologies avec un effet thérapeutique similaire à ceux déjà présents sur le marché

Effet = effet thérapeutique (classification de Motola, D et al.) :

- a. bénéfice majeur
- b. bénéfice partiel
- c. bénéfice mineur/temporaire

Innovation = niveau d'innovation thérapeutique (classification de Motola, D et al.) :

- A. importante
- B. modérée
- C. modeste

Ahlqvist = classification d'Ahlqvist-Rastad : (Figure 3)

- A. médicaments ou outils diagnostiques d'une pathologie pour laquelle aucun traitement n'est actuellement disponible (prévention incluse), ou sans outil diagnostique actuellement disponible
- B. valeur thérapeutique ajoutée
- C. valeur thérapeutique similaire
- D. valeur thérapeutique inférieure
- E. valeur thérapeutique incertaine

Annexe 3

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie en 2005

Date	Principe actif	Classe thérapeutique	Indication(s)	P r e s c r i p t e u r	Résultat PBAC	Cotation LRP	S é v é r i t é	D i s p o n i b i l i t é	E f f e t	I n n o v a t i o n	A h l q v i s t	Commentaire
3-4 février 2005	prégabaline 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, et 300 mg	système nerveux : antépileptique	(1) en association pour le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire	3	minimisation de coût (prescription à autorisation préalable)	n'apporte rien de nouveau	a	c3			C2	(1) Motola l'a classé comme "innovation technologique". (2) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec la gabapentine. (3) Prescrire International : il n'est pas prouvé qu'elle soit plus efficace que la gabapentine et profil d'effets indésirables pas plus favorable; de nombreux autres traitements sont disponibles.
3-4 février 2005	prégabaline 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, et 300 mg	système nerveux : douleurs neuropathiques périphériques	(2) douleurs neuropathiques périphériques	3	aucun	éventuellement utile	a	b	b	B	C2	(1) Prescrire International : peut être envisagé car a été prouvé plus efficace que placebo; peu de médicaments sont disponibles pour cette indication et leur efficacité reste souvent modeste. (2) Taux de réponse : 40% sous prégabaline versus 46% sous amitriptyline versus 30% sous placebo; risques à long terme mal connus.
31 mars - 1 avril 2005	éplérénone 25 mg et 50 mg	système cardio-vasculaire : antihypertenseur (antagoniste de l'aldostérone & diurétique épargneur de potassium)	en association pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent	3	rapport coût-efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	éventuellement utile	a	c1	a	B	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficace positif par comparaison avec le placebo. (2) Prescrire International : n'a pas été comparé avec la spironolactone. (3) Effet thérapeutique : diminution significative de la mortalité totale; décès : 14,4% versus 16,7% sous placebo; résultat incluant la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour problèmes cardiovasculaires : 26,7% versus 30% sous placebo.

31 mars - 1 avril 2005	strontium (ranélate) 2 g	endocrinologie & métabolisme : analogue du calcium, traitement de l'ostéoporose	traitement de l'ostéoporose post- ménopausique, réduit le risque de fractures vertébrales de la hanche	3	minimisa- tion de coût (prescrip- tion à autorisat- ion préalable)	n'apporte rien de nouveau	b	c2		C1	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec l'acide alendronique. (2) Prescrire International : pas d'essai versus disphosphonate; n'a été comparé qu'au placebo. (3) Effet thérapeutique : mécanisme d'action différent (effet ostéoblastique et antioestrogénique); le seul bénéfice démontré est une diminution de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales symptomatiques, effet similaire à l'acide alendronique; risques mal connus et mal quantifiés.
2-3 juin 2005	sévéla® 400 mg et 800 mg	sang & électrolytes : chélateur de phosphore	contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte au stade IV ou V d'insuffisance rénale chronique	2	rapport coût- efficacité positif (prescrip- tion à autorisat- ion préalable)	éventuel- lement utile	a	c2		E	(1) Motola l'a classé comme " innovation pharmacologique". (2) PBAC : rapport coût-efficace positif par comparaison avec les sels de calcium. (3) Prescrire : il n'y a pas d'essai comparatif direct avec le carbonate de calcium; présente un profil d'effets indésirables différent : moins d'hypercalcémie; diminue l'absorption des vitamines liposolubles; n'apporte pas d'aluminium (source de troubles osseux et d'encéphalopathie aluminique). (4) Mécanisme d'action : résine échangeuse d'ions qui diminue les taux de cholestérolémie totale et de LDL-cholestérol contrairement au carbonate de calcium, traitement de première ligne. (5) Problème : différences entre la mise sur le marché en Australie et en France.
4-5 août 2005	palifermine 6,25 mg	immunomodula- teurs & anticancéreux : facteur de croissance des kératinocytes, médicament utilisé sous traitements anticancéreux	réduction de l'incidence, de la durée et de la sévérité de la mucite buccale chez les patients atteints d'hémopathie maligne recevant un traitement myéloblastif associé à une incidence élevée de mucite sévère et nécessitant un support autologue par cellules souches hématopoïéti- ques	2	aucun	pas d'accord	a	b	c	E	(1) Prescrire International : n'a pas été comparée à la succion de glaçons, malgré la simplicité et l'efficacité de ce traitement; l'évaluation porte principalement sur un essai versus placebo dans lequel les patients étaient traités par chimiothérapie à hautes doses et irradiation corporelle totale, ce qui n'est pas le traitement couramment utilisé en Europe; la généralisation de ces résultats pose question. (2) Effet thérapeutique : durée des mucites orales (trois jours versus neuf jours sous placebo) et sévérité (63% versus 98% sous placebo) ont été significativement améliorées mais des effets indésirables sont apparus avec une incidence ≥ 5% plus haute avec la palifermine, surtout des troubles cutanés et les risques à long terme sont mal connus. (3) Notre préoccupation : pas de comparaison avec la succion de glaçons; problèmes de tolérance; généralisation des résultats.
4-5 août 2005	rasagiline 1 mg	neurologie : inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, antiparkinsonien	traitement symptomatique de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans lévodopa) ou en association (avec la lévodopa) chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose	3	aucun	n'apporte rien de nouveau	a	c3		C2	(1) Prescrire International : que ce soit en monothérapie dans les formes débutantes, ou en association à la lévodopa dans les formes évoluées, n'apporte rien à la panoplie déjà disponible, ni en efficacité, ni pour les effets indésirables. (2) EPAR : l'effet thérapeutique en monothérapie semble inférieur à celui de la lévodopa (effet modeste); il semble comparable à la sélégiline, mais aucune comparaison directe n'a été réalisée.

4-5 août 2005	olmésartan médoxomil 10 mg, 20 mg et 40 mg	cardiovasculaire: antihypertenseur; antagoniste de l'angiotensine II	hypertension artérielle essentielle	1	minimisation de coût (bénéfices non restreints)	n'apporte rien de nouveau	b	c3		C2	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec l'irbésartan. (2) C'est une prodrogue de l'olmésartan, antagoniste sélectif des récepteurs de l'angiotensine II de sous-type 1.
4-5 août 2005	lanthane 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg	sang & électrolytes : chélateur du phosphore	contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire	2	rejet : rapport coût- efficacité important et incertain	pas d'accord	a	c3	D2	D2	(1) PBAC : rejet. (2) Prescrire International : n'apporte pas de bénéfice clinique par rapport aux autres chélateurs du phosphore, tandis que ses effets indésirables sont plus fréquents et que les incertitudes à long terme sont préoccupantes. (3) Effet thérapeutique : pas plus efficace que les comparateurs en termes de taux de mortalité d'incidence des fractures ou de la phosphorémie.
6-7 octobre 2005	pegvisomant 10 mg, 15 mg et 20 mg	endocrinologie & métabolisme : antagoniste des récepteurs de l'hormone de croissance (Growth Hormone)	traitement de l'acromégalie chez des patients ayant eu une réponse insuffisante à la chirurgie et/ou la radiothérapie et chez lesquels un traitement médical approprié par les analogues de la somatostatine n'a pas normalisé les concentrations en IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ou n'a pas été toléré	2	aucun	éventuellement utile	a	b	b	E	(1) Motola l'a placé comme "innovation thérapeutique importante". (2) Prescrire International : peut induire une réponse biochimique chez certains patients en échec avec les traitements disponibles; la gravité de la maladie justifie sa prescription chez ces malades, à condition que les risques soient étroitement surveillés, en particulier l'hépatotoxicité et l'accroissement de la masse tumorale. (3) Effet thérapeutique : amélioration des symptômes (baisse du score de 4,7 points); normalisation du taux d'IGF-1 (38,5% sous 10 mg; 75,0% sous 15 mg et 82,1% sous 20 mg pegvisomant versus 9,7% sous placebo); effets indésirables (85% versus 70% sous placebo); difficultés à distinguer l'effet du médicament des complications de l'acromégalie. (4) Problème : bénéfice partiel au lieu d'important (Motola) car recrutement trop hétérogène pour pouvoir tirer des conclusions fermes et un seul essai versus placebo, d'où des preuves limitées.
1-2 décembre 2005	protéine plasmatique humaine 250 IU, 500 IU et 1000 IU	sang & électrolytes : produits hémostatiques et dérivés du sang	traitement et prophylaxie des saignements chez les patients atteints d'hémophilie de type A (déficience congénitale du facteur VIII)	2	aucun		a	c3		C2	Produit issu de biotechnologies.

1-2 décembre 2005	fluvestrant 250 mg par 5 mL	immunomodulateurs & anticancéreux : anti-œstrogène, traitement hormonal du cancer du sein	cancer du sein localement avancé ou métastaté chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux œstrogènes positifs en cas de récidence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-œstrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-œstrogènes	2	aucun	éventuellement utile	a	b	b	B	C1	(1) Motola l'a placé comme "innovation thérapeutique importante". (2) Prescrire : il n'a pas été prouvé plus efficace que l'anastrozole, il n'a pas globalement moins d'effets indésirables, mais le fait qu'il provoque moins de troubles ostéo-articulaires et un rythme d'administration différent (une injection intramusculaire mensuelle versus traitement oral quotidien) sont à prendre en compte. (3) Effet thérapeutique : délai médian d'aggravation de la maladie 5,5 mois versus 4,1 mois sous anastrozole; pas de différence significative pour le délai médian avant le décès entre le fluvestrant et l'anastrozole; option pour les femmes présentant des troubles ostéo-articulaires (liés à l'utilisation de l'anastrozole).
1-2 décembre 2005	anecortave 15 mg par 0,5 mL	ophtalmologie : dégénérescence maculaire liée à l'âge	traitement de la néovascularisation choroïdale (NVC) sous-fovéale classique provoquée par la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	2	rapport coût-efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	éventuellement utile	a	c2			D1	(1) PBAC : coût-efficacité par comparaison avec la vertéporfine (moins efficace et moins coûteux). (2) EPAR : l'industriel a décidé de retirer sa demande d'AMM; au moment du retrait, le CMHP (Committee for Medicinal Products for Human Use) exprimait certaines inquiétudes et estimait que le produit ne pouvait être approuvé pour le traitement de la néovascularisation choroïdale (NVC) sous-fovéale classique provoquée par la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Les études ont révélé une certaine efficacité par rapport au placebo, mais d'autres études ont montré que le produit n'est pas aussi efficace que la thérapie photodynamique. (3) Effet thérapeutique : répondeurs 44,9% versus 48,6% avec vertéporfine et thérapie photodynamique.
1-2 décembre 2005	bortézomib 3,5 mg	immunomodulateurs & anticancéreux : anticancéreux cytotoxique	en monothérapie pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse	2	rapport coût-efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	éventuellement utile	a	b	b	B	B1	(1) Motola l'a placé comme "innovation thérapeutique modérée". (2) PBAC : rapport coût-efficacité positif par comparaison avec un ensemble de traitements de dernier recours et quand un recours à une greffe de cellules souches hématopoïétiques est exclue. (3) Prescrire International : chez les patients atteints de myélome en échec d'un traitement de première ligne et après exclusion du recours à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, il semble retarder d'environ trois mois (valeur médiane) le délai d'aggravation de la maladie; mais les effets indésirables sont fréquents, variés et souvent graves. (4) Effet thérapeutique : la durée médiane de survie a été de sept mois chez 75% des patients non répondeurs et > 15 mois chez 25% des répondeurs; effets indésirables 30-60% des patients, dont graves chez 10-20%.
1-2 décembre 2005	erlotinib 25 mg, 100 mg et 150 mg	immunomodulateurs & anticancéreux : anticancéreux non cytotoxique, anti-récepteur épidermique du facteur de croissance (EGFR)	traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie	2	ajournement	n'apporte rien de nouveau	a	b	c	C	B1	(1) PBAC : ajournement pour permettre une négociation du prix; le PBAC a validé la différence significative en faveur de l'erlotinib par comparaison avec les meilleurs soins palliatifs. (2) Prescrire International : l'efficacité paraît trop modeste par rapport aux effets indésirables nombreux et fréquents. (3) Effet thérapeutique : amélioration de la durée de survie (6,7 mois versus 4,7 mois sous placebo) sans amélioration de la qualité de cette survie; le profil d'effets indésirables semble être similaire à celui du gefitinib.

Annexe 4

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie en 2006

Date	Principe actif	Classe thérapeutique	Indication(s)	P r e s c r i p t e u r	Résultat PBAC	Cotation LRP	S é v é r i t é	D i s p o n i b i l i t é	E f f e t	I n n o v a t i o n	A h l q v i s t	Commentaire
2-3 fév- rier 2006	posaconazole 40 mg/mL	anti-infectieux : antifongique azolé	traitement des infections fongiques suivantes chez les patients de plus de 13 ans : (1) aspergilloses invasives chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres thérapies	2	rapport coût- efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	n'apporte rien de nouveau	a	b	b	B	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficace positif par comparaison avec une gamme de traitements de dernier recours mais la non-infériorité par comparaison avec le voriconazole ne peut être exclue. (2) Prescrire International : il n'a pas été démontré que le posaconazole soit au moins aussi efficace que la capsosungine pour les patients après échec ou arrêt de l'amphotéricine B et de l'itraconazole. Ses effets indésirables sont parfois graves et son potentiel d'interactions médicamenteuses élevé. (3) Effet thérapeutique : environ 40% des patients ont été améliorés sous posaconazole versus 25% dans un groupe témoin, de type historique, traité par divers antifongiques; l'efficacité reste à être démontrée.
2-3 fév- rier 2006	posaconazole 40 mg/mL	anti-infectieux : antifongique azolé	(2) fusariose, zygomycoses, coccidioidomycoses, chromoblastomycoses et mycétome chez les patients intolérants ou réfractaires aux autres thérapies	2	rapport coût- efficacité positif (prescription à autorisation préalable) (le PBAC a évalué les deux indications dans une seule soumission)	éventuel- lement utile	a	b	b	B	B1	(1) Prescrire International : semble parfois un dernier recours utile en cas d'infections fongiques rares et sévères, malgré une évaluation limitée à quelques malades. (2) Effet thérapeutique : selon les données non comparatives, il serait actif pour 50% des patients atteints d'autres infections antifongiques rares en situation d'échec thérapeutique; le profil d'effets indésirables et le potentiel élevé d'interactions médicamenteuses n'ont pas été différents de ceux des autres antifongiques azolés par voie orale.

2-3 fév- rier 2006	entécavir 0,5 mg, 1 mg et 0,05 mg/mL	anti-infectieux : antiviral, analogue nucléosidique	adultes de 16 ans et plus atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) présentant une preuve d'inflammation hépatique active depuis moins de 48 semaines	3	rapport coût- efficacité positif	éventuel- lement utile	a	b	B	B1	(1) PBAC : l'entécavir est statistiquement plus efficace que la lamivudine sur certains critères de substitution et pas moins efficace que la lamivudine sur les critères composites. (2) Prescrire International : semble plus actif que la lamivudine sur des critères biologiques, mais on ne peut pas exclure un risque accru de cancer à long terme. (3) Effet thérapeutique : il a été montré que la lamivudine en termes d'effets sur les cellules hépatiques (amélioration de 72% versus 62% sous lamivudine pour AgHBe+; 70% versus 61% sous lamivudine pour AgHBe-) et réduction de la charge virale (72% versus 42% sous lamivudine pour AgHBe+; 95% versus 77% sous lamivudine pour AgHBe-) mais risque potentiel de cancer à long terme non exclu. Nous l'avons placé comme "bénéfice partiel" à cause de l'incertitude des risques encourus à long terme.
2-3 fév- rier 2006	immunoglobuline humaine normale 10%	vaccins & immunoglobulines: immunoglobuline	(1) déficits immunitaires primitifs avec atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale, traitement de substitution des déficits immunitaires primitifs avec déficit sévère avéré de la production d'immunoglobulines, comme l'agammaglobulinémie congénitale, immunodéficience variable commune, immunodéficience liée à l'X avec hyper IgM, syndrome de Wiskott Aldrich et immunodéficiences combinées sévères (2) purpura thrombopénique idiopathique en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux	2	aucun		a	c3		C2	Produit issu de biotechnologies.

30-31 mars 2006	tigécycline 50 mg	anti-infectieux : antibiotique; cycline	infections compliquées de la peau et des tissus mous, infections intra- abdominales compliquées	2	aucun	n'apporte rien de nouveau	a	c3		C1	(1) Prescrire International : n'a pas été plus efficace que les antibiotiques auxquels elle a été comparée. Son profil d'effets indésirables n'offre pas d'avantage probant et son coût est élevé. (2) Effet thérapeutique : le taux de réponse clinique pour les infections compliquées de la peau et des tissus mous a été de 86,5% sous tigécycline versus 88,6% sous vancomycine/aztréonam; le taux de réponse clinique pour les infections intra-abdominales compliquées a été de 86,1% sous tigécycline versus 86,2% sous imipénem/cilastatine.
30-31 mars 2006	solifénacine 5 mg & 10 mg	système génito- urinaire : atropinique, incontinence urinaire	traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale	1	rejet : bénéfice clinique et rapport coût- efficacité incertains	n'apporte rien de nouveau	c	c3		C2	(1) PBAC : rejet sur la base d'incertitudes sur les bénéfices cliniques et incertitude du rapport coût-efficacité; aucune preuve d'efficacité supérieure n'a été apportée par les essais pour les patients en situation d'échec ou d'intolérance à l'oxybutynine; seule la preuve d'une efficacité clinique supérieure au placebo a été apportée. (2) Prescrire : "me-too" de l'oxybutynine; c'est le 5 ^{ème} médicament de sa classe et son profil d'effets indésirables est celui des atropiniques; il est plus efficace que le placebo.
30-31 mars 2006	palonosétron 0,25 µg/5 mL	gastro-entérologie: antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT3 utilisé dans la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie	prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie cytotoxique	2	aucun		a	c3		C2	(1) EPAR : ne présente pas d'infériorité par rapport aux comparateurs (ondansétron/dolasetron) et sa sécurité d'utilisation est similaire aux antagonistes 5-HT3 actuellement disponibles.
30-31 mars 2006	alentuzumab 30 mg/mL	immunomodula- teurs & anticancéreux : anticancéreux non cytotoxique (anticorps anticancéreux)	traitement des patients atteints de leucémie lymphatique chronique de type B en situation de rechute ou après échec d'au moins deux thérapies précédentes	2	aucun		a	b b	b b	B1 B	(1) Motia l'a classé comme "innovation thérapeutique importante". (2) EPAR : trois études ouvertes, non contrôlées, ont montré un taux de réponse partiel de 28% à 33% et taux de réponse complète de 0% à 2%; il présente des effets indésirables particulièrement graves.

30-31 mars 2006	déférasirox 125 mg, 250 mg & 500 mg	antidote & antiviréneux	(1) surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes chez les patients de six ans et plus (2) traitement de seconde ligne des surcharges en fer chroniques secondaires à des transfusions sanguines chez les patients âgés de deux à cinq ans lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou inadaptée	2	rapport coût- efficacité positif	éventuel- lement utile	a	b	c	C	B4	(1) PBAC : le déférasirox est significativement moins efficace que la déféroxamine; il est apparu être associé à une augmentation du risque de troubles hépatiques et une élévation de la créatinémie; cependant, le PBAC a recommandé de le lister sur les bases d'une évaluation de modélisation économique incluant les bénéfices non mis en évidence par les essais, principalement la qualité de vie liée au mode différent d'administration. (2) Prescrire International : le déférasirox présente une balance bénéfices-risques moins favorable que celle de la déféroxamine : une moindre efficacité est vraisemblable, le déférasirox a plus d'effets indésirables rénaux et hépatiques. En deuxième ligne, autant utiliser d'abord la déféroxamine (orale mais à laquelle le déférasirox n'a pas été comparé) qui bénéficie d'un plus long recul d'utilisation. Mais s'agissant d'un traitement à vie, un recours au déférasirox en troisième ligne peut être utile dans certains cas. (3) Le PBAC et LRP ont des évaluations différentes : bénéfices potentiels inconnus (ex. qualité de vie) versus risques potentiels (ex. hépatiques et rénaux) (4).
30-31 mars 2006	tipranavir 250 mg	anti-infectieux : antirétroviral; inhibiteur de la protéase du VIH	co-administré avec le ritonavir à faible dose (200 mg), traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de la protéase	2	rapport coût- efficacité positif	éventuel- lement utile	a	b	b	B	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficacité positif par rapport aux comparateurs (ritonavir-inhibiteur de protéase qui augmente la biodisponibilité des inhibiteurs de protéase associés); risques supérieurs statistiquement significatifs de troubles hépatiques et d'hyperlipidémie. (2) Prescrire International : chez les patients en situation de multiéchecs aux traitements antirétroviraux, les résultats de deux essais comparatifs en cours montrent que l'association tipranavir + ritonavir est plus efficace que la reprise d'un autre inhibiteur de la protéase du VIH auquel le malade est devenu résistant, au sein de multithérapies optimisées. Mais le tipranavir semble provoquer plus souvent que les autres inhibiteurs de la protéase du VIH des troubles hépatiques, lipidiques et hémorragiques, parfois graves. (3) Effet thérapeutique : proportion de patients avec une réduction d'au moins 1 log de la charge virale du VIH (33,6% versus 15,3% pour le groupe témoin); charge virale indétectable (22,8% versus 10,2% pour le groupe témoin); arrêt de traitement pour événement indésirable grave (8% versus 4,9% pour le groupe témoin); augmentation de l'activité des transaminases (9,7% versus 2,1% pour le groupe témoin); hypertriglycéridémie (24,9% versus 13,9% pour le groupe témoin); hypercholestérolémie (15% versus 5% pour le groupe témoin).
1-2 juin 2006	triptoréline 3,75 mg et 11,25 mg	immunomodula- teurs & anticancéreux : hormone anticancéreuse; agoniste de la gonadolibérine (Gn-RH, Gonadotropin- Releasing Hormone)	cancer de la prostate localement avancé ou métastaté	2	minimisa- tion de coût (prescrip- tion à autorisat- ion préalable)	n'apporte rien de nouveau	a	c3			C2	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec la goseréline; les deux médicaments appartiennent à la même classe pharmacologique, ce qui fournit un argument supplémentaire en faveur d'une minimisation de coûts (selon une comparaison indirecte, il n'y a pas de différence de risque relatif et les effets secondaires semblent comparables). (2) Prescrire International : la triptoréline n'a pas été évaluée sur des critères cliniques de survie. Les principaux effets indésirables sont les mêmes. C'est un "mee too" évalué a minima.

1-2 juin 2006	nitrate de butaconazole 2%	gynéco-obstétrique: médicament pour infections vaginales (azolé)	traitement local unidose des candidoses vulvovaginales	1	aucun												(1) MIMS (proche du VIDAL en France) : dérivé de l'imidazole. (2) Effet thérapeutique : taux de guérison de 67% pour le groupe sous butoconazole et 61% pour le groupe sous clotrimazole.
4 août 2006	natalizumab 300 mg/15 mL	neurologie : anticorps monoclonaux anti- $\alpha 4$ -intégrine; immunodépresseur	comme monothérapie pour le traitement des formes agressives de sclérose en plaques (SEP) rémittentes-récurrentes pour retarder la progression du handicap physique et réduire la fréquence des poussées	2	rapport coût-efficacité positif	pas d'accord	a	b	b	B	E						(1) PBAC : rapport coût-efficacité positif par comparaison avec l'interféron bêta-1b; besoins thérapeutiques importants pour cette maladie, et le natalizumab offre des avantages significatifs par rapport aux thérapeutiques actuelles en terme de fréquence des poussées; mais prudence avec la leucoencéphalopathie multifocale progressive. (2) Prescrire International : le progrès thérapeutique apporté par rapport à l'interféron bêta en termes d'efficacité est insuffisamment établi, alors que le natalizumab provoque des effets indésirables mortels mal connus actuellement. (3) Effet thérapeutique : comme traitement de première ligne, handicap empiré dans 16,6% des cas versus 26,7% avec le placebo.
4 août 2006	ivabradine 5 mg et 7,5 mg	cardiovasculaires : antiangoreux; "inhibiteur du courant cardiaque"	traitement de l'angor stable chronique dû à l'athérosclérose des artères coronaires chez les patients en rythme sinusal normal et présentant une contre-indication ou une intolérance aux bêta-bloquants	3	rejet : bases insuffisantes en faveur de l'étude coût-efficacité	pas d'accord	a	c2			D1						(1) PBAC : rejet lié au manque d'argument en faveur d'une étude coût-efficacité (par comparaison avec le diltiazem et l'amlopipine). (2) Prescrire International : balance bénéfices-risques moins favorable que celle de l'aténolol; en deuxième ligne quand l'utilisation d'un bêta-bloquant n'est pas possible, l'ivabradine n'est pas plus efficace que l'amlopipine, alors qu'elle provoque plus souvent des troubles cardiaques graves et des troubles rétinien dont on ne connaît pas l'éventuelle gravité à long terme. (3) Effet thérapeutique : pas plus efficace que les comparateurs (aténolol/amlopipine) en prévention de la crise d'angor durant les deux années des essais; troubles coronariens graves (3,8% versus 1,5% sous aténolol); phosphènes pour environ 17% des patients.
4 août 2006	sorafénib 200 mg	immunomodulateurs & anticancéreux : anticancéreux non cytotoxique (inhibiteur de multiples kinases)	traitement du carcinome rénal avancé	2	rejet : incertitudes des de l'ampleur de l'augmentation de la durée de survie globale; rapport coût-efficacité important et incertain	éventuellement utile	a	b	b	B	B1						(1) PBAC : rejet lié à des incertitudes concernant l'augmentation de la durée de survie globale et le rapport coût-efficacité. (2) Prescrire International : il augmente d'environ trois mois la durée médiane de survie d'après un essai versus placebo chez des patients en situation d'échec avec l'interféron alfa mais n'ayant pas de facteur de mauvais pronostic. (3) Effet thérapeutique : durée médiane de survie (19 mois versus 16 mois sous placebo); durée de survie sans aggravation (167 jours versus 84 jours sous placebo); pas de différence de la durée de survie globale (sunitinib versus sorafénib); 23,7% versus 17,7% sous placebo ont présenté des effets secondaires graves. Aucune conclusion ne peut être tirée pour le moment à partir de comparaison indirecte.

4 août 2006	sunitinib 12,5 mg, 25 mg et 50 mg	immunomodulateurs & anticancéreux : cytotoxique (inhibiteur de la tyrosine kinase)	(1) traitement de tumeurs stromales gastro-intestinales, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance	2	différé : en attendant des informations supplémentaires pour soutenir un rapport coût-efficacité positif	apporte quelque chose	a	b	a	B1	(1) PBAC : en attente d'arguments en faveur d'un rapport coût-efficacité positif. (2) Prescrire International : pour le traitement de deuxième ligne après échec de l'imatinib, en l'absence d'alternative, un essai clinique de faible niveau de preuves est en faveur d'un allongement de la durée de survie sous sunitinib par rapport au placebo. (3) Effet thérapeutique : 14% versus 25,7% sous placebo sont décédés; délai médian sans aggravation : 25 semaines versus six semaines sous placebo; profil d'effets indésirables similaires à l'imatinib et au sorafénib à l'exception d'une augmentation des troubles thyroïdiens.
4 août 2006	sunitinib 12,5 mg, 25 mg et 50 mg	immunomodulateurs & anticancéreux : cytotoxique (inhibiteur de la tyrosine kinase)	(2) traitement des cancers du rein avancés	2	différé : en attendant des études économiques pour démontrer que le traitement présente un rapport coût-efficacité positif	la rédaction ne peut se prononcer	a	b	b	E	(1) PBAC : d'autres analyses économiques sont nécessaires pour démontrer que le traitement présente un rapport coût-efficacité positif. (2) Prescrire International : pour le traitement en première ligne, les données présentant un suivi suffisant concernant la survie globale d'un essai en cours, sunitinib versus interféron alfa, restent insuffisantes. En deuxième ligne, manque de comparaison directe versus sorafénib en termes cliniques. (3) Effet thérapeutique : essais non comparatifs : taux de régression tumorale au moins partielle (25% versus 2% sous sorafénib); délai sans aggravation (neuf mois versus 5,5 mois sous sorafénib) mais durée de survie globale similaire; délai médian sans aggravation (onze mois versus cinq mois sous interféron alfa) mais les résultats sur la durée de survie globale ne sont pas encore bien connus; plus haute toxicité qu'avec l'interféron alfa chez certains patients (39% des patients ont présenté des effets indésirables dont sérieux dans 19% des cas).
6 octobre 2006	facteurs de coagulation ayant une activité court-circuitant l'inhibiteur du facteur VIII, complexe prothrombique activé 500 IU et 1000 IU	sang & électrolytes : produits sanguins et hémostatiques	traitement de deuxième ligne pour le contrôle des épisodes hémorragiques spontanés et en situation chirurgicale, dans le cas des patients atteints de l'hémophilie A ou B avec inhibiteur, pour lesquels le facteur VIIIa recombinant humain est indisponible ou a échoué.	2	aucun		a	c3		C2	Produit issu de biotechnologies.

8 décembre 2006	varénicline 0,5 mg et 1,0 mg	psychotropes : agoniste nicotinique	sevrage tabagique chez l'adulte de plus de 18 ans	1	rapport coût-efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	n'apporte rien de nouveau	b	c1	c	C	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficacité positif par comparaison avec le bupropion. (2) Prescrire International : il n'est pas établi que la balance bénéfices-risques soit plus favorable que celle de la nicotine. Une comparaison indirecte ne suggère pas de différence décisive. (3) Effet thérapeutique : le taux de patients ayant arrêté le traitement pour effet indésirable a été plus bas sous varénicline (9,5% versus 13,9% sous bupropion); patients abstinents à un an : 22% versus 8% sous placebo; le profil d'effets secondaires semblent limités et les risques de toxicité cardiaque ne peuvent être exclus pour le moment. (4) Problème : absence de comparaison avec un des principaux comparateurs (nicotine).
8 décembre 2006	dasatinib 20 mg, 50mg et 70mg	immunomodulateurs & anticancéreux : anticancéreux cytotoxique (inhibiteur de la tyrosine kinase)	adulte de plus de 18 ans dans le traitement de (1) la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, accélérée ou blastique, en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate	2	(1) rapport coût-efficacité positif	éventuellement utile	a	b	a	A	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficacité positif par comparaison avec l'imatinib. (2) Prescrire : les conséquences en termes de survie ne sont pas connues ni la posologie optimale. Les effets indésirables sont parfois graves. (3) Effet thérapeutique : différence statistiquement significative de la réponse hématologique complète à 12 semaines et un an (21,8% versus 8,2% sous imatinib; 34,7% versus 16,3% sous imatinib mésilate); effets indésirables légers à modérés similaires à l'imatinib mais cytopénies supérieures sous dasatinib; pour les patients résistants à l'imatinib : 15% des patients sous dasatinib ont eu des effets indésirables versus 76% des patients sous haute dose d'imatinib.
8 décembre 2006	dasatinib 20 mg, 50 mg et 70 mg	immunomodulateurs & anticancéreux : anticancéreux cytotoxique (inhibiteur de la tyrosine kinase)	(2) la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à chromosome Philadelphie (Ph+) en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur	2	(2) a été listé à partir d'un petit groupe de patients, conformément aux recommandations de traitement de dernier recours ('Rule of Rescue' guidelines)	éventuellement utile	a	b	a	A	B1	(1) PBAC : le dasatinib a été listé à partir d'un petit groupe de patients, conformément aux recommandations de traitement de dernier recours ('Rule of Rescue' guidelines). (2) Effet thérapeutique : le pronostic des patients atteints de leucémie en situation d'échec sous chimiothérapie et imatinib est très mauvais (délai médian de survie <4 mois) : 54% réponse cytogénétique complète à 32 semaines; à un an, 22% des patients ne présentaient pas d'aggravation de la maladie.

8 décembre 2006	sitaxétan 100 mg	cardiovasculaires : médicament pour l'hypertension pulmonaire)	traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer la capacité à l'exercice chez les patients en classe fonctionnelle III (l'efficacité a été démontrée dans l'hypertension pulmonaire primaire et l'hypertension pulmonaire associée à un trouble du tissu conjonctif et trouble cardiaque congénital)	2	minimisation de coût	n'apporte rien de nouveau	a	c3		C2	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec le bosentan; les deux appartiennent à la même classe thérapeutique et le bosentan est le médicament ayant le plus de chance d'être remplacé par le sitaxétan. (2) Prescrire International : n'a pas été comparé au bosentan; pas de donnée disponible sur le taux de survie; profil d'effets indésirables pas plus efficace que celui du bosentan. (3) Effet thérapeutique : le sitaxétan n'est pas moins efficace que le bosentan sur les bases des résultats d'un test de six minutes de marche d'un essai comparatif indirect.
8 décembre 2006	telivudine 600 mg	anti-infectieux: antiviral (virus hépatique), analogue nucléosidique de la thymidine	traitement de l'hépatite B chronique (AghBe positif ou AghBe négatif) chez les patients atteints d'une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une répllication virale, d'une inflammation hépatique active et n'ayant jamais été traité par analogue nucléosidique	2	rejet : incertitudes des concernant le rapport coût-efficacité en comparaison avec la lamivudine et concernant son efficacité en comparaison avec l'entécavir	n'apporte rien de nouveau	a	c3		E	(1) PBAC : rejet lié à des incertitudes concernant le rapport coût-efficacité par rapport à la lamivudine et incertitudes concernant l'efficacité par comparaison avec l'entécavir sur des critères de jugements secondaires. (2) Prescrire International : progrès tangible non prouvé par rapport aux traitements déjà disponibles, mieux vaut en rester à la lamivudine. (3) Effet thérapeutique : proche de la lamivudine; plus efficace chez les patients avec présence de l'AghBe (75,3% versus 67% sous lamivudine) mais pas en son absence (75% dans les deux groupes); résultats insuffisamment convaincant pour établir une supériorité (selon la FDA); différent profil d'effets indésirables : exacerbation clinique (2,6% versus 4,6% sous lamivudine), résistance virale (3,3% versus 9% sous lamivudine), élévation de l'activité des créatines kinases plasmatiques (67,8% versus 39,2% sous lamivudine) parfois supérieure à dix fois les valeurs normales (7,5% versus 3,5% sous lamivudine).
8 décembre 2006	paricalcitolL 1 µg, 2 µg et 4 µg; 5 µg/1 mL et 10 µg/2 mL	système endocrinien & métabolique : médicaments pour les os (vitamine D)	traitement des manifestations biochimiques de l'hyperparathyroïdisme associé à une insuffisance rénale chronique	2	rejet : preuves insuffisantes de supériorité envers le comparateur		a	c3		C2	(1) PBAC : rejet à cause d'un manque de preuve de supériorité par rapport au calcitriol pour soutenir un rapport coût efficacité favorable (2) MIMS : analogue du calcitriol obtenu synthétiquement. (3) Effet thérapeutique : les résultats des essais suggèrent une non-infériorité probable entre le paricalcitol et le calcitriol plutôt qu'une supériorité par rapport au calcitriol.

Annexe 5

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie en 2007

Date	Principe actif	Classe thérapeutique	Indication(s)	P r e s c r i p t e u r	Résultat PBAC	Cotation LRP	S é v é r i t é	D i s p o n i b i l i t é	E f f e t	I n n o v a t i o n	A h l i q v i s t	Commentaire
2 février 2007	duranavir 300 mg	anti-infectieux : antirétroviral (inhibiteur de la protéase du VIH)	en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes lourdement prétraités, avec une répllication virale avérée, ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase	2	rapport coût-efficacité positif	apporte quelque chose	a	b	a	A.	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficacité positif par comparaison avec le tipranavir; possède des avantages significatifs en termes d'efficacité par rapport au tipranavir et une toxicité similaire voire inférieure. (2) Prescrire International : chez les patients en situation de multiéchecs des traitements antirétroviraux, deux essais montrent que l'ajout à un traitement antirétroviral optimisé de duranavir + ritonavir est plus efficace que celui des autres inhibiteurs de la protéase. Les essais cliniques, sur un effectif limité, n'ont pas mis en évidence un profil d'effets indésirables sensiblement différent de celui des autres inhibiteurs de la protéase du VIH. Le risque d'interactions avec le duranavir est élevé. (3) Effet thérapeutique : réponse virologique primaire (33,6% sous tipranavir versus 15,3% avec un autre inhibiteur de la protéase; 61% sous duranavir versus 15% sous l'autre inhibiteur de la protéase). (4) Motola a classé tous les antirétroviraux sous "innovation thérapeutique majeure"; mais des critères de substitution (ex. la charge virale) ont été utilisés dans les essais cliniques, ainsi les bénéfices cliniques réels ne sont pas encore connus.
2 février 2007	ranibizumab 10 mg/ml	ophtalmologie : médicament pour la dégénérescence maculaire	forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge; ranitizumab 0.5 mg ou 0.3 mg est recommandé pour une administration mensuelle intravitréenne	2	rapport coût-efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	apporte quelque chose	a	b	a	A	B1	(1) PBAC : rapport coût-efficacité positif par comparaison avec la photothérapie dynamique sous vertéporfine pour les lésions de type "visibles" et contre placebo pour les lésions de type "occultes". (2) Prescrire International : il est plus efficace que la vertéporfine, mais comporte des risques inflammatoires et infectieux locaux et un risque d'accident vasculaire cérébral. (3) Effet thérapeutique : perte de vision inférieure à 15 lettres (95-98% versus 66% sous vertéporfine pour l'étude ANCHOR; 90% versus 53% sous placebo à deux ans pour l'étude MARINA). (4) Analyse du rapport bénéfices-risques : plus efficace que la vertéporfine mais associé à des risques d'effets indésirables.

30 mars 2007	exénatide 250 µg/mL	système endocrinien & métabolique : médicament pour le diabète (analogue des incrélines)	en association avec la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 en échec thérapeutique sous metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant	1	ajournement	événement utile	a	c2		C1	(1) PBAC : rejet car incertitudes concernant le rapport coût-efficacité par rapport aux comparateurs; absence de preuves de bénéfices cliniques autres que la perte de poids (ne pouvant pas être transcrite en termes de morbidité) et inquiétudes non résolues en termes de sécurité d'emploi. (2) Prescrire International : est associé à une perte de poids représentant un avantage pour les patients en surpoids, mais ses effets à long terme restent inconnus, effet hypoglycémiant voisin de celui de l'insuline. (3) Effet thérapeutique : HbA1c inférieure à 7% : 40% versus 10% sous placebo; 40% versus 48% sous glargine (non statistiquement significatif). Nouvelle classe pharmacologique. (4) Problème : les critères de substitution utilisés (HbA1c) n'ont pas démontré d'impact sur la mortalité.
30 mars 2007	zonisamide 25 mg, 50 mg et 100 mg	système neurologie : antiepileptique	en association chez l'adulte dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire	3	minimisation de coût (prescription à autorisation préalable)	n'apporte rien de nouveau	a	c3		C2	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec la lamotrigine. (2) Prescrire International : il n'est pas démontré que le zonisamide soit plus efficace que d'autres antiepileptiques de seconde ligne, et son profil d'effets indésirables ne paraît pas plus favorable. (3) Effet thérapeutique : ressemble au topiramate; semble non inférieur et avoir un profil d'effets indésirables pas moins bon par comparaison avec la lamotrigine selon des analyses indirectes; ne semble pas être plus efficace que les autres antiepileptiques déjà mis sur le marché; taux de réponse : 46,6% versus 17,6% sous placebo.
1 juin 2007	fosoprépitant 188 mg	gastro-entérologie: médicament contre les nausées et vomissements	prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits	2	aucun		a	c3		C2	(1) EPAR : aucune étude sur l'efficacité clinique sous fosoprépitant n'a été réalisée (prologue de l'aprépitant en intraveineux); l'efficacité de l'aprépitant (gélules) et sa bioéquivalence ont été démontrées. (2) Problème : la voie intraveineuse (aucune donnée ne soutient le fait que la voie intraveineuse soit meilleure que la voie orale); la valeur thérapeutique de la voie intraveineuse a besoin d'être prouvée.
1 juin 2007	lapatinib 250 mg	immuno-modulateurs & anticancéreux : anticancéreux non cytotoxique (inhibiteur de la tyrosine kinase)	en association à la capécitabine dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique avec surexpression des récepteurs ErbB-2 (IHC 3+ ou FISH amplifié) chez des patients réfractaires ayant reçu un traitement incluant une anthracycline, un taxane le trastuzumab et en progression	2	rapport coût-efficacité positif (prescription à autorisation préalable)	événement utile	a	b	b	B1	(1) PBAC rapport coût-efficacité positif. (2) Prescrire : retarde d'environ 1,5 mois à deux mois l'aggravation du cancer, au prix de nombreux effets indésirables, parfois graves. (3) Effet thérapeutique : des preuves soutiennent le fait que l'association lapatinib + capécitabine améliore la survie par comparaison avec la capécitabine utilisée seule (ceci a été montré par une différence significative de la durée de survie sans aggravation de la maladie : 27,1 semaines avec l'association versus 18,6 semaines sous monothérapie) mais aucune différence significative n'a été montrée sur la durée de survie globale; l'incidence d'événements indésirables graves est de 4% et l'arrêt du traitement dû à l'apparition de ces effets est de 12% à 13%, et ceci a été observé aussi bien lors de l'utilisation de l'association que de la monothérapie.

3 août 2007	facteur antihémophilique (FVIII) d'origine plasmatique et facteur de von Willebrand (FvW) 450 IU/400 IU par 5 mL	sang & électrolytes : produits dérivés du sang et hémostatiques	(1) traitement et prophylaxie des saignements y compris ceux induits par la chirurgie chez les patients hémophiles de type A (déficience congénitale en facteur VIII) (2) traitement des épisodes de saignements y compris ceux induits par la chirurgie chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand quand la desmopressine est inefficace ou contre-indiquée	2	aucun			a	c3		C2	Produit issu de biotechnologies.
3 août 2007	palipéridone 3 mg, 6 mg, 9 mg et 12 mg	psychotropes : antipsychotique (atypique)	traitement de la schizophrénie y compris traitement des crises et prévention des récurrences	3	minimisation de coût (prescription à autorisation préalable)	n'apporte rien de nouveau		a	c3		C2	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec l'olanzapine. (2) Prescrire International : principal métabolite actif de la rispéridone déjà commercialisée, et les deux médicaments ont probablement la même balance bénéfices-risques; elle n'est pas plus efficace que l'olanzapine et n'a pas été comparée avec la rispéridone. (3) Effet thérapeutique : apparaît comme une simple opération commerciale à l'approche des copies de rispéridone (nouvelle présentation sous forme de comprimés osmotiques, ce qui n'est pas dépourvu de risque , comme l'obstruction digestives) (source : Prescrire International); effets secondaires similaires à la rispéridone.
3 août 2007	abatacept 250 mg	rhumatologie : médicament pour la polyarthrite rhumatoïde (immunodépresseur bloquant l'activité des lymphocytes T)	en association avec le méthotrexate, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes ayant eu une réponse insuffisante ou une intolérance à d'autres traitements modifiant l'activité de la polyarthrite rhumatoïde (disease modifying anti-rheumatic drugs DMARDs) tels que le méthotrexate ou anti-Tumor Necrosis Factor (TNF)	2	minimisation de coût	la rédaction ne peut se prononcer		a	b	b	C1	(1) PBAC : minimisation de coût par comparaison avec l'infliximab selon une comparaison indirecte. (2) Prescrire : pas de comparaison avec le rituximab (développement dans cette indication à peu près contemporain); effet similaire entre l'abatacept et l'infliximab; plus efficace que le placebo mais effets à long terme inconnus. (3) Effet thérapeutique : amélioration statistiquement significative d'un ensemble de symptômes par rapport au placebo : en monothérapie, amélioration clinique de 20% dans 53% des cas versus 31% sous placebo après 85 jours; association avec le méthotrexate : amélioration de 20% dans 73% des cas versus 40% sous placebo après une année (source : l'Australian Prescriber); il n'y a pas encore de donnée sur la sécurité d'emploi à long terme.

3 août 2007	complexe prothrombinique humain 500 IU	sang & électrolytes : produits dérivés du sang et hémostatiques	(1) traitement des saignements et prophylaxie des saignements opératoires pour les déficits acquis en facteurs de coagulation du complexe prothrombinique, telle la déficience causée par le traitement par vitamine K, ou dans les surdoses de vitamine K, quand une correction rapide de la déficience est requise (2) comme traitement de seconde ligne pour le contrôle des épisodes de saignements et prophylaxie des saignements induits par les interventions chirurgicales chez les patients atteints d'une déficience congénitale en facteur VIII pour lesquels un traitement par facteur VIII recombinant humain a échoué.	2	aucun	a	c3			C2	Produit issu de biotechnologies.
----------------	--	---	---	---	-------	---	----	--	--	----	----------------------------------

4-5 octobre 2007	insuline humaine pour inhalation 1 mg et 3 mg	système endocrinien & métabolique : antidiabétique (insuline)	(1) diabète de type 2 chez l'adulte insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux et ayant besoin d'une administration en bolus d'insuline (2) en complément d'une insuline sous-cutanée d'action prolongée ou intermédiaire dans le traitement du diabète de type 1 chez l'adulte, pour qui les bénéfices potentiels de l'insuline inhalee sont plus importants que les inquiétudes concernant la sécurité d'utilisation	1	aucun	pas d'accord	a	c3		D2	(1) Prescrire International : il n'est pas justifié d'exposer les patients à un risque potentiel d'effets indésirables respiratoires sévères uniquement pour un gain de confort; il y a trop d'incertitudes concernant les effets indésirables à long terme; la publication des résultats des essais sont attendus aux alentours de 2016. (2) Effets thérapeutiques : le mode d'administration est plus pratique et devrait être considéré comme un avantage si les études en cours montraient que le traitement sous plusieurs années n'était pas accompagné d'effets indésirables graves (analyse de la balance bénéfices-risques).
4-5 octobre 2007	oxyde nitrique 800 ppm	système respiratoire	en association avec une aide ventilatoire et d'autres agents appropriés; ce médicament est indiqué pour le traitement des nouveau-nés arrivés à terme ou proche (>34 semaines) présentant une insuffisance respiratoire hypoxique associée à des signes cliniques d'hypertension pulmonaire mis en évidence par échocardiographie, dans le but d'améliorer l'oxygénation et de réduire le besoin d'oxygénation par membrane extracorporelle	2	aucun		a	b	b	E	(1) EPAR : les deux études pïvots ont montré une diminution significative de l'incidence des critères de jugements combinants décès et/ou oxygénation par membrane extracorporelle; réduction de l'utilisation de l'oxygénation par membrane extracorporelle ainsi que de l'incidence de ses effets indésirables associés. (2) Selon l'Australian Prescriber : l'oxyde nitrique peut épargner des nouveau-nés de l'oxygénation par membrane extracorporelle, mais n'améliore pas leur survie. (3) Effet thérapeutique : selon l'étude NINOS, l'oxygénation par membrane extracorporelle est nécessaire dans 39% des cas de patients recevant de l'oxyde nitrique versus 55% dans le groupe témoin recevant de l'oxygène; la combinaison des taux de décès et/ou d'utilisation de l'oxygénation par membrane extracorporelle est de 46% versus 64% sous placebo; n'améliore pas la survie (décès dans 15% des cas versus 16% pour le groupe témoins). (4) Problème : pas de comparaison avec d'autres thérapies que l'oxygénation par membrane extracorporelle.

4-5 octobre 2007	rotigotine par dispositif transdermique délivrant 2 mg/4 mg/ 6 mg et 8 mg par 24 heures	neurologie : antiparkinsonien (agoniste dopaminergique)	traitement des signes et symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson idiopathique en monothérapie (sans lévodopa) ou en association avec la lévodopa, c'est-à-dire au cours de la maladie, jusqu'aux stades avancés	2	aucun	pas d'accord	a	c3		D2	(1) Prescrire International : moins efficace que le ropinirole dans la maladie de Parkinson débutante et pas plus efficace que le pramipexole à un stade avancé; l'adaptation progressive des doses lors de la mise en oeuvre du traitement est rendue délicate avec le dispositif transdermique, et ne prévient pas des effets systémiques indésirables. (2) Selon l'Australian Prescriber : plus efficace que le placebo (52% de répondeurs versus 30% sous placebo) mais ne semble pas être plus efficace que le ropinirole (68% de répondeurs, mais ce médicament n'a pas été approuvé comme antiparkinsonien en Australie). (3) Effet thérapeutique : taux de patients répondeurs de 60% sous rotigotine versus 67% sous pramipexole et versus 35% sous placebo; c'est un agoniste dopaminergique. (4) Selon la FDA : il a été arrêté aux Etats-Unis à cause de sa cristallisation pouvant entraver son absorption; l'EMA a recommandé des modifications du conditionnement afin de réduire ce phénomène.
4-5 octobre 2007	lévodopamine 5 mg, 10 mg, 15 mg et 25 mg	immuno-modulateurs & anticancéreux : anticancéreux (analogue structural de la thalidomide)	traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur, et ayant une progression de la maladie	2	aucun	n'apporte rien de nouveau	a	c3		E	(1) Prescrire : rien ne prouve que la balance bénéfices-risques soit plus favorable que celle du bortézomib. (2) Selon l'Australian Prescriber : le temps médian sans aggravation de la maladie se situerait aux alentours de onze mois avec l'association du dexaméthasone contrairement à moins de cinq mois sous dexaméthasone seule. (3) Effet thérapeutique : c'est un analogue structural de la thalidomide; selon des comparaisons indirectes, le temps médian sans aggravation de la maladie est de onze mois pour l'association lévodopamine + dexaméthasone versus deux ans sous thalidomide versus huit mois sous bortézomib; augmentation du risque de thrombose des veines profondes (9% versus 4 % sous placebo), embolie pulmonaire (4% versus 1% sous placebo), trouble du rythme cardiaque (18% versus 11% sous placebo), neutropénie (35% versus 3% sous placebo).
4-5 octobre 2007	sitagliptin 25 mg, 50 mg et 100 mg	système endocrinien & métabolique : antidiabétique (inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase DDP-4)	chez les patients diabétiques de type 2 de 18 ans et plus, la sitagliptine est indiquée en association avec une thiazolidinedione, la metformine ou un sulfonururé lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie		aucun	n'apporte rien de nouveau	a	c2		E	(1) Prescrire International : l'effet sur le taux d'hémoglobine glyquée est modeste; les éventuels bénéfices cliniques à long terme sont inconnus et les risques, notamment d'un traitement prolongé, sont mal cernés. (2) Selon l'Australian Prescriber : présente un effet sur les critères de substitution (HbA1c) mais son rôle thérapeutique est actuellement mal cerné. (3) Effet thérapeutique : effets étudiés sur les critères de substitution; aucun impact sur la morbi-mortalité n'a été démontré; les données disponibles sur les effets indésirables sont limitées mais la possibilité d'une augmentation de risques infectieux, de cancer et de dépression est soulevée; niveau de preuve insuffisant pour démontrer fermement la non-infériorité de l'association avec la sitagliptine; nouvelle classe pharmacologique.

6-7 dé- cem- bre 2007	immunoglobuline humaine normale 165 mg/mL	vaccins & immunoglobulines: immunoglobuline	(1) traitement substitutif chez l'adulte et chez l'enfant des déficits immunitaires primitifs tels que l'agammaglobulinémie et l'hypoglobulinémie, le déficit immunitaire variable commun (DIVC), le déficit immunitaire combiné sévère et les déficits en sous-classes d'IgG avec infections récurrentes (2) traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphatique chronique avec hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes	2	aucun		a	c3		C2	Produit issu de biotechnologies.
6-7 dé- cem- bre 2007	raltégravir 400 mg	anti-infectieux : antirétroviral (inhibiteur de l'intégrase du VIH)	(1) en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral et une souche VIH-1 résistante aux antirétroviraux	2	aucun	apporte quelque chose	A	B	A	B1	(1) Prescrire : efficace à court terme (48 semaines) sur la charge virale. (2) Selon l'EPAR : le produit répond à un besoin médical dans le sens où son nouveau mécanisme d'action agit contre le VIH-1 résistant à d'autres antirétroviraux et présente un profil d'effets secondaires acceptables. (3) Selon l'Australian Prescriber : bien que les résultats finaux des essais cliniques de phase III ne soient pas encore publiés, ce médicament semble présenter un effet significatif sur les marqueurs de l'infection au VIH; un suivi plus long est nécessaire. (4) Effet thérapeutique : la charge virale est indétectable (moins de 50 copies par ml) (61-62% versus 33-36% sous placebo); le nombre de lymphocytes CD4+ a augmenté (83-86/mm3 versus 31-40/mm3 sous placebo); différences observées à 24 semaines; arrêt du traitement dû aux effets indésirables seulement de 2%. (5) Problème : effets sur les critères de substitution et bénéfices cliniques réels restent à déterminer.

6-7 dé- cem- bre 2007	maraviroc 150 mg et 300 mg	anti-infectieux : antirétroviral (empêche l'entrée du virus dans les lymphocytes CD4+ en bloquant les corécepteurs CCR5)	(1) en association avec d'autres antirétroviraux, traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux	2	aucun	la rédaction ne peut se prononcer	a	b	b	B	E	(1) Prescrire International : l'efficacité a été établie à 48 semaines mais les données concernant les effets indésirables sont limitées; l'évaluation clinique du maraviroc est trop limitée pour recommander son utilisation en dehors du cadre des essais cliniques. (2) selon l'EMA : pas de toxicité majeure, nouveau mécanisme d'action et efficacité établie (à 48 semaines). (3) Effet thérapeutique: charge virale indétectable (moins de 50 copies par ml) (45,5% versus 16,7% sous placebo); augmentation moyenne du nombre de lymphocytes T CD4+ (124/mm3 versus 61/mm3 sous placebo); nouvelle classe pharmacologique et inquiétudes concernant ses effets indésirables (ex. risque d'hépatite, risque accru d'infection et de cancer).
6-7 dé- cem- bre 2007	nilotinib 200 mg	immuno- modulateurs & anticancéreux : anticancéreux non cytotoxique (inhibiteur de la tyrosine kinase)	traitement de l'adulte atteints de la leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome de Philadelphia positif (Ph+) en phase chronique et en phase accélérée, résistant ou intolérant à un traitement antérieur incluant l'imatinib	2	aucun		a	b	a.	A	B1	(1) selon l'EPAR : pas de données disponibles concernant la comparaison directe de l'efficacité et de la sécurité sous nilotinib et dasatinib; inquiétudes concernant un risque cardiaque. (2) Selon l'Australian Prescriber : offre une option de traitement de seconde ligne tout comme le dasatinib, autre médicament récemment approuvé; pas de comparaison directe avec le dasatinib; nilotinib semble efficace pour les patients résistants à l'imatinib mais pas plus efficace pour les patients présentant la mutation T3151 (comme le dasatinib). (3) Effet thérapeutique : en phase chronique, réponse cytogénétique majeure (pour 48% des patients) et réponse hématologique complète (pour 74% des patients); en phase accélérée, réponse cytogénétique majeure (29% des patients) et réponse hématologique complète (26% des patients); neutropénie et thrombocytopénie sont apparues chez un tiers des patients.

6-7 dé- cem- bre 2007	immunoglobuline humaine normal 10% w/v	vaccins & immunoglobulines: immunoglobuline	(1) déficits immunitaires primitifs associés à une déficience de l'immunité humorale, en tant que traitement de substitution, incluant l'agammaglobulinémie congénitale et l'hypogammaglobuli- némie, le déficit immunitaire variable commun (DIVC), le déficit immunitaire combiné sévère, le syndrome de Wiskott Aldrich (2) déficits immunitaires secondaires incluant le myélome (leucémie lymphocytaire de type B) avec hypogammaglobuli- némie secondaire sévère et infections récurrentes, enfants infectés par le VIH, greffe de moelle osseuse allogénique (3) purpura thrombopénique auto-immun (PTI) chez les enfants et adultes exposés à un risque hémorragique élevé ou avant une intervention visant à corriger le nombre de plaquettes, syndrome de Guillain- Barré et syndrome de Kawasaki	2	aucun		a	c3		C2	Produit issu de biotechnologies.
-----------------------------------	--	---	---	---	-------	--	---	----	--	----	----------------------------------

Résumé

Introduction : Les Australiens bénéficient d'un système de santé, d'une qualité et espérance de vie parmi les meilleurs au monde, même si des inégalités sont encore très marquées avec les populations indigènes. Le système de santé australien est complexe mais les procédures de mises sur le marché et d'inscription sur la liste des médicaments remboursés par l'État sont comparables à celles suivies en France. L'Australie a adopté une politique nationale du médicament ayant pour objectifs (1) de fournir à tout Australien un accès rapide et à un coût abordable aux médicaments (2) dont la qualité, la tolérance et l'efficacité ont été établies, (3) selon les règles du bon usage du médicament, (4) tout en maintenant la viabilité et la responsabilité de l'industrie pharmaceutique. Cependant, plusieurs études ont montré que de nombreux nouveaux médicaments peuvent ne pas fournir ou peu de réelle valeur ajoutée en comparaison des médicaments déjà disponibles (Garattini, S & Berteletti, V 2007; Motola, D et al. 2006). Les autorités ne requièrent en effet que la preuve de l'efficacité du nouveau médicament par rapport au placebo et non la preuve de son efficacité par rapport aux traitements déjà disponibles.

Objectif : L'objectif de ce travail a été d'évaluer la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie entre 2005 et 2007.

Matériel et méthode : Deux classifications ont permis d'ordonner la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments. La première a été proposée par La Revue Prescrire et l'agence du médicament suédoise (Ahlqvist-Rastad, J et al. 2004) et la seconde par une équipe de recherche italienne (Motola, D et al. 2006). L'information utilisée pour l'analyse de ces nouveaux médicaments a été extraite de plusieurs sources indépendantes : les Public Summary Documents publiés en Australie, les articles de La Revue Prescrire et de sa version traduite Prescrire International et dans certains cas les European Public Assessment Reports.

Résultats : Au total, 59 nouveaux médicaments/indications ont été évalués. La plupart d'entre eux appartenait aux groupes J (anti-infectieux) et L (antinéoplasiques et agents immunomodulateurs) de la classification «Anatomical Therapeutic Chemical». Quatre-vingt-douze pour cent de ces nouveaux médicaments/indications concernent le traitement de pathologies sévères. Les deux tiers de ces médicaments également évalués par La Revue Prescrire ont obtenu la cotation « éventuellement utile » ou « n'apporte rien de nouveau ». Selon la classification proposée par Motola, plus de 50% ont été classés comme innovation pharmacologique (nouveau mécanisme d'action) ou technologique (nouvelle molécule ou produit issu de biotechnologie). Parmi les autres médicaments, classés comme innovation thérapeutique, seulement 12 % ont été qualifiés d'innovation thérapeutique importante. Selon la classification proposée par Ahlqvist-Rastad, aucun de ces médicaments présente une indication pour des pathologies sans traitement actuellement disponible, 32% apportent une valeur thérapeutique ajoutée, les autres médicaments présentant une valeur thérapeutique similaire, inférieure ou incertaine.

Conclusion : La comparaison des résultats obtenus avec la classification de Motola et d'Ahlqvist-Rastad ainsi que les évaluations de La Revue Prescrire montrent une cohérence globale.

Listes des figures, tableaux et annexes

Liste des Figures

PARTIE I

L'Australie et la santé de ses populations

Figure 1 : Découpage de l'État fédéral australien en six États et deux Territoires.....	14
Figure 2 : Mise sur le marché, inscription sur la liste des médicaments remboursables par le PBS et remboursement des médicaments en Australie	23
Figure 3 : Politique nationale du médicament en Australie	25

PARTIE II

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2005 et 2007 en Australie

Figure 1 : Cotations de LRP des nouvelles substances.....	43
Figure 2 : Classification de Motola, D et al. (Motola et al. 2006).....	44
Figure 3 : Classification d'Ahlqvist-Rastad et al. (Ahlqvist-Rastad et al. 2004).....	45

Liste des tableaux

PARTIE I

L'Australie et la santé de ses populations

Tableau 1 : Principales causes de mortalité chez les hommes en Australie en 2006.....	16
Tableau 2 : Principales causes de mortalité chez les femmes en Australie en 2006.....	17
Tableau 3 : Espérance de vie à la naissance selon le sexe en Australie.....	17
Tableau 4 : Espérance de vie à la naissance selon le sexe en France	18
Tableau 5 : Principales catégories de médicaments (ATC, niveau 2) classées par coûts pour le gouvernement pour la période de juin 2006 à juin 2007.....	32

PARTIE II

Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché entre 2005 et 2007 en Australie

Tableau 1 : Distribution des recommandations de l'ADEC selon le type d'AMM	46
Tableau 2 : Distribution des recommandations de l'ADEC selon la classification de l'ATC ...	47
Tableau 3 : Distribution des nouveaux médicaments selon la classification de l'ATC	48
Tableau 4 : Disponibilité de l'information concernant les nouveaux médicaments	49
Tableau 5 : Distribution des nouveaux médicaments selon la sévérité de la maladie	50
Tableau 6 : Répartition des nouveaux médicaments selon le type de prescripteur	51
Tableau 7 : Répartition des nouveaux médicaments selon les résultats du PBAC	52
Tableau 8 : Valeur thérapeutique des nouveaux médicaments évalués par LRP	53
Tableau 9 : Valeur thérapeutique des nouveaux médicaments évalués selon la classification proposée par Motola	54
Tableau 10 : Classification des médicaments selon la sévérité de la maladie traitée et le degré d'innovation thérapeutique en utilisant la classification proposée par Motola	55
Tableau 11 : Valeur thérapeutique des nouveaux médicaments évalués selon la classification proposée par Ahlqvist-Rastad	57
Tableau 12 : Comparaison des résultats obtenus avec les classifications proposées par Motola et Ahlqvist-Rastad	60
Tableau 13 : Comparaison des résultats obtenus avec la classification proposée par Motola et les cotations de LRP	61
Tableau 14 : Comparaison des cotations de LRP et des résultats obtenus avec la classification proposée par Ahlqvist-Rastad	62
Tableau 15 : Comparaison des résultats obtenus avec la classification proposée par Motola et ceux du PBAC	63
Tableau 16 : Comparaison des cotations de LRP et des résultats du PBAC	64
Tableau 17 : Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Europe et en Australie	65
Tableau 18 : Comparaison des dates d'obtention d'AMM en Australie et de publication de l'évaluation par LRP	66

Liste des annexes

Annexe 1	91
Liste des acronymes les plus utilisés	91
Annexe 2	93
Liste des médicaments appartenant à plus d'une catégorie et pour lesquels la catégorie la plus pertinente a été choisie	93
Annexe 3	95
Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie en 2005	95
Annexe 4	99
Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie en 2006	99
Annexe 5	107
Évaluation thérapeutique des nouveaux médicaments mis sur le marché en Australie en 2007	107