

Molécules les plus innovantes des dernières années en pédiatrie : le médecin a-t-il des outils pour les identifier ?

Most innovative drugs labelled during the last years in paediatrics: Does the paediatrician have the tools for their identification?

E. Autret-Leca^{a,*,b}

^a Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

^b Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais de Tours, 37032, Tours, France

Disponible sur Internet le 7 juillet 2010

Résumé

Lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, le médecin doit connaître son degré d'innovation, c'est-à-dire sa « quantité d'effet » dans l'absolu et sa performance par rapport à ses alternatives, pour décider de l'intégrer ou non dans la stratégie thérapeutique. Le degré d'innovation d'un nouveau médicament, indépendant de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), est établi par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS). L'éventuel progrès est quantifié par le niveau d'Amélioration du service médical rendu (ASMR) par le médicament. Ces avis (et « synthèses d'avis » sous forme d'une page recto-verso dont la présentation est beaucoup plus attractive) sont disponibles sur le site de la HAS (<http://www.has-sante.fr/>). Entre 2006 et 2008, aucun médicament destiné aux enfants n'a obtenu une ASMR I (progrès thérapeutique majeur), dix ont eu une ASMR II, 11 une ASMR III, 12 une ASMR IV et pour 38 médicaments, aucun progrès thérapeutique n'a été retenu. La nécessité de maîtriser les « données actuelles de la science » et de respecter les référentiels en vigueur constitue l'une des bases de la décision thérapeutique fondée sur des preuves. Les avis de la Commission de transparence de la HAS font partie de ces référentiels.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

When a new drug is labelled, before deciding its integration in the therapeutic strategy, the doctor has to know the degree of innovation of the drug, i.e. its actual benefit and the improvement of actual benefit, also called added value over other available drugs. For each new medicine in France, after drug approval by the French Drug Agency, the French National Authority for Health thought its "Commission de transparence" (Transparency Commission) issues an opinion about the degree of innovation of the drug, which is independent of the marketing authorization. The added value over other available drugs is quantified by five levels of improvement: level I, major progress to level V, no progress. The complete opinion of the Transparency Commission and its synthesis (one page) is online <http://www.has-sante.fr/>. Between 2006 and 2008, no paediatric drug has obtained a level I of improvement (major progress), ten have obtained a level II (significant progress), 11 a level III (moderate progress), 12 a level IV (minor progress) and for 38 drugs, no progress has been retained. The need to

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr.

know and to follow therapeutic recommendations is the evidence based medicine. The opinions of the Transparency Commission are one of those recommendations.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Mots clés : Médicament ; Degré d'innovation ; Quantité d'effet ; Stratégie thérapeutique ; Commission de transparence ; Haute Autorité de santé ; Service médical rendu ; Amélioration du service médical rendu ; Référentiel

Le médecin a une obligation de moyens et en matière de thérapeutique, cela revient à une obligation de prescrire le meilleur médicament pour la pathologie de chaque patient. La nécessité de maîtriser les « données actuelles de la science » et de respecter les référentiels en vigueur constitue l'une des bases de la décision thérapeutique fondée sur des preuves.

Autrement dit, lorsqu'un nouveau médicament arrive sur le marché, le médecin doit, d'une part, identifier son degré d'innovation et, d'autre part, l'intégrer ou non dans la stratégie thérapeutique concernée.

Dans un premier temps, nous envisagerons les outils qui permettent d'apprécier le degré d'innovation d'un nouveau médicament. Dans un second temps, nous envisagerons comment respecter les référentiels en vigueur, bases de la décision thérapeutique fondée sur des preuves. L'ensemble de ces documents doit être aisément accessible pour être lu par les prescripteurs.

1. DEGRÉ D'INNOVATION D'UN NOUVEAU MÉDICAMENT

L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) mais elle est le plus souvent européenne. Le dossier d'AMM est donc discuté à l'Agence européenne du médicament (EMA) et cette discussion, qui représente la synthèse des données sur le médicament, est disponible (en anglais) sur le site de l'EMA (<http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>), ce qui permet à celui qui en a le temps de prendre connaissance des rubriques qui l'intéressent (préclinique, efficacité, tolérance, conclusions, etc.). L'obtention d'AMM est un moment clé pour le fabricant du médicament puisqu'elle permet sa promotion par les différents relais agissant auprès des prescripteurs (conférences, congrès, formation médicale continue, visites médicales, etc.). Si l'AMM est fondamentale pour le fabricant, elle ne l'est pas toujours en termes d'intérêt thérapeutique ou encore d'innovation. Pour le comprendre, il faut connaître les performances exigées pour qu'un médicament obtienne l'AMM. L'AMM est délivrée si le médicament a une relation efficacité-tolérance acceptable au regard de la pathologie visée. En revanche, point n'est besoin qu'il soit supérieur aux médicaments déjà disponibles. De façon très schématique, cela signifie en termes d'efficacité que celle du médicament est supérieure à celle du placebo et non inférieure à celle du médicament de référence (s'il en existe), et en termes de tolérance que les études de sécurité précliniques et cliniques n'ont pas mis en évidence de problème majeur. Autrement dit, l'AMM est une notion en tout ou rien (obtenue ou non

obtenue) mais qui ne donne pas d'information sur la quantité d'effet du médicament ni sur son éventuel degré d'innovation par rapport à ses alternatives. Un médicament peut avoir l'AMM et être une innovation majeure, tandis qu'un autre médicament aura aussi l'AMM sans être innovant. Or pour intégrer dans sa panoplie thérapeutique un nouveau médicament qui a obtenu l'AMM, le médecin a besoin de connaître son degré d'innovation réel, c'est-à-dire sa quantité d'effet et sa performance par rapport à ses alternatives, ce d'autant que la tolérance d'un nouveau médicament est moins bien connue que celle des médicaments plus anciens. La « quantité d'effet » du médicament est fondamentale. Ainsi, être supérieur au placebo pour réduire les infections pulmonaires virales est important mais l'importance en valeur absolue de cette réduction l'est tout autant. La fréquence de ces infections qui serait de 40 % avec un médicament et de 20 % avec le placebo est cliniquement plus pertinente qu'une réduction de 4 à 2 %, même si dans les deux cas la réduction relative est de 50 % et statistiquement significative. La quantité d'effet dans l'absolu et par rapport à ses alternatives est établie par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS). En effet, la HAS a pour missions inscrites dans la loi, d'améliorer la qualité du système de santé et de promouvoir l'accès de tous à des soins de qualité [1]. Une instance de la HAS, la Commission de transparence, est chargée de reconnaître et de valoriser le progrès thérapeutique et d'en permettre l'accès dans les meilleurs délais. La HAS, via sa Commission de transparence, établit, à l'occasion des demandes d'inscription des nouveaux médicaments (ou une extension d'indication) à la Sécurité sociale et aux collectivités, le degré d'innovation médicament, c'est-à-dire le progrès thérapeutique apporté par référence aux médicaments déjà disponibles. Ce progrès est quantifié par le niveau d'Amélioration du service médical rendu (ASMR), indépendamment du surcoût que le nouveau médicament est susceptible d'engendrer. Au-delà de l'importance, pour le prescripteur et pour le patient, de la connaissance du degré d'innovation, le Code de la Sécurité sociale stipule que pour qu'un nouveau médicament soit inscrit sur la liste des médicaments remboursables, il faut, soit qu'il apporte un progrès par rapport à l'existant, soit qu'il induise des économies pour l'assurance maladie [2].

La Commission de la transparence est composée de 20 membres nommés (dont 19 médecins cliniciens en majorité et un pharmacien) ayant voix délibérative, nommés pour trois ans. Huit autres membres « de droit » n'ont qu'une voix consultative (Direction de la sécurité sociale [DSS], Direction générale de la santé [DGS], Direction de l'hospitalisation [DHOS], Afssaps, Les entreprises du médicament [LEEM], Caisses d'assurance maladie). La Commission s'entoure également de l'avis de plusieurs experts de la pathologie cible

du médicament, dont elle s'assure, auparavant, qu'ils n'ont pas des conflits d'intérêts susceptibles d'influencer leur jugement.

Les avis de la Commission de transparence, basés sur une évaluation scientifique, sont un outil majeur pour le prescripteur puisqu'ils comportent les éléments dont il a besoin : médicaments comparables, analyse des données disponibles, service médical rendu (SMR), ASMR, place dans la stratégie thérapeutique et population cible du médicament. Ils sont disponibles sur le site de la HAS (<http://www.has-sante.fr/>) et la visite médicale doit les distribuer à chaque présentation du médicament (article R 5047-3, Code de la Santé publique 1987). Force est pourtant de constater que les avis de la Commission de transparence sont peu connus, peu consultés et mis en avant par la visite médicale seulement s'ils sont favorables au médicament. La densité et la longueur de ces avis complets ont conduit à les transformer en un outil plus adapté aux prescripteurs sous forme de « synthèse d'avis » dont la longueur ne dépasse pas une page recto-verso, dont la présentation est beaucoup plus attractive et disponible sur le site : <http://www.has-sante.fr/> rubrique « Professionnels de santé » puis « Actes-Produits de santé », puis « Synthèses d'avis ». Depuis 2009, 125 synthèses d'avis ont été mises en ligne et cette liste suit désormais de près la publication des avis complets.

Le SMR prend en compte le niveau d'efficacité, le rapport bénéfique/risque du médicament, l'existence d'alternatives, la nature et la gravité de la pathologie visée, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament et enfin, l'intérêt pour la santé publique (ISP) du médicament. Le SMR, selon qu'il est estimé « important », « modéré/faible » ou « insuffisant », décide du niveau de remboursement par la Sécurité sociale de 65, 35 et 0 %, respectivement. À titre d'exemple, en 2006, sur 456 médicaments vus en première inscription au remboursement de la Sécurité sociale, 86 % ont eu un SMR jugé « important », 9 % un SMR « modéré/faible » et 3 % un SMR « insuffisant » [3]. De même, en 2007, sur 287 médicaments vus en première inscription au remboursement de la Sécurité sociale, 83 % ont un SMR jugé « important », 16 % un SMR « modéré/faible » et 1 % un SMR « insuffisant » [4]. Enfin, en 2008, sur 267 médicaments vus en première inscription ou extension d'indication, 83 % avaient un SMR jugé « important » [5].

L'ASMR n'est estimée que si le médicament a un SMR différent de « insuffisant ». Elle traduit ce que le médicament apporte en termes de « quantité d'effet » par rapport à ses alternatives. À ce stade, on ne s'intéresse plus au fait de savoir si le médicament est ou non efficace, mais de combien il est efficace, ce qui est malheureusement une notion qui n'est pas couramment utilisée dans la décision thérapeutique. Ainsi, un médicament peut baisser la mortalité (de 12 à 9 %) de façon statistiquement significative mais sa quantité d'effet être modeste (3 %) et du même ordre que celle de ses comparateurs. Cinq niveaux d'ASMR sont possibles [6] :

- niveau I « progrès thérapeutique majeur (ex. : réduction notable de la mortalité absolue) » ;
- niveau II « progrès thérapeutique important (ex. : modification du cours d'une maladie sévère ou handicapante) » ;
- niveau III « progrès thérapeutique modeste » ;
- niveau IV « progrès thérapeutique mineur » ;

- niveau V « absence de progrès thérapeutique ».

Ainsi, un médicament peut avoir un SMR « important » puisque le SMR est une évaluation « absolue » des performances d'un médicament et une absence d'ASMR s'il n'a pas démontré d'avantage en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport à ses alternatives puisque l'ASMR est une évaluation « relative ». Enfin, la commission peut attribuer à une spécialité un « partage d'ASMR » avec une autre spécialité pour laquelle elle a rendu un avis datant de moins de trois ans dans la même indication et lorsque la concomitance des développements cliniques n'a pas permis de comparaison directe. L'ASMR est établie par rapport, soit à un médicament de référence, soit dans la prise en charge habituelle de la maladie dans lequel le médicament est indiqué. Le plus souvent, il est également précisé en quoi consiste l'amélioration (tolérance, efficacité), lorsque l'ASMR est inférieure à V. La commission considère qu'un nouveau mécanisme d'action n'est pas en soi un progrès thérapeutique s'il n'a pas démontré qu'il apportait un bénéfice en clinique, qu'une nouvelle forme galénique (ou une commodité d'emploi) susceptible de favoriser une meilleure observance n'est pas un progrès tant que n'a pas été démontré cette meilleure observance [6]. Bien évidemment, l'appréciation d'un progrès est fonction de la gravité de la maladie et/ou de son caractère orphelin, parmi lesquels un progrès même minime sera plus valorisé.

L'avis de la Commission de la transparence étant demandé par le fabricant très vite après l'AMM, le dossier soumis à la commission est proche de celui soumis pour la demande d'AMM. On ne dispose donc pas toujours d'une comparaison directe avec le(s) comparateur(s) mais plus souvent de comparaison avec le placebo. L'évaluation de l'ASMR repose alors sur une comparaison indirecte avec les alternatives dont la fiabilité est moindre. En effet, même si les patients inclus et les critères d'évaluation étaient proches, la comparaison de médicaments évalués indépendamment l'un de l'autre prête toujours à discussion. À plus forte raison, si les critères d'inclusion ont été différents ou si la gravité n'était pas semblable ou encore si le niveau de preuve de ces essais versus placebo était différent. Ces éléments joints au peu de données concernant les effets indésirables graves identifiables avant la mise sur le marché expliquent que l'amélioration du SMR est « attendue » plutôt que « rendue » ou encore que l'ASMR est une sorte de pari qui sera ou ne sera pas tenu. C'est d'autant plus le cas que le médicament évalué est destiné à un domaine thérapeutique mal couvert et dans lequel le progrès est attendu avec impatience et faveur par les médecins et les patients. Ainsi, il a été montré que les alertes de pharmacovigilance postcommercialisation étaient plus fréquentes pour les médicaments ayant obtenu une ASMR de niveau I à III que pour ceux dont l'ASMR est de IV à V [7]. Au cours des trois années, la répartition des niveaux d'ASMR est assez stable, les ASMR I ayant été attribuées essentiellement à des médicaments orphelins ou à des produits issus des biotechnologies (tableau I) [3–5].

Outre la détermination du SMR et de l'ASMR, la Commission de transparence précise les modalités prévisibles d'utilisation du médicament et estime le nombre de patients les

Tableau I

Médicaments vus en première inscription ou extension d'indication entre 2006 et 2008.

	Total	ASMR I (%)	ASMR II (%)	ASMR III (%)	ASMR IV (%)	ASMR V (%)
2006	417	< 1	2,3	3,3	2,8	91
2007	309	< 0,6	4,2	6,5	5,2	83,5
2008	267	< 0,8	1,9	1,1	6,7	89,5

ASMR : Amélioration du service médical rendu.

plus susceptibles de bénéficier du médicament, population cible souvent plus restreinte que celle de l'indication de l'AMM. Elle précise également la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et est habilitée à demander les études, dites de « post-inscription », nécessaires à la réévaluation cinq ans plus tard où l'on ne devrait plus être dans une situation de pari. Elles visent à s'assurer de la réalité du progrès dans la vie « normale », tenant compte de l'évolution du contexte, du traitement de patients éloignés de ceux très sélectionnés des essais et bien sûr de l'arrivée éventuelle de nouveaux produits.

Par ailleurs, la HAS rédige des fiches sur le bon usage des médicaments (Procoralan[®], Acomplia[®], Januvia[®], Lyrica[®], Gardasil[®], Alzheimer, Sartan/IEC, etc.), des stratégies thérapeutiques et réévalue de classes (veinotoniques, vasodilatateurs cérébraux, IPP...).

I.1. Degré d'innovation des médicaments destinés aux enfants

Nous avons analysé les avis émis par la Commission de transparence entre janvier 2006 et décembre 2008 sur les médicaments ayant obtenu une AMM en pédiatrie en séparant les nouveaux médicaments et les extensions d'indication (nouvelle indication ou indication adulte étendue aux enfants). En effet, un nouvel SMR et une nouvelle ASMR sont établis si le médicament a une nouvelle indication. Aucun médicament destiné aux enfants n'a obtenu une ASMR I (progrès thérapeutique majeur) entre 2006 et 2008. Les médicaments ayant obtenu des ASMR entre 2 et 4 sont résumés dans les *tableaux II–IV*. Une ASMR V (progrès thérapeutique absent) a été attribuée à 38 médicaments destinés aux enfants. Il s'agit de

Tableau IIMédicaments ayant obtenu une ASMR II en pédiatrie (progrès thérapeutique important) en 2006, 2007 et 2008 ($n = 10$).

Nouveaux médicaments	
Succicaptal [®] (succimer)	Intoxications par le plomb et le mercure
Myozyme [®] (alpha alglucosidase)	Maladie de Pompe
Élaprase [®] (idursulfase)	Mucopolysaccharidose de type II
Orfadin [®] 2 mg (nitisinone)	Tyrosinémie héréditaire de type I
Évoltra [®] (clofarabine)	Leucémie aiguë lymphoblastique
Atriance [®] perfusion (nélarabine)	Leucémie aiguë lymphoblastique (partage l'ASMR d'Évoltra [®])
Extensions d'indication (nouvelle indication ou indication adulte étendue aux enfants)	
Curosurf [®] (surfactant)	Prématurés à risque de détresse respiratoire
Méthotrexate Bellon (méthotrexate)	Arthrite juvénile idiopathique sévère
Busilvex [®] (busulfan)	Conditionnement à la greffe de cellules souches
Triflucan [®] (fluconazole)	Candidoses

ASMR : Amélioration du service médical rendu.

Tableau IIIMédicaments ayant obtenu une ASMR III en pédiatrie (progrès thérapeutique modéré) en 2006, 2007 et 2008 ($n = 12$).

Nouveaux médicaments	
Naglazyme [®] (galsulfase)	Mucopolysaccharidose type VI
Gardasil [®] (vaccin Papillomavirus humain types 6, 11, 16, 18)	Prévention dysplasies du col de l'utérus, cancers du col, dysplasies de haut grade de la vulve, verrues génitales externes dus aux papillomavirus humains du vaccin
Diacomit [®] (stiripentol)	Convulsions généralisées de l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, insuffisamment contrôlés par l'association VPA/clobazam
Cystadane [®] (bétaine anhydre)	Homocystinurie
Increles [®] (mécasermine)	Retard de croissance avec déficit en IGF-I
Extensions d'indication (nouvelle indication ou indication adulte étendue aux enfants)	
Kepra [®] (lévétiracétam)	Crises myocloniques de l'adolescent > 12 ans et épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire
Hexatrione [®] (hexacétonide triamcinolone) 2 %, intra-articulaire	Arthrite juvénile
Actosolv urokinase [®] (urokinase)	Restauration de la perméabilité des cathéters veineux
Prograf [®] (tacrolimus)	Prévention du rejet après transplantation cardiaque
Zophren [®] (ondansétron)	Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires et induits par la chimiothérapie cytotoxique
Introna [®] et Viraféron [®] (interféron $\alpha 2b$)/Rebetol [®] (ribavirine)	Hépatite C chronique

VPA : acide valproïque.

Tableau IVMédicaments ayant obtenu une ASMR IV en pédiatrie (progrès thérapeutique modeste) en 2006, 2007 et 2008 ($n = 11$).

Nouveaux médicaments	
Bactroban [®] (mupirocine) 2 %, pommade nasale	Éradication du portage nasal de <i>S. aureus</i> dans les staphylococcies cutanées récidivantes
Xolair [®] (omalizumab)	Asthme allergique sévère mal contrôlé
Siklos [®] (hydroxycarbamide)	Prévention des crises vaso-occlusives de la drépanocytose chez l'enfant > 2 ans
Extensions d'indication (nouvelle indication ou indication adulte étendue aux enfants)	
Vfend [®] (voriconazole)	Candidémies des patients non neutropéniques
Singulair [®] (montélucast)	Asthme persistant léger
Keppra [®] (lévétiracétam)	Épilepsie généralisée
Telzir [®] (fosamprénavir)	VIH-1
Naropéine [®] (ropivacaine)	Douleur aiguë per- et postopératoire par bloc péridural caudal et par perfusion péridurale continue
Umatrope [®] (somatotropine)	Retard de croissance avec déficit du gène <i>SHOX</i>
Méronem [®] (méro-pénème)	Infections bronchopulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose
Riamet [®] (artéméther/luméfántrine)	Accès palustre non compliqué à <i>Plasmodium falciparum</i> > 5 kg

S. aureus : *Staphylococcus aureus*.

nouveaux médicaments (Kivexa[®], Beclospin[®], Fer AP-HP[®], Metoject[®], NP2 Enfants AP-HP[®], Ticovac[®], Advate[®], Aeries[®], NP100 Prématurés AP-HP[®], Oliclinomel[®], Solu-vit[®], Sandoglobuline[®], Xyzall[®], Isofundine[®], Minirinmelt[®], Omnitrope[®], Azyter[®], Cervarix[®], Rapydan[®], Baseal[®], Privigen[®], Wystamm[®]) et d'extensions d'indication (Movicol[®], Dimétane[®] sans sucre, Tamiflu[®], Endobuline[®], Saizen[®], Dysport[®], Helikit[®], Atarax[®], Umatrope[®], Relenza[®], Granudoxy Gé[®], Droleptan[®], Naropéine[®], Apidra[®], Aranesp[®], Octafix[®], Zerit[®]).

2. LES RÉFÉRENTIELS EN VIGUEUR, BASES DE LA DÉCISION THÉRAPEUTIQUE FONDÉE SUR DES PREUVES

L'expérience et le sens clinique, plus que jamais nécessaires, ne suffisent plus à fonder une décision thérapeutique « sur des preuves ». Le médecin est confronté à un afflux d'informations sur les médicaments qu'il doit savoir analyser avec objectivité, c'est-à-dire en connaissant leur source, donc leur niveau d'indépendance. Les informations émanant des autorités de santé seraient probablement « opposables » si le médecin était contraint à justifier son choix thérapeutique. Pour faire face à une situation médicale exigeant une réponse immédiate, être certain de maîtriser les recommandations scientifiques rédigées par les diverses agences et structures de santé (HAS, Afssaps), les conférences d'experts ou les sociétés savantes, le prescripteur peut prendre le temps de les lire et de repérer dans ces documents souvent longs l'information vraiment utile à la pratique. Cette « mission presque impossible », sauf à ne plus faire que cela au dépens du soin des malades, est facilitée par plusieurs outils qui synthétisent les recommandations officielles. Parmi eux, l'ouvrage (écrit et électronique) « Recommandations et pratiques » des éditions Vidal [8] offre, pour 150 situations médicales, et selon le même plan centré autour d'un arbre décisionnel, les références validées françaises et internationales, les traitements médicamenteux et non médicamenteux recommandés en les séparant bien de ceux qui ne le sont pas

(même s'ils ont l'AMM). Est indiqué également le niveau de preuve de ce qui est recommandé : ce qui est établi avec un bon niveau de preuve [grade A], ce qui est vraisemblable [grade B] ou possible [grade C] et ce que les experts proposent faute de preuve [accord Pro]. Cet ouvrage, étant également sur internet, il est actualisé en fonction des nouveaux textes émanant des autorités de santé, des sociétés savantes et en fonction, bien évidemment, des nouveaux médicaments et des retraits du marché. De plus, il donne à tout internaute une ouverture aisée et directe sur la recherche des recommandations thérapeutiques nationales et internationales et aux résumés des caractéristiques du produit (RCP) complets des médicaments.

3. CONCLUSION

Le degré d'innovation d'un nouveau médicament, c'est-à-dire sa « quantité d'effet » dans l'absolu et sa performance par rapport à ses alternatives, n'est pas lié à l'attribution de l'AMM. Or il est indispensable à connaître pour le médecin qui doit décider d'intégrer ou non ce nouveau médicament dans la stratégie thérapeutique. Le degré d'innovation d'un nouveau médicament, établi par la Commission de transparence sous la forme de « l'Amélioration du service médical rendu », est disponible dans les avis complets (ou les synthèses d'avis) de la HAS.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun.

RÉFÉRENCES

- [1] Bouvenot G. Regard de la Haute Autorité de santé sur les avancées thérapeutiques médicamenteuses en 2005 et 2006. *Therapie* 2007;62(5):387–91.
- [2] Les Codes. Code de la sécurité sociale. Art. L.161-37 ; 161-46. Art. R. 163-2 ; 163-5. URL: <http://www.legifrance.gouv.fr/>.
- [3] Rapport annuel d'activité de la Haute Autorité de santé 2006. URL: <http://www.has-sante.fr/>.

- [4] Rapport annuel d'activité de la Haute Autorité de santé 2007. URL: <http://www.has-sante.fr/>.
- [5] Rapport annuel d'activité de la Haute Autorité de santé 2008. À paraître. URL: <http://www.has-sante.fr/>.
- [6] Commission de la transparence. Règlement intérieur de la commission de transparence. URL: <http://www.has-sante.fr/>.
- [7] Tavassoli N, Montastruc JL. Is there any relationship between actual benefit and added value of drugs and pharmacovigilance alerts? Br J Clin Pharmacol 2009. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03403.x.
- [8] Caulin C. Les chemins de la liberté. In: Recommandations et pratiques. 125 stratégies thérapeutiques 2^e édition, Vidal; 2007.