

## **ASMR: Amélioration du Service Médical Rendu**

Si l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) est de plus en plus influencée par l'Europe (procédure centralisée et de reconnaissance mutuelle ("J'accepte ton dossier comme ça tu accepteras le mien la fois prochaine")), la fixation du prix et du remboursement du médicament restent du domaine national où la firme productrice implantée dans le pays souhaite obtenir le plus haut prix de vente surtout pour l'exportation (d'où les systèmes de remises, condamnés depuis.). Dans ce contexte, ce concept français d'ASMR se révèle très utile pour fixer le prix d'un médicament mais reste encore peu connu et sans équivalent en Belgique. Cette approche souligne à la fois l'intérêt pour le clinicien et la carence des études comparatives dans le traitement d'une pathologie sachant qu'à l'heure actuelle, il est seulement exigé pour enregistrer un nouveau médicament au niveau belge et européen que ce produit ait fait la preuve qu'il est plus efficace qu'un placebo. Il coûte beaucoup plus cher à la firme productrice de démontrer que son produit est plus efficace qu'un médicament de la même famille car la différence à mettre en évidence est plus petite qu'avec la comparaison contre placebo d'où nécessité d'inclure un grand nombre de sujets pour atteindre la puissance suffisante. Dans beaucoup de pathologies pourtant il n'est plus éthiquement justifié de réaliser des comparaisons contre placebo. Les firmes pharmaceutiques hésitant à se lancer dans des études comparatives onéreuses et aux résultats incertains, elles vont privilégier les indications "naïves" (non encore étudiées) pour pouvoir encore expérimenter leur nouveau produit contre placebo et obtenir un enregistrement. Par la suite, en faisant l'amalgame au niveau de leur discours publicitaire, elles vont pouvoir ainsi positionner leur produit appelé "metoo" (moi aussi) dans une classe thérapeutique surchargée en le différenciant sur base d'arguments pharmacologiques ou galéniques, rarement cliniques.

En France, d'un décret officiel de 1996, l'avis le plus récent rendu par la Commission de la Transparence doit être remis lors de toute présentation orale d'un médicament (1). Cet avis contient notamment l'ASMR de ce médicament. Malgré cela, il n'est remis que dans 2% des cas des visites médicales en 2000-01 (2). On comprend dès lors que ces notions restent peu diffusées auprès des praticiens. Attention: certains délégués médicaux présentent le S.M.R. quand on leur demande l'A.S.M.R.

Nous reprenons ici deux articles relatifs à ce concept et tirés du B.I.P. (Bulletin d'Informations de Pharmacologie [www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr](http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr)) de mars 2004.

## **A.S.M.R. DE NOUVEAUX MEDICAMENTS**

De A. Pathak

L'A.S.M.R. apprécie l'amélioration du service médical rendu par un médicament en le comparant aux autres médicaments de même classe. L'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) évalue l'A.S.M.R. en 5 niveaux en termes d'amélioration de l'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi. *L'A.S.M.R. est à distinguer du S.M.R. (Service Médical Rendu) qui évalue un médicament (efficacité, profil d'effets indésirables, caractère préventif, symptomatique ou curatif, gravité de l'affection traitée et intérêt pour la santé publique) sans apprécier cependant l'amélioration apportée par rapport aux médicaments déjà disponibles. Le SMR permet de définir un taux de remboursement et s'exprime selon 3 niveaux : important (65 %), modéré (35%), faible (35%) ou absence de S.M.R..* On peut consulter le S.M.R. et l'A.S.M.R. des médicaments sur le site <http://afssaps.sante.fr>.

Voici une sélection des nouvelles A.S.M.R. délivrées par la Commission de Transparence de l'AFSSAPS :

- A.S.M.R. de niveau I (Progrès thérapeutique " majeur ")

**MABTHERA\*** : solution pour perfusion d'un anticorps monoclonal, le rituximab, indiqué en association à une chimiothérapie "CHOP" pour le traitement des patients présentant un lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

- A.S.M.R. de niveau II (Amélioration " importante ")

**EZETROL\*** : ezetimibe en cas de sitostérolémie homozygote.

**ENBREL\*** : poudre pour perfusion, etanercept est indiqué chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique périphérique, sévère évolutif résistant, répondant incomplètement ou intolérant au méthotrexate.

- A.S.M.R. de niveau III (Amélioration " modeste ")

**CRESTOR\*** : rosuvastatine dans l'hypercholestérolémie familiale homozygote.

**EZETROL\*** : ezetimibe chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire et qui ne sont pas contrôlés par une statine seule ou en association avec une statine, en cas d'hypercholestérolémie familiale homozygote pour meilleure tolérance, par rapport à la colestyramine)

**ANAPEN\*** : Adrenaline dans un stylo seringue prérempli contenue dans un dispositif d'auto-injection qui facilite l'utilisation par l'entourage immédiat.

- A.S.M.R. de niveau IV (Amélioration " modeste ")

**RITALINE LP\*** : méthylphénidate, amphétamine dans trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de plus de 6 ans.

**TIZIVIR\*** : association fixe de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse zidovudine, lamivudine, abacavir.

- A.S.M.R. de niveau V (Absence d'amélioration)

**SYMBICORT TURBUHALER\*** : budésonide + fumarate de formotérol dihydraté pour inhalation dans l'asthme et les BPCO.

**SERETIDE DISKUS\*** : fluticasone, salmétérol pour inhalation dans l'asthme et les BPCO.

**MIFLONIL\*** : budésonide pour l'asthme persistant.

**BEXTRA\*** : valdécoxib pour le soulagement symptomatique dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement de la dysménorrhée primaire.

**CRESTOR\*** : rosuvastatine dans les hypercholestérolémies pures et mixtes.

**OXYNORM\*** : stupéfiant, oxycodone dans les douleurs d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, chez l'adulte à partir de 18 ans.

## ***PHARMACOLOGIE CLINIQUE***

### **Quels vrais nouveaux médicaments en 2003 ?**

**(JL Montastruc et A Pathak)**

On définit le progrès thérapeutique comme un nouveau médicament bénéfique pour le patient par rapport aux traitements déjà existants. On retient trois critères principaux pour évaluer le progrès thérapeutique : efficacité, sécurité et praticité (commodité d'emploi). Le coût ne vient qu'en dernière ligne.

Un des médicaments les plus promus en 2003 a été l'**IXPRIM° ou ZALDIAR°**, un antalgique du palier 2 associant **paracétamol + tramadol**. Sur le plan pharmacologique, on doit d'abord signaler le caractère illogique de la combinaison de deux médicaments à demi-vie différentes, 2 h pour le paracétamol, 6,5 h pour le tramadol : l'utilisation chronique de ce médicament fait donc courir un risque d'accumulation opiacée. Les essais cliniques n'ont pas montré formellement de

supériorité antalgique par rapport à l'ibuprofène (400 mg). Dans les douleurs chroniques (lombalgies et douleurs de l'arthrose), on n'a pas pu mettre en évidence de supériorité de cette association par rapport à paracétamol + codéïne. Le tramadol est responsable d'effets indésirables morphiniques (sédation, constipation, rétention urinaire...) mais surtout de pharmacodépendance, désormais bien décrite. La Commission de Transparence a attribué une *ASMR de niveau V* (absence d'Amélioration du Service Médical Rendu) par rapport aux médicaments déjà commercialisés utilisés dans les douleurs modérées à intenses.

Cette commission a coté comme avancée " majeure " pour la prévention contre l'infection méningo-coccique C jusqu'à 18 mois les *vaccins antiméningococciques C MENINGITEC°, MENINVACT°, MENJUGATE°*. Ces médicaments permettent l'immunisation à partir de 2 mois (le vaccin anti-méningococcique A + C° n'était utilisable qu'au-delà de 2 ans). Ils assurent un taux d'anticorps plus élevé que le vaccin anti-méningococcique A+C°. Dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, l'introduction de la *mémantine EBIXA°*, un inhibiteur du glutamate, acide aminé central excitateur, représente un apport dans les formes " sévères " (MMS compris entre 3 et 9). Les anticholinestérasiques ne possèdent l'AMM que dans les formes " légères " (MMS compris entre 21 et 30) à " modérément sévères " (MMS : 10 à 15). On doit regretter d'une part, l'effet symptomatique modeste (seuls 5 à 19 % des patients ont été spécifiquement améliorés lors des essais) et d'autre part, l'absence de comparaison par rapport aux anticholinestérasiques (donézépil ARICEPT°). On ne connaît pas non plus les effets à long terme (au-delà de 6 mois) de la mémantine. L'AFSSAPS a attribué une *ASMR V* dans les formes " modérément sévères " et une *ASMR II* " importante " dans les formes " sévères ".

Plusieurs médicaments participent au progrès thérapeutique car ils améliorent la *praticité*. Il s'agit en particulier du travoprost TRAVATAN° (analogue de la PGF2-alpha, collyre anti-glaucomeux de deuxième ligne, plus facile à conserver que lanatoprost XALATAN° avec une meilleure réponse que ce dernier en terme de répondeurs ou de baisse de la pression intra-oculaire, *ASMR III*), du collyre anti-glaucomeux timolol + latanoprost XALACON° (*ASMR IV* " mineure " par rapport à chacun des composants utilisés individuellement), de l'analogue de l'insuline humaine, insuline lispro (HUMALOG°) (qui permet de raccourcir le délai entre repas et prise d'insuline) ou encore du tadalafil CIALIS° (inhibiteur de la phosphodiesterase type 5, prescrit dans les troubles de l'érection, dont l'absorption n'interfère pas avec l'alimentation à la différence du sildénafil VIAGRA°).

**Plusieurs autres médicaments ne correspondent pas aux critères exigés du progrès thérapeutique :** fluticonazole dermique FLIVOXATE° (corticoïde fort), zofénopril ZOFENIL° (inhibiteur de l'enzyme de conversion), telmisartan + hydrochlorothiazide MICARDIPLUS°, PRITOPUS° (antihypertenseur), les associations oestroprogestatives pour le traitement hormonal substitutif de la ménopause (oestradiol + œstrogène, AVADENE°, SUCCESSIA° ; oestradiol + lévonorgestrel FEMSEPTCOMBI°) ou encore lévocétérizine XYZALL°, isomère de l'antiH1 cétérizine (VIRLIX°, ZYRTEC°) (*ASMR V*). C'est aussi le cas de l'interféron alphaconI INFERGENE° (ne différant des autres interférons que par quelques acides aminés), du timolol gel ophtalmique NYOGEL° LP, du énième anticalcique dihydropyridine antihypertenseur (manidipine IPERTEN°), de l'antidépresseur, mésylate de paroxétine DIVARIUS (autre sel de DEROXAT°) ou du xième triptan antimigraineux l'élitriptan RELPAX°.

On retiendra pour 2003 *peu de réelles innovations pour nos malades*. On regrettera que le progrès thérapeutique ne soit pas un critère pour les Agences (Nationales ou Européennes) délivrant les AMM. En pratique, restons chiches dans nos engouements initiaux, demandons aux Visiteurs Médicaux les DCI (pour reconnaître à travers les suffixes l'appartenance aux grandes classes pharmacologiques déjà existantes) et l'ASMR des nouveaux médicaments. Exigeons des données comparatives et finalement utilisons des sources d'informations indépendantes et validées (voir les Avis de la Transparence sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

PS : Nous n'avons pas envisagé dans ce texte les extensions d'indications de médicaments déjà commercialisés.

(1) PRESCRIRE REDACTION "ASMR" *La Revue Prescrire* 2002 ; **22** (234): 889

(2) PRESCRIRE REDACTION Dérapages et faux semblants de la visite médicale *La Revue Prescrire*  
2001 ; **21** (218): 435

(3) PRESCRIRE REDACTION Le bilan du Réseau d'observation de la visite médicale est toujours aussi accablant *La Revue Prescrire* 2003 ; **23** (237): 225-7