



Open Archive Toulouse Archive Ouverte

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/21192>

To cite this version:

Lagarde, Raphaël. *Le Service Médical Rendu (SMR) : applicabilité aux médicaments vétérinaires et proposition d'un SMR vétérinaire*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2018, 151 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

LE SERVICE MEDICAL RENDU (SMR) : ETUDE DE SON APPLICABILITE AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES ET PROPOSITION D'UN SMR VETERINAIRE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

LAGARDE, Raphaël
Né, le 24/12/1992 à BORDEAUX (33)

Directeur de thèse : M. Didier RABOISSON

JURY

PRESIDENT :

M. Laurent MOLINIER

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :

M. Didier RABOISSON

M. Alain BOUSQUET-MELOU

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :

M. Guillaume LHERMIE

Chercheur Associé à l'Université de Cornell

Ministère de l'Agriculture de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directrice : Madame Isabelle CHMITELIN

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. AUTEFAGE André, *Pathologie chirurgicale*
- Mme CLAUW Martine, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. CONCORDET Didier, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. DELVERDIER Maxence, *Anatomie Pathologique*
- M. ENJALBERT Francis, *Alimentation*
- M. FRANC Michel, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. PETIT Claude, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. SCHELCHER François, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

- M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*
- M. BERTHELOT Xavier, *Pathologie de la Reproduction*
- M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, *Pathologie de la Reproduction*
- M. DUCOS Alain, *Zootéchnie*
- M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie des ruminants*
- Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme HAGEN-PICARD, Nicole, *Pathologie de la reproduction*
- M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. LEFEBVRE Hervé, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*
- M. SANS Pierre, *Productions animales*
- Mme TRUMEL Catherine, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

- M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*
- Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. GUERRE Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. GUERIN Jean-Luc, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme LACROUX Caroline, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, *Anatomie pathologique*
- M. MAILLARD Renaud, *Pathologie des Ruminants*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mme **BOHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction (en disponibilité)*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales réglementées*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
Mme **COSTES Laura**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*



Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent Molinier

Professeur des Universités, Université de Toulouse,
Praticien hospitalier au sein du Département d'Information Médicale au CHU de Toulouse,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Qu'il reçoive ici l'expression de mes hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Didier Raboisson

Maitre de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Productions animales, économie,
Pour la confiance qu'il m'a accordé dans la réalisation de ce travail,
Pour son aide précieuse au cours des différentes étapes,
Qu'il trouve ici l'expression de mon respect le plus profond.

A Monsieur le Professeur Alain Bousquet-Melou

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Pharmacologie-Thérapeutique,
Qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse,
Qu'il trouve ici l'expression de mon respect le plus profond.

A Monsieur le Docteur Guillaume Lhermie,

Chercheur associé à l'Université de Cornell,
Collège de Médecine Vétérinaire
Pour la confiance qu'il m'a accordé dans la réalisation de ce travail,
Pour sa disponibilité à chaque instant, pour son soutien permanent et sa sincère gentillesse,
Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

Table des matières

TABLE DES ABREVIATIONS	9
TABLE DES ANNEXES	10
TABLE DES FIGURES	11
TABLE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	13
PARTIE I : L’EVALUATION DES MEDICAMENTS	17
1. L’EVALUATION DES MEDICAMENTS EN MEDECINE HUMAINE.....	19
1.1. Le circuit d’évaluation du SMR et de l’ASMR.....	20
1.2. Déroulement de l’examen de la demande d’inscription sur la liste des spécialités remboursables d’un médicament par la Commission de la Transparence	22
1.2.1. Première étape : détermination des informations principales sur le médicament, nécessaires pour la détermination du SMR et de l’ASMR	22
1.2.1.1. Caractéristiques du médicament.....	24
1.2.1.2. Besoin thérapeutique (ou médical).....	24
1.2.1.3. Comparateurs cliniques pertinents	25
1.2.1.4. Analyse des données disponibles	26
1.2.1.5. Place dans la stratégie thérapeutique	28
1.2.2. Détermination du Service Médical Rendu (SMR).....	29
1.2.2.1. Critère 1 : rapport efficacité-effets indésirables	29
1.2.2.2. Critère 2 : place dans la stratégie thérapeutique	30
1.2.2.3. Critère 3 : gravité de l’affection	30
1.2.2.4. Critère 4 : nature du traitement.....	31
1.2.2.5. Critère 5 : Intérêt en terme de santé publique.....	31
1.2.3. Détermination de l’Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).....	35
1.3. Le SMR et l’ASMR en question : potentielles évolutions des critères d’évaluation en santé humaine.....	41
1.4. Le Service Médical Rendu à l’international.....	44
2. L’EVALUATION DES MEDICAMENTS EN MEDECINE VETERINAIRE	49
2.1. Le service médical rendu en médecine vétérinaire : état des lieux	50
2.2. A l’international.....	51
PARTIE 2 : LA METHODE D’EVALUATION DU SMR ET DE L’ASMR HUMAINE APPLIQUEE AUX MEDICAMENTS VETERINAIRES	53
1. EXEMPLES DE LA METHODE D’EVALUATION HUMAINE APPLIQUEE A DES MEDICAMENTS VETERINAIRES	55
1.1. Méthodologie	55
1.2. Exemple de la méthode d’évaluation humaine appliquée à un antibiotique vétérinaire : l’Excenel (ND) (annexe 3).....	57
1.3. Exemple de la méthode d’évaluation humaine appliquée à un antiparasitaire vétérinaire : le Bravecto (ND) (annexe 4).....	60
1.4. Exemple d’application de la méthode humaine à vaccin vétérinaire : le Nobivac L4 (ND) (annexe 5).....	63
1.5. Exemple d’application de la méthode humaine à un vaccin vétérinaire : le Bovilis BVD (ND) (annexe 6) ..	66
2. DISCUSSION	69
2.1. Rationnel du choix des exemples de médicaments étudiés	69
2.2. Discussion et limites de la transposition du SMR et de l’ASMR en médecine vétérinaire	71
2.2.1. Modalités d’attribution des valeurs du SMR et d’ASMR	71
2.2.2. Critères manquants, incomplets ou inadaptés	71

PARTIE 3 : UNE METHODE D'EVALUATION ADAPTEE AUX SPECIALITES VETERINAIRES : PROPOSITION DE SMRVET (SERVICE MEDICAL RENDU VETERINAIRE)	75
1. DETERMINATION DU SMR _{VET} : CADRE CONCEPTUEL.....	77
1.1. Critères d'évaluation du SMR utilisés dans le cadre du SMR _{vet}	77
1.2. Nouveaux critères	82
1.3. Critères d'évaluation du SMR non utilisés dans l'évaluation du SMR _{vet}	83
1.4. Hiérarchisation et pondération des critères	84
1.5. Déroulé de l'évaluation	86
2. LIMITES DE L'EVALUATION DU SMR _{VET}	89
2.1. Objectivation de l'évaluation.....	89
2.2. Pertinence des comparateurs cliniques.....	89
2.3. Application.....	90
3. UTILISATION PRATIQUE DU SMR _{VET}	91
3.1. Place du SMR _{vet} dans le circuit d'évaluation du médicament.....	91
3.2. Applications	91
3.2.1. Régulation de la vente des médicaments selon leur évaluation.....	92
3.2.2. Mise en place de fiches de bon usage	92
3.2.3. Dispositif au sein du système d'assurance	93
3.2.4. Mise en place de bonus/malus	93
3.2.5. Mise en place d'un dispositif marketing	94
CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	99
ANNEXES	103

Table des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANMV	Agence Nationale du Médicament Vétérinaire
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CNMV	Commission Nationale des Médicaments Vétérinaires
CT	Commission de la Transparence
CVMP	Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Reports
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	US Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
ITR	Index Thérapeutique Relatif
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
OMS	Organisation Mondiale de la santé
SMR	Service Médical Rendu
SMR_{vet}	Service Médical Rendu Vétérinaire
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Table des annexes

Annexe 1 : Exemple d'avis réalisé par la CT, le Cinqaero	103
Annexe 2 : Exemple de rapport réalisé par l'EMA : l'EPAR de l'Apoquel	118
Annexe 3 : exemple de calcul de SMR appliqué à un antibiotique vétérinaire : l'Excenel (ND)	121
Annexe 4 : exemple de calcul de SMR appliqué à un antiparasitaire vétérinaire : le Bravecto (ND)	130
Annexe 5 : exemple de calcul de SMR appliqué à un vaccin vétérinaire : le Nobivac L4(ND)	138
Annexe 6 : exemple de calcul de SMR appliqué à un vaccin vétérinaire : le Bovilis BVD (ND)	145

Table des figures

Figure 1 : Schéma récapitulatif du circuit d'évaluation des médicaments.....	20
Figure 2 : Schéma récapitulatif des étapes d'obtention du SMR et des liens entre elles	23
Figure 3 : Répartition des SMR de 2010 à 2014	34
Figure 4 : Répartition des ASMR de 2010 à 2014	39
Figure 5 : De l'évaluation à la décision sur le remboursement et le prix.....	40
Figure 6 : Logigramme de l'ITR proposé par la HAS	44
Figure 7 : Répartition du chiffre d'affaire par classe thérapeutique des médicaments vétérinaires	69
Figure 8 : Les différentes possibilités émanant de l'évaluation de la recevabilité de l'étude..	87
Figure 9 : Proposition d'évaluation du SMR en médecin vétérinaire : le SMR _{vet}	88

Table des tableaux

Tableau 1 : Résumé des différentes situations ayant lieu lors du circuit d'évaluation d'un médicament	21
Tableau 2 : Répartition des SMR de 2010 à 2014.....	34
Tableau 3 : les différents niveaux d'ASMR	36
Tableau 4 : Répartition des ASMR de 2010 à 2014.....	39
Tableau 5 : Les différents mode d'évaluation des médicaments dans cinq pays européens....	46
Tableau 6 : les critères et leurs sous critères entrant dans l'évaluation du SMR _{vet} , et leur poids décisionnel dans les deux objectifs	85

Introduction

Le concept d'une seule médecine a été développée pour la première fois au milieu des années 1800 par Rudolf Virchow, qui disait : « entre la médecine humaine et la médecine animale il n'y a pas de ligne de démarcation. L'objet est différent mais l'expérience obtenue constitue la base de toute la médecine » (Zinsstag et al. 2011). Depuis, l'idée d'une approche commune a cheminé jusqu'en 2007, où, le concept « One Health » a été adopté par la communauté internationale. Aujourd'hui, les organisations sanitaires mondiales telles que l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) et l'OIE (Organisation Mondiale de la Santé Animale), ont synthétisé avec ces deux mots (One Health) une notion connue depuis plus d'un siècle : « la santé humaine, la santé animale sont interdépendantes et liées à la santé des écosystèmes dans lesquels elles coexistent » (Bénié Bi Vroh and Seck 2016). Le projet One Health a pour but d'appréhender les risques pour la santé humaine, animale (animaux domestiques ou sauvages) et des écosystèmes dans une approche collaborative globale, afin d'améliorer la santé et le bien-être. La pertinence du concept s'est révélé à travers les différentes crises sanitaires qui ont impliqué la santé des animaux et l'équilibre des écosystèmes au cours des dernières années, à l'instar du virus Ebola ayant causé plus de 10 000 décès en Afrique de l'Ouest (OMS 2018), et qui prend sa source chez l'animal.

Une dégradation de l'état de santé humaine ou animale va mobiliser des réponses relativement similaires : la consultation du praticien (médecin ou vétérinaire) sera suivie de l'établissement d'un diagnostic puis de la mise en place d'une réponse adaptée, comprenant fréquemment le recours aux médicaments. Cette proximité observée sur le plan de la démarche thérapeutique se retrouve également au niveau des réglementations entourant la mise sur le marché des médicaments : en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (**ANSM**) en médecine humaine et l'Agence Nationale de Sécurité de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (**ANSES**) en médecine vétérinaire sont les deux entités qui décident de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments au niveau national. En Europe, c'est une même entité, l'European Medicines Agency (**EMA**¹) qui délivre cette autorisation. Par ailleurs, la délivrance de médicaments et de soins ne peut se faire que par

¹ L'EMA (European Medicines Agency) est une agence communautaire, créée en 1995, dont l'organisation s'inspire de l'équivalent Américain : la Food and Drug Administration. Elle évalue, coordonne et supervise le développement des nouveaux médicaments aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire dans l'Union européenne. Son autorité est exercée à travers les agences nationales tel que l'ANSM en France.

un professionnel de la santé agréé en médecine humaine et vétérinaire (Code de la santé publique 2018).

Pour autant, une différence majeure dans les systèmes de soins humains et animaux provient du fait que dans la plupart des pays développés, l'accès aux soins en santé humaine est au moins en partie financé par des dépenses publiques. Ces dépenses sont justifiées par des motivations de santé publique et d'équité. En France, en 2016, les dépenses publiques liées à la vente de médicaments remboursés étaient de 34 milliards d'euros (Drees 2017), ce qui représente environ 17 % de la Consommation de Soins et de Biens Médicaux (CSBM²). Malgré une forte hausse du volume de médicaments remboursés (+ 3,4 % en un an), la consommation, en valeur, recule de 0,7 % la même année, dû notamment à une diminution du prix des spécialités remboursées (-4,0 % en un an). Sur la même année, les médicaments non remboursés ont vu leur prix progresser. Cela met en évidence l'intérêt de la régulation du marché des médicaments remboursés, qui évite une inflation des dépenses de santé publique déjà très élevées.

L'évaluation du Service Médical Rendu (**SMR**) est une démarche existante en France, qui consiste à juger un médicament afin de décider s'il peut être inscrit sur la liste des médicaments remboursés et si oui, de déterminer son taux de remboursement. Ceci permet à l'état de réguler les dépenses publiques liées au marché du médicament. La détermination du SMR a lieu après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (**AMM**). Elle est réalisée par une instance de la Haute Autorité de Santé (**HAS**) : la Commission de la Transparence (**CT**). Cette évaluation, prenant en compte plusieurs critères, permet de conclure quant à la valeur absolue du médicament, puis par la suite de définir le taux de remboursement. Dans un second temps, si le médicament a été jugé apte à être inscrit sur la liste des spécialités remboursables, sa valeur relative est définie via l'Amélioration du Service Médical Rendu (**ASMR**). L'ASMR correspond à une comparaison de l'efficacité du médicament testé par rapport au médicament référence dans son indication. L'ASMR permet par la suite au Comité Economique des Produits de Santé (**CEPS**), un organisme interministériel, de proposer un prix pour le médicament, qui sera ensuite négocié avec le laboratoire. Ces deux critères (SMR et ASMR) permettent de juger si un médicament mérite d'être inscrit sur la liste des médicaments remboursables, et si oui à quel taux (SMR) et à quel prix (ASMR). Le SMR et l'ASMR

² La CSBM correspond à la valeur totale des biens et des services participant au traitement d'une perturbation de l'état de santé.

interviennent dans une démarche de réduction des dépenses de santé publique. C'est une des raisons majeures expliquant l'absence d'une telle évaluation en médecine vétérinaire, puisqu'il n'existe pas de système de remboursement public.

Pourquoi alors s'intéresser au SMR en médecine vétérinaire ? Dans un contexte de réduction d'usage des médicaments ayant des impacts potentiels sur la santé publique et/ou l'environnement, l'idée d'une évaluation supplémentaire à l'AMM, qui évaluerait l'efficacité des médicaments et leur rapport bénéfices/risques, permettrait une perspective plus large sur leurs utilisations. Pour les antibiotiques, par exemple, cela permettrait de limiter leur utilisation aux plus efficaces et à ceux avec un impact minimum sur la santé humaine (via la sélection de résistance). La notion de Service Médical Rendu en médecine vétérinaire a d'ailleurs été évoquée, sans réflexion supplémentaire, dans une mesure du plan Ecoantibio 1 (Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt 2012), afin justement de lutter contre l'usage d'antibiotiques pouvant à terme favoriser la sélection de résistances bactériennes. Les antibiotiques sont les médicaments les plus concernés par la démarche, mais d'autres usages de médicaments en santé animale peuvent avoir un impact sur la santé humaine ou l'environnement. Il est donc intéressant de ne pas se limiter seulement aux antibiotiques et de l'appliquer à diverses spécialités. Le transfert du concept de SMR en santé animale (c'est à dire la question de l'applicabilité du SMR aux médicaments vétérinaires) peut être envisagé sous différents angles. Premièrement, il convient de se demander si le SMR en lui même, c'est à dire le processus d'évaluation, peut être appliqué aux médicaments vétérinaires. Deuxièmement, il semble opportun de réfléchir à la place qu'aurait cette nouvelle évaluation dans le processus de commercialisation des médicaments vétérinaires. Ce deuxième point conduit à une approche plus globale du sujet, centrée sur les moyens d'impacter positivement la santé publique humaine via la santé animale. Le SMR pourrait être une réponse efficace à cette problématique.

Ainsi, l'objectif de ce travail sera de déterminer si et comment le Service Médical Rendu pourrait être appliqué aux médicaments vétérinaires.

Pour ce faire, dans un premier temps le processus d'évaluation des médicaments en médecine humaine et vétérinaire sera décrit en France et dans une moindre mesure à l'international. Les différentes étapes qui constituent le processus de la demande d'autorisation de mise sur le marché à sa commercialisation seront analysés.

Ensuite, le calcul du SMR tel qu'il existe en médecine humaine sera appliqué à trois classes de médicaments vétérinaires : antibiotiques, antiparasitaires et vaccins. Les intérêts et les limites de cette approche seront présentés.

Dans une troisième partie, un SMR vétérinaire (**SMR_{vet}**) approprié aux caractéristiques du médicament vétérinaire sera proposé. La place que pourrait avoir cette nouvelle évaluation dans le processus de commercialisation des médicaments sera questionnée.

Partie I : L'évaluation des médicaments

1. L'évaluation des médicaments en médecine humaine

En médecine humaine, l'évaluation des médicaments est constituée de trois étapes :

- L'AMM ;
- L'évaluation du SMR et de l'ASMR ;
- Le suivi post AMM avec la pharmacovigilance.

Durant le développement d'un médicament, le laboratoire effectue des tests précliniques et des essais cliniques et de développement industriel. Les informations fournies par ces essais vont intégrer le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché que dépose le laboratoire. L'AMM étant délivrée soit au niveau national, soit au niveau européen, les demandes sont examinées respectivement par l'ANSM ou par l'EMA (ANSM 2017). Ces agences évaluent alors le médicament selon des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité afin de déterminer si le rapport bénéfices/risques du produit est suffisante pour lui accorder l'AMM. Le médicament peut être alors commercialisé. Après l'attribution de l'AMM, le médicament reste sous surveillance lors de sa commercialisation : le rapport bénéfices/risques du produit est évalué tout au long de sa vie, afin de prendre en compte des effets indésirables déjà connus, ou bien nouvellement identifiés (pharmacovigilance). Entre ces deux étapes a lieu l'évaluation du SMR et de l'ASMR, ciblés dans la suite de cette étude. **Aussi le terme d'évaluation des médicaments utilisé dans la suite du document fera référence à l'évaluation du SMR et de l'ASMR. L'AMM et la pharmacovigilance sont hors de ce champ d'étude.**

Dans un premier temps, le circuit d'évaluation des médicaments sera présenté, en particulier les méthodes de détermination du SMR et de l'ASMR. Puis les critiques émises sur cette évaluation seront exposées. Enfin la représentativité du système français à l'international sera interrogée.

1.1. Le circuit d'évaluation du SMR et de l'ASMR

Le circuit d'évaluation des médicaments en médecine humaine est simple (figure 1).

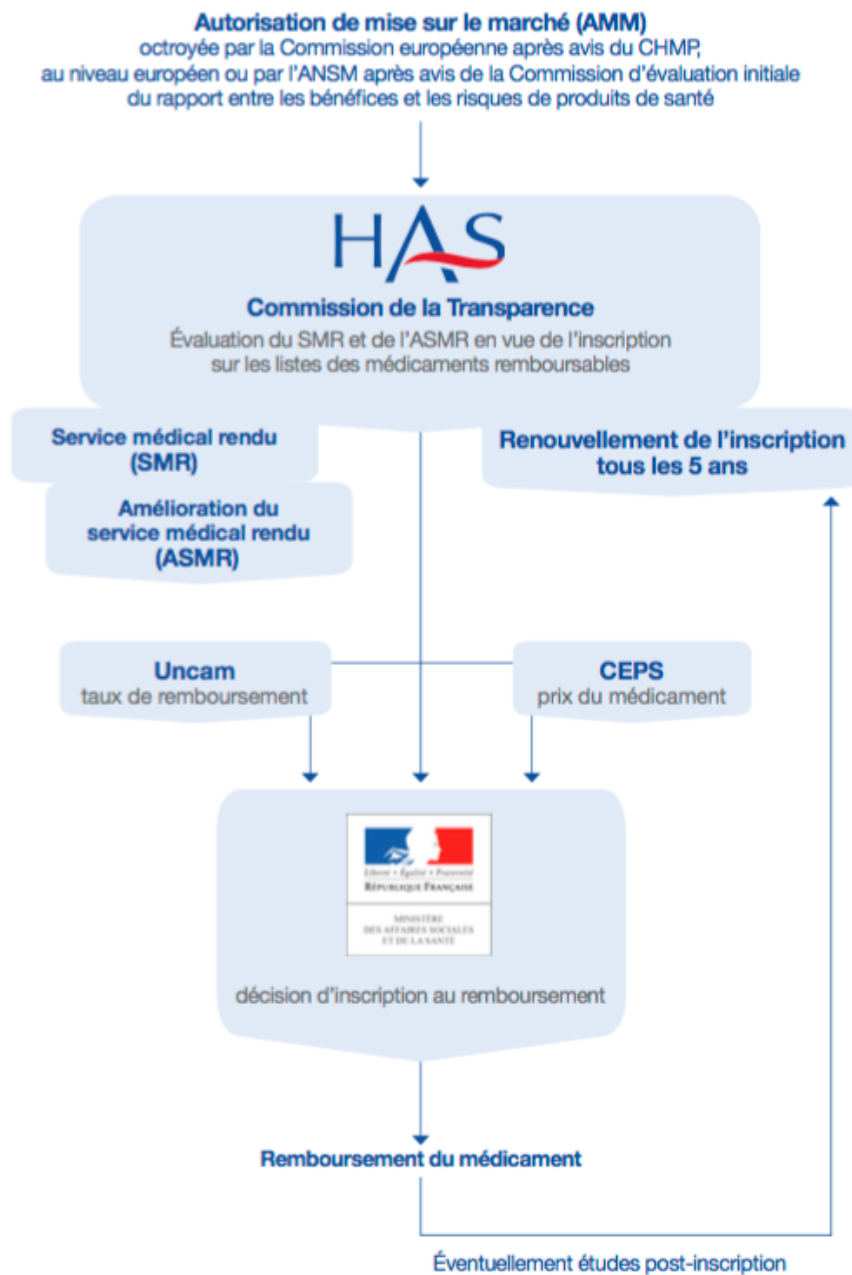


Figure 1 : Schéma récapitulatif du circuit d'évaluation des médicaments (HAS 2015)

Dans le système français un médicament ayant obtenu une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), qu'il soit nouveau ou déjà connu (dans le cadre d'une nouvelle indication),

est évalué par la Commission de la Transparence (CT)³ de la Haute Autorité de Santé (HAS)⁴ lorsque le laboratoire qui produit le médicament souhaite son inscription sur la liste des médicaments remboursables. La CT évalue le dossier déposé par la firme, qui porte sur chacune des indications mentionnées par l'AMM, et « souligne les indications thérapeutiques pour lesquelles la CT estime fonder l'inscription et donc le remboursement » (Le Jeune 2008). Le SMR et l'ASMR sont déterminés dans les avis donnés par la CT. Les résultats de ces avis sont les étapes préliminaires à la décision par le CEPS et par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) pour respectivement le prix du médicament et son taux de remboursement. Les laboratoires pharmaceutiques n'interviennent à aucun moment dans ces décisions, mais des négociations peuvent avoir lieu en cas de désaccord.

Médicaments		SMR	Remboursement	Prix
Nouveau médicament	Le laboratoire souhaite l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables	SMR suffisant	Oui Renouvellement tous les 5 ans	Régulé
		SMR insuffisant	Non	Non régulé
	Le laboratoire ne souhaite pas l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables	Pas d'évaluation du médicament	Non	Non régulé
Générique		Le même que celui du princeps	Le même que celui du princeps	Inférieur au princeps

Tableau 1 : Résumé des différentes situations ayant lieu lors du circuit d'évaluation d'un médicament

Quatre cas sont possibles selon les différentes modalités d'évaluation (Tableau 1). Dans un premier temps, lorsque le laboratoire souhaite l'inscription de sa nouvelle spécialité, le

³ La CT est une instance scientifique constituée de 28 experts ayant une voix délibérative (le président, 20 membres titulaires ainsi que 7 membres suppléants), tous scientifiques (médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie), et de 7 membres ayant une voix consultative (représentants de la direction de la Sécurité Sociale, de la Direction Générale de la Santé, de la direction générale de l'offre des soins, etc.), qui se réunissent tous les 15 jours afin d'évaluer les nouveaux médicaments sur le marché (HAS 2015), et de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments

⁴ La Haute Autorité de Santé, créée en août 2004, est une autorité publique indépendante contribuant à la régulation du système de santé par la qualité en évaluant les produits de santé, les pratiques professionnelles, l'organisation des soins ainsi que la santé publique (Haute Autorité de santé (HAS) n.d.). Elle élabore également les recommandations sur les stratégies de prise en charge.

médicament est évalué par la CT qui déterminera le SMR. Si le SMR est insuffisant, le médicament n'est pas remboursé et son prix n'est pas régulé. Au contraire, si le SMR est jugé suffisant, alors le médicament est inscrit sur la liste des spécialités remboursables, son prix est régulé et défini en partie grâce au calcul de l'ASMR. Tous les 5 ans, le médicament inscrit est réévalué par la CT dans le cadre de sa réinscription sur la liste des médicaments remboursables, car de nouvelles données scientifiques concernant la molécule ou la maladie pourraient modifier l'évaluation du médicament (Sécurité sociale 2018). Théoriquement si le SMR est alors jugé insuffisant, le médicament devrait être dé-remboursé et le prix dé-régulé. Entre 2002 et 2011, à la suite du plan Aubry (juillet 2000), 369 (76%) des 486 médicaments à SMR insuffisants encore existant en mars 2011 ont été dé-remboursés (Pichetti and Sermet 2011). Dans le cas où le laboratoire ne souhaite pas l'inscription du médicament qu'il produit sur la liste des médicaments remboursables, la CT n'évalue pas la spécialité, et le prix est fixé librement (Bergmann 2004). C'est par exemple le cas pour le Viagra. Enfin, les médicaments génériques ne sont pas évalués et leur SMR est équivalent à celui du princeps. Leur taux de remboursement sera donc le même que celui du médicament d'origine, en revanche, ils seront commercialisés à un prix inférieur.

1.2. Déroulement de l'examen de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables d'un médicament par la Commission de la Transparence

L'annexe 1 présente l'avis de la CT concernant le Cinquaero, traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère. Dans la suite de ce paragraphe, seront insérés sous forme d'encarts les synthèses de chaque étape de l'évaluation du Cinquaero afin d'illustrer la démarche. Une version plus complète est proposée à l'annexe I.

1.2.1. Première étape : détermination des informations principales sur le médicament, nécessaires pour la détermination du SMR et de l'ASMR

Quelles sont les informations disponibles sur le médicament

nécessaires à la suite de l'évaluation ?

L'analyse par la CT des informations disponibles sur le médicament (caractéristiques, besoin thérapeutique actuel, comparateurs cliniques pertinents, données disponibles (études d'efficacité) et place dans la stratégie thérapeutique) constitue la première étape de l'évaluation.

Ces informations seront utilisées par la suite pour déterminer le SMR (Figure 2) et l'ASMR.

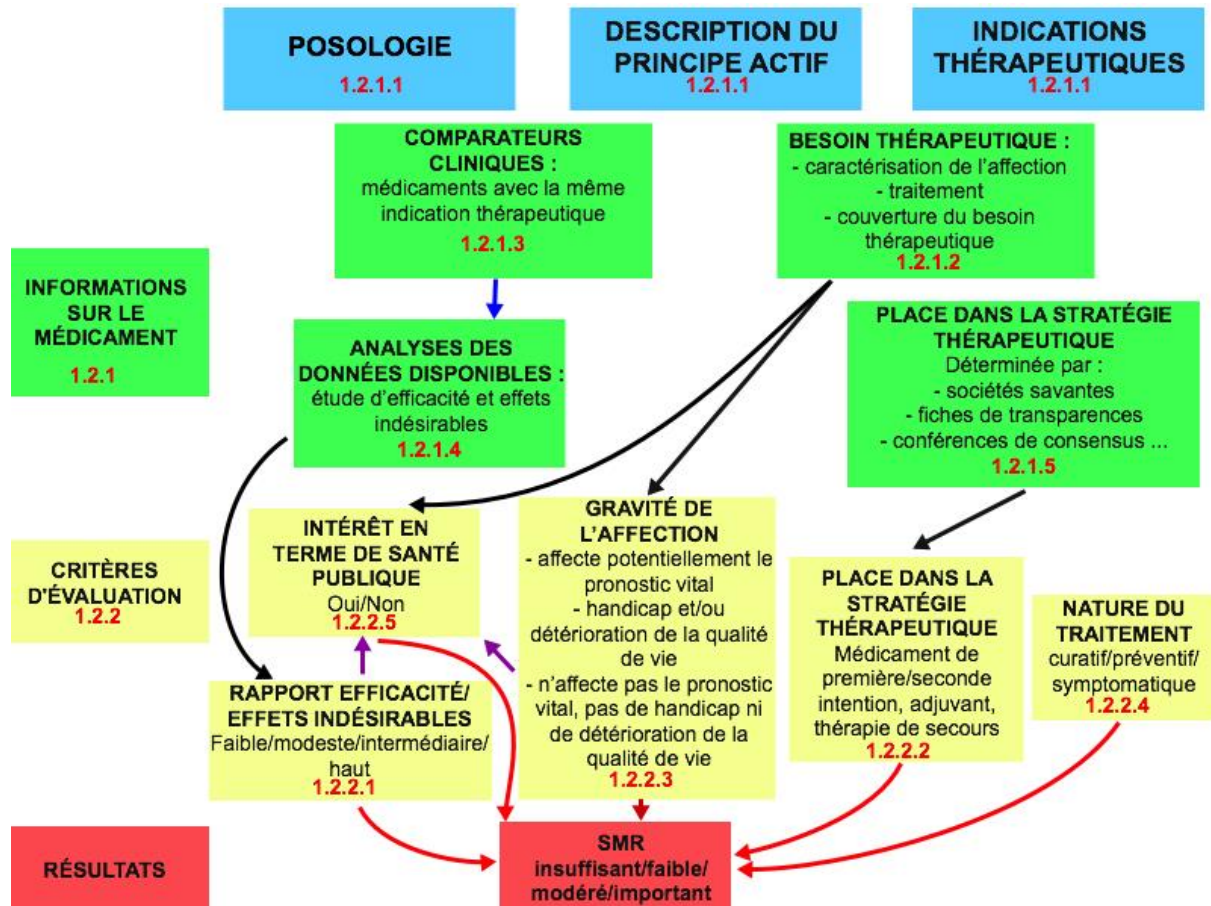


Figure 2 : Schéma récapitulatif des étapes d'obtention du SMR et des liens entre elles

La Figure 2 ci-dessus résume les différentes connexions existantes entre les paragraphes de l'avis rédigé par la CT, menant *in fine* à la détermination d'un niveau de SMR. Les étapes de l'évaluation du SMR sont repérables grâce à un code couleur. Les cases bleues correspondent aux caractéristiques du médicament, les vertes aux informations disponibles sur celui-ci, les jaunes aux critères d'évaluation du SMR et enfin la case rouge correspond au résultat final : le niveau de SMR. Dans chaque case, le numéro du paragraphe correspondant est rappelé en rouge. Les connexions entre ces étapes sont symbolisées par des flèches : bleues pour le lien

entre deux informations sur le médicament, noires pour les liens entre les informations sur les médicaments et les critères d'évaluation, violettes pour les liens entre critères d'évaluation. Les flèches rouges symbolisent l'étape finale de l'avis : le passage des critères d'évaluation au niveau final du SMR.

1.2.1.1. Caractéristiques du médicament

Avant toute chose, les membres de la commission définissent les caractéristiques générales du médicament :

- Description du principe actif : il s'agit ici de définir succinctement les différentes molécules composant la spécialité, et d'en donner entre autres leur classe thérapeutique.
- La/les indication(s) thérapeutique(s) étudiée(s) : ce sont celles pour lesquelles la spécialité a obtenu une AMM.
- La posologie : c'est celle donnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

- Description du principe actif : anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine-5 humaine (IL-5), dont la molécule est le reslizumab ;
- Indication thérapeutique : traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond chez l'adulte
- Posologie : 3 mg/kg de poids corporel administré en perfusion intraveineuse, toutes les 4 semaines.

1.2.1.2. Besoin thérapeutique (ou médical)

Ensuite, la CT détermine le besoin thérapeutique actuel vis-à-vis du médicament évalué. Pour ce faire, les membres de la commission caractérisent chaque affection pour laquelle la spécialité a une indication, puis la stratégie thérapeutique utilisée jusqu'à maintenant. Cela va permettre de déterminer respectivement s'il existe un besoin médical, puis si ce besoin est couvert ou non.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

La stratégie thérapeutique de l'asthme sévère repose sur une escalade des moyens thérapeutiques. L'escalade thérapeutique pour obtenir le contrôle de la maladie fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale mais celle-ci peut exposer le patient à des comorbidités et des effets indésirables importants (troubles digestifs, obésité, troubles psychiatriques, hypertension, ostéoporose, maladies cardiovasculaires). Le besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire n'est que partiellement couvert.

1.2.1.3. Comparateurs cliniques pertinents

Lors de l'évaluation ou de la réévaluation d'un médicament, il est demandé à la CT de le comparer si possible avec des médicaments de référence afin de décider si la spécialité évaluée justifie une prise en charge par la collectivité, et aussi pour donner des éléments au CEPS afin de fixer le prix. C'est la raison pour laquelle les membres de la CT définissent les comparateurs cliniques pertinents du médicament évalué. Ces comparateurs cliniques sont « les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation » (HAS 2017). Ces comparateurs sont disposés sous forme de tableau. Les comparateurs cliniques sont cités et leurs caractéristiques sont brièvement énoncées (nom commercial, classe pharmaco-thérapeutique, indication thérapeutique) et leur niveau de SMR (voir de ASMR parfois) sont donnés. Dans ce tableau, les comparateurs peuvent être soit tous cliniquement pertinents sans possibilité de différenciation, soit tous cliniquement pertinents mais certains plus que les autres et ils doivent alors être cités. Ces thérapeutiques vont être utilisées dans les études d'efficacité qui elles mêmes vont servir à la fois dans le SMR et dans l'ASMR.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NUCALA (mépilizumab) GlaxoSmithkline	Chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles	21/09/2016	Important	IV	En cours

1.2.1.4. Analyse des données disponibles

Dans cette partie de l'avis, les membres de la CT analysent les données disponibles en terme d'efficacité et d'effets indésirables pour un médicament donné. Lors des différentes phases de développement d'un médicament, de multiples essais cliniques sont réalisés. Au cours de chaque phase (pré-clinique, phases I, II, III et IV) plusieurs études peuvent être réalisées (Guillonnet and Jacqz-Aigrain 1996). Les études des phases pré-cliniques (étude de la molécule, de sa structure, de son effet sur les cellules et sur un modèle animal au niveau comportemental et biologique), des phases I (évaluation de la tolérance et de l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains) et des phases II (détermination de la dose optimale du médicament et de ses éventuels effets indésirables) ne sont pas utilisées par la CT. En revanche les essais cliniques des phases III (l'étude pivot, c'est à dire la comparaison du traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence) et des phases IV (qui correspond au suivi à long terme après que le traitement ait été autorisé sur le marché et permettront de mettre en évidence des effets secondaires ou bien des complications) sont utilisés (seules les études de phase IV sont considérées lors du renouvellement d'inscription). Il existe plusieurs études pour chaque phase. Les études utilisées par la CT pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR peuvent être les mêmes que celles utilisées, au niveau national ou européen, dans le dossier d'AMM.

Dans le premier temps de cette partie d'analyse, la méthodologie des études est exposée. Sont ainsi définis :

- Le cadre et le lieu des études ;
- L'objectif des études ;
- La méthode suivie ;
- Les traitements à l'étude ;
- La durée du suivi ;
- Les critères d'inclusion dans l'étude, et ceux de non inclusion ;
- Les critères de jugement utilisés ;
- La taille des échantillons suivis ;
- L'analyse statistique utilisée.

L'efficacité est alors évaluée grâce à ces essais thérapeutiques et est mise en balance avec les données de pharmacovigilance (essais cliniques de phase IV), lorsque le médicament est déjà commercialisé, sinon seuls les effets indésirables fréquents mis en évidence lors des essais thérapeutiques (globalement ceux du RCP) peuvent être notifiés.

Les résultats sont par la suite résumés et discutés, mettant en évidence de possibles biais dans le déroulement des études.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

Efficacité sur les exacerbations d'asthme (critère de jugement principal) :

Il y a eu moins d'exacerbations après 52 semaines dans le groupe reslizumab comparativement au placebo. L'analyse groupée de deux études a montré un taux annuel d'exacerbation d'asthme de 1,81 dans le groupe placebo versus 0,84 dans le groupe reslizumab ($p < 0,0001$), soit une réduction du risque d'exacerbations de 54 % (IC95% = [16 ; 63]).

La proportion de patients n'ayant pas présenté d'exacerbation d'asthme pendant les 52 semaines de traitement a été plus élevée dans le groupe reslizumab 3 mg/kg (62 % et 75 %) que dans le groupe placebo (46 % et 55 %) respectivement dans les études 3082 et 3083.

Dans les deux études, la fréquence des exacerbations nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours a été plus faible dans le groupe reslizumab par rapport au placebo : 0,72 versus 1,60 dans l'étude 3082 ($p < 0,0001$) et 0,65 versus 1,66 dans l'étude 3083.

Effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques versus placebo, des événements liés au traitement d'intensité sévère ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (7 patients du groupe reslizumab et 1 patient du groupe placebo). Le risque identifié avec le reslizumab est principalement un risque de survenue de réaction anaphylactique qui a concerné trois patients. Celle-ci a entraîné l'arrêt du traitement dans les trois cas. L'évolution a été favorable et sans séquelle après prise en charge.

Une augmentation transitoire et asymptomatique de la créatinine phosphokinase (CPK) a été plus fréquemment rapportée dans le groupe reslizumab comparativement au placebo (6 patients du groupe reslizumab et 2 patients du groupe placebo). Au cours du développement clinique, 19 patients du groupe reslizumab contre 3 dans le groupe placebo ont eu un diagnostic de tumeur maligne. Un lien de causalité avec le reslizumab a été évalué comme possible pour un patient atteint de lymphome. Une étude visant à évaluer la fréquence de survenue des tumeurs chez les patients traités par reslizumab comparativement à celle chez les patients recevant d'autres traitements est prévue dans le cadre du plan de gestion de risques.

1.2.1.5. Place dans la stratégie thérapeutique

Le médicament est comparé avec les médicaments de la classe thérapeutique à laquelle il appartient, et positionné dans celle-ci en fonction de l'amélioration qu'il apporte. S'il ne fait pas partie d'une nouvelle classe thérapeutique, il est évalué en terme d'efficacité comparative et des populations susceptibles de bénéficier le plus de ce produit.

« Cet item tient compte des recommandations des sociétés savantes quand elles existent, qu'elles soient nationales ou internationales. La commission prend aussi en compte :

- Les données des fiches de transparence (ces fiches produites par la CT ont pour objectif de fournir des informations pratiques sur des médicaments afin de faciliter et de guider les prescriptions, et de rappeler les stratégies thérapeutiques recommandées)
- Des références médicales opposables (elles définissent les soins ainsi que les prescriptions médicales qui sont inutiles, redondants voire dangereux, afin de mettre en place une régulation médicale des dépenses de santé, et sont dites opposables car elles ont pour objectif de diminuer les pratiques inutiles et d'empêcher celles dangereuses)
- Des conférences de consensus (le but de ces conférences est de déterminer la meilleure manière d'agir dans un cas médical précis).
- L'avis du ou des experts spécialistes, invités à la demande, spécialistes de la pathologie visée est souvent très important, à condition qu'ils n'aient pas de conflit d'intérêt.

Ceci est particulièrement difficile lors de l'étude de médicaments visant la prise en charge de maladies rares » (Le Jeune 2008).

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

CINQAERO est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de reslizumab comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement ;

ET

- des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA)

OU

- des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

1.2.2. Détermination du Service Médical Rendu (SMR) (Figure 2)

*Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge
par la solidarité nationale ?*

Ici c'est le niveau absolu du médicament qui est évalué et non l'amélioration qu'il apporte.

Le Service Médical Rendu a été défini en 1999 et est devenu le critère d'inscription : « Les médicaments sont inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-17 au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste » (Ministère de l'emploi et de la solidarité 1999).

Le SMR est donc évalué selon 5 critères :

- **Critère 1 : rapport efficacité/effets indésirables du médicament,**
- **Critère 2 : place dans la stratégie thérapeutique,**
- **Critère 3 : gravité de l'affection,**
- **Critère 4 : nature du traitement,**
- **Critère 5 : intérêt en terme de santé publique.**

1.2.2.1. Critère 1 : rapport efficacité-effets indésirables

Ce critère, évalué sur une échelle de un à quatre (rapport faible, modeste, intermédiaire ou haut), est déterminé grâce à l'analyse des données disponibles réalisée précédemment. Le résumé des résultats ainsi que la discussion qui s'en suit permet de déterminer un rapport efficacité/effets indésirables de faible à haut.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est haut.

1.2.2.2. Critère 2 : place dans la stratégie thérapeutique

Cet item est la synthèse de la partie du même nom dans le paragraphe précédent (paragraphe 1.2.1.5). Il permet de différencier les médicaments utilisés en première et deuxième intention, les adjuvants ou bien les thérapies de secours. La classification « pas de place dans la stratégie thérapeutique » est donnée aux médicaments dont l'utilité pratique est remise en question par la commission.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

Cette spécialité est un traitement de seconde intention en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants

- un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement par reslizumab ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;

OU

- un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

1.2.2.3. Critère 3 : gravité de l'affection

Dans cet item, il s'agit de définir si la maladie concernée par le médicament est bénigne plus ou moins handicapante par sa chronicité ou son caractère récidivant ou bien, si à l'inverse, elle est mortelle sans traitement, caractérisée par un handicap grave ou par une altération de la qualité de vie. On peut ainsi grader la maladie sur une échelle de un à trois selon le risque d'affecter le

pronostic vital ou bien de causer un handicap (Maladie qui affecte potentiellement le pronostic vital de manière immédiate ou du aux complications – Maladie caractérisée par un handicap et/ou une détérioration importante de la qualité de vie – Maladie qui n'affecte pas le pronostic vital et ne cause pas de complication sérieuse, de handicap ou bien de détérioration de la qualité de vie).

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.

1.2.2.4. Critère 4 : nature du traitement

Il s'agit de déterminer si le médicament évalué est un traitement préventif, symptomatique, curatif ou encore palliatif.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients adultes atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.

1.2.2.5. Critère 5 : Intérêt en terme de santé publique

L'intérêt en terme de santé publique est calculé à partir de trois critères :

- **L'impact du médicament sur l'état de santé de la population générale en pratique réelle (dimension quantitative).** Il s'agit ici de se demander si le médicament contribue à améliorer de façon notable l'état de santé de la population. Afin d'estimer l'amélioration de l'état de santé induite ou attendue de la part du médicament, les membres de la CT se fondent sur des critères directs, tels que la mortalité, la morbidité, l'amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé ainsi que les handicaps évités. L'impact du médicament est donc le résultat de la combinaison de tous ces effets sur la population. Il est cependant rare de disposer d'une mesure directe de la variation du niveau de santé induite par un médicament sur une population. Néanmoins, il est possible d'estimer les bénéfices à attendre d'un médicament grâce aux résultats d'efficacité obtenus lors des essais cliniques, en les transposant de la population cible à la population générale.

- **La capacité attendue d'un médicament à répondre à un besoin de santé publique identifié (dimension qualitative).** Le besoin de santé publique est déterminé à partir de l'analyse de la santé de la population et de la disponibilité de stratégies thérapeutiques efficaces afin de traiter les affections, et de leurs performances respectives.

- **L'impact attendu du médicament sur le système de santé (dimension qualitative et/ou quantitative).** Il s'agit ici de déterminer si le médicament va avoir un impact sur le système de santé de part ses conséquences attendues sur les pratiques médicales, l'utilisation des services et la consommation des soins.

L'intérêt en terme de santé publique peut être déterminé à la suite de l'évaluation de ces 3 critères par l'équation :

Intérêt en terme de santé publique = impact sur la santé de la population générale + capacité de réponse à un besoin de santé publique + impact sur le système de soins.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

L'asthme sévère représente un problème de santé publique du fait notamment de sa fréquence, des maladies associées, de la mortalité, ainsi que du poids économique généré. Il existe un besoin non couvert par les traitements existants. Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu que CINQAERO ait un impact sur la santé publique.

À la fin de l'évaluation, il est possible de classer le médicament étudié dans un des quatre niveaux de SMR : « important ou majeur », « modéré », « faible », ou « insuffisant ». Ceci permet de fixer le taux de remboursement : les médicaments ayant un SMR important sont pris en charge à 65 %, ceux ayant un SMR « modéré » sont remboursés à hauteur de 30% et les médicaments avec un SMR « faible » sont pris en charge à 15%. Les médicaments étant considérés comme « insuffisants » ne sont pas remboursés (Sécurité sociale 2018). Cependant, ce n'est pas parce qu'un médicament a un SMR insuffisant qu'il est pour autant inefficace. La CT a jugé qu'il avait un intérêt thérapeutique trop bas vis à vis du progrès médical et de l'évolution des connaissances scientifiques pour justifier sa prise en charge financière.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

La Commission considère que le service médical rendu par CINQAERO est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

- un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;

OU

- un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

Le service médical rendu par CINQAERO est insuffisant dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Taux de remboursement proposé : 65 %

De 2010 à 2014, en moyenne, environ 80 % des SMR attribués pour de nouveaux médicaments ou bien des extensions d'indications ont été des SMR important (Figure 3 et Tableau 2). A l'opposé, selon les années, quasiment un médicament sur dix a obtenu un SMR insuffisant. Ainsi, le plus souvent les médicaments ayant obtenu leur AMM auront un SMR important, laissant supposer un manque de discrimination des thérapeutiques grâce à cette évaluation.

	2010	2011	2012	2013	2014
SMR insuffisant	17 5%	18 7%	31 10%	15 7%	23 9%
SMR faible	15 5%	11 4%	21 7%	6 3%	12 5%
SMR modéré	33 10%	22 9%	24 9%	17 8%	34 13%
SMR important	275 80%	208 80%	207 74%	176 82%	192 73%
Nombre total de médicaments évalués	340	259	283	214	261

Tableau 2 : Répartition des SMR de 2010 à 2014 (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2018)

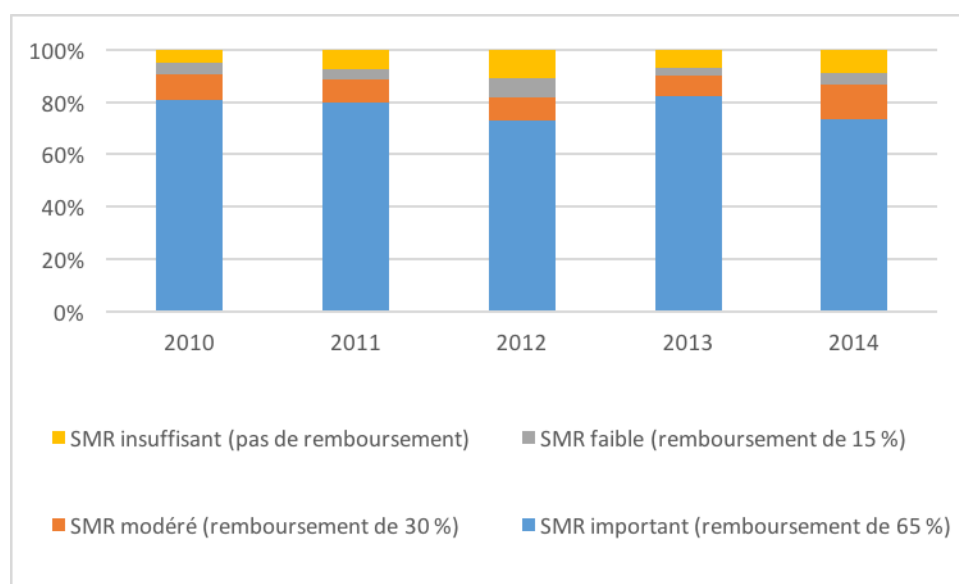


Figure 3 : Répartition des SMR de 2010 à 2014⁵(Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2018)

Les critères d'évaluation (rapport efficacité/effets indésirables, gravité de la maladie, intérêt en terme de santé publique, nature du traitement et place dans la stratégie thérapeutique) peuvent être caractérisés grâce au travail amont explicité dans le paragraphe 1.2.1, où les informations principales du médicament ont posé les bases pour la suite du travail (Figure 2). Alors que les caractéristiques générales serviront dans toute la suite de l'étude, les comparateurs cliniques

⁵ Seules les primo-inscriptions et les extensions d'indications ont été prises en compte. Ne sont donc pas pris en compte les renouvellements et les réévaluations.

pertinents vont être utilisés dans les études d'efficacité et de tolérance, permettant par la suite la détermination du rapport efficacité/effets indésirables. Le besoin thérapeutique servira à déterminer deux critères du SMR : la gravité de l'affection et l'intérêt en terme de santé publique. Enfin, la place dans la stratégie thérapeutique déterminée par les sociétés savantes, les fiches de transparence, etc. sera synthétisée par le critère place dans la stratégie thérapeutique. Il y a non seulement cette transmission verticale de données entre deux parties différentes de l'avis, mais on peut aussi noter une transmission horizontale, entre deux critères d'une même partie. Ainsi, l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables fera partie des critères pris en compte pour déterminer l'intérêt en terme de santé publique. Le critère gravité de l'affection aidera lui à évaluer l'intérêt en terme de santé publique.

1.2.3. Détermination de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

*Le médicament améliore-t-il la situation clinique des patients
par rapport aux traitements disponibles ?*

Alors que le SMR est une valeur absolue, l'ASMR est une valeur relative. C'est une comparaison du produit étudié avec les thérapies existantes dans la même indication. Elle évalue la valeur médicale ajoutée de ce médicament dans le contexte thérapeutique du moment, c'est à dire ce que le médicament est capable d'apporter ou non en fonction des produits déjà disponibles et pris en charge. Avant le décret de 1999, l'Amélioration du Service Médical Rendu était le critère d'accès au remboursement : « Ne peuvent être inscrits... que les médicaments qui sont présumés apporter une amélioration du service médical rendu ou une économie dans le coût de la santé » (Ministère de la santé et de la sécurité sociale 1980). En 1999, le SMR a remplacé l'ASMR comme critère d'inscription au remboursement. Désormais, l'ASMR n'intervient plus comme critère d'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables. En revanche, il est désormais un des éléments majeurs permettant au CEPS de fixer le prix des médicaments.

L'évaluation de l'ASMR intervient à la suite de celle du SMR. Ces deux évaluations utilisent les mêmes études cliniques, c'est à dire celles fournies par le laboratoire et analysées plus tôt (cf paragraphe 1.2.1.4). Alors que dans le SMR, c'est l'efficacité propre du médicament qui est

prise en compte, dans le cas de l'ASMR, la CT s'intéresse à l'efficacité comparée du médicament évalué par rapport aux produits utilisés comme référence dans les études cliniques.

Le SMR et l'ASMR sont deux variables complémentaires. Si le SMR est jugé insuffisant, alors le médicament n'est pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables. De ce fait, son prix n'est pas régulé et l'ASMR n'est pas évalué. A l'inverse, si le SMR est jugé suffisant, alors le médicament est remboursé, son prix est régulé et défini en partie grâce au calcul de l'ASMR.

Pour définir l'ASMR, il faut auparavant que la CT ait identifié les comparateurs cliniques pertinents. Si ces comparateurs existent, le fait de comparer le médicament avec un placebo lui est préjudiciable. En effet, « la CT porte un grand intérêt aux études versus produit de référence, plutôt qu'aux études versus placebo. Ces dernières ne permettent au mieux que des comparaisons indirectes, lorsque les conditions d'évaluation de la molécule sont les mêmes (population étudiée, critères de jugement, durée de l'étude) » (Le Jeune 2008). Une exception existe lorsque deux médicaments ont été développés simultanément ou en chevauchement, et si le premier est la référence, alors il est accepté qu'il n'y ait pas de comparaison directe. Idéalement, la comparaison est directe avec la référence, et prend en compte un critère clinique pertinent et une démonstration fiable.

Il existe cinq niveaux d'ASMR (Tableau 3).

Niveau d'ASMR	Signification
I	Progrès thérapeutique majeur
II	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
III	Amélioration modeste en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription

Tableau 3 : les différents niveaux d'ASMR (Le Jeune 2008)

Le niveau I d'ASMR est donné de manière peu fréquente. Cela arrive dans le cas de traitement contre des maladies orphelines le plus souvent, ou bien lorsque le médicament entraîne une

réduction significative de la mortalité. En un an, il n'y a en général pas plus d'une dizaine de molécules obtenant ce niveau d'ASMR. On peut citer par exemple l'érythropoïétine pour traiter les anémies des patients insuffisants rénaux chroniques.

L'ASMR II est donnée plus fréquemment à des médicaments dont le rapport efficacité/effets indésirables est bien plus important que ceux de ses comparateurs cliniques pertinents.

Une ASMR III représente une amélioration modeste et est considérée comme une amélioration honorable quand il existe déjà de nombreux médicaments dans la classe thérapeutique.

Auparavant destiné à des compléments de gamme (médicament sous un nouveau conditionnement, ou une formulation nouvelle) justifiés, et qui valorisait donc de nouvelles formes galéniques censées améliorer l'observance, le niveau IV de l'ASMR a été modifié. En effet, la CT n'ayant jamais la preuve d'une amélioration de l'observance et les laboratoires voulant ce niveau d'ASMR lorsque la composition du médicament changeait, il a été conclu que cette dénomination correspondait juste à un effort marketing de la firme. L'ASMR IV est maintenant attribuée à des molécules apportant un progrès mineur en terme d'efficacité ou de tolérance. Dans certains cas, l'ancienne ASMR peut être utilisée s'il y a bien démonstration de l'efficacité.

L'ASMR V, correspond souvent à un médicament supplémentaire d'une classe thérapeutique déjà bien fournie, et n'apportant pas d'amélioration démontrée par rapport aux autres. De ce fait, son prix sera obligatoirement plus faible que le dernier médicament inscrit sur la liste des médicaments remboursables et appartenant à la même classe thérapeutique.

L'EXEMPLE : LE CINQAERO

Prenant en compte :

- la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé ;
- la réduction des exacerbations d'asthme nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours comparativement au placebo ;
- un effet modeste sur la qualité de vie, le VEMS et le contrôle de l'asthme évalué par le questionnaire ACQ ;
- des données suggérant un moindre recours aux corticoïdes oraux pour prendre en charge des exacerbations dans le groupe reslizumab
- le besoin thérapeutique non couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, leur impact sur la qualité de vie et les consommations de soin qu'elles génèrent ;
- l'absence de critères diagnostiques clairs de l'asthme à éosinophiles et les limites associées au dosage des éosinophiles sanguins ;
- les incertitudes sur les critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier de reslizumab ;
- l'absence de données en échec de l'omalizumab ;

CINQAERO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA, dans la prise en charge de l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

Le pourcentage de médicaments obtenant les différents ASMR est très fortement inéquitable (Tableau 4 et Figure 4). En effet, entre 2010 et 2014, six ASMR I ont été délivrées, alors que 86 % des ASMR attribuées sont de niveau V. Cela met en évidence la difficulté d'obtenir un ASMR élevé ainsi que le nombre important de médicaments arrivant sur le marché mais n'apportant pas de réelle amélioration.

	2010	2011	2012	2013	2014
ASMR I	2 0.6%	1 0.4%	0 0%	1 0.5%	2 0.9%
ASMR II	2 0.6%	0 0%	6 2.5%	2 1%	9 3.9%
ASMR III	10 3.2%	2 0.9%	10 4.3%	12 6%	11 4.8%
ASMR IV	20 6.3%	20 8.6%	22 9.2%	18 9%	19 8.4%
ASMR V	281 89.3%	209 90.1%	201 84%	167 83.5%	186 82%
Nombre total de médicaments évalués	315	232	239	200	227

Tableau 4 : Répartition des ASMR de 2010 à 2014 (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2018)

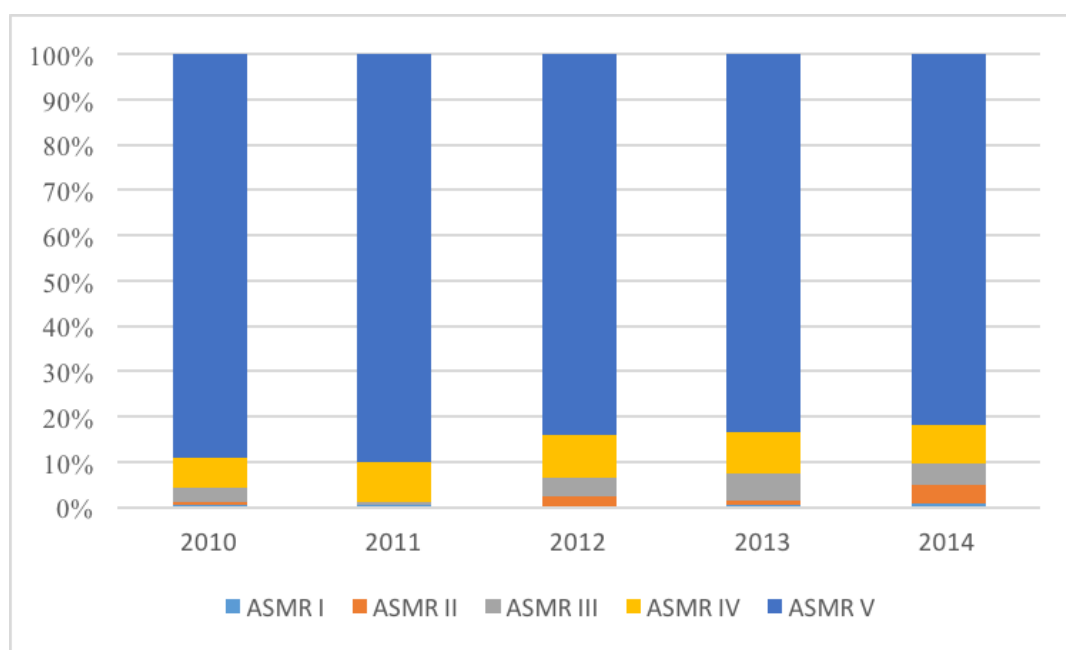


Figure 4 : Répartition des ASMR de 2010 à 2014⁶(Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament 2018)

Par la suite, le prix du médicament est négocié entre le CEPS et la firme exploitant le médicament, et fait l'objet d'une convention entre ces deux parties. La fixation du prix s'appuie

⁶ Seules les primo-inscriptions et les extensions d'indications ont été prises en compte. Ne sont donc pas pris en compte les renouvellements et les réévaluations.

principalement sur le résultat de l'évaluation de l'ASMR, ainsi que sur le prix des médicaments à même visée thérapeutique, les volumes de ventes prévus ou constatés et s'il y a lieu les résultats de l'évaluation médico-économique⁷ faite par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) (Giorgi 2017). En fonction du niveau d'ASMR, deux critères supplémentaires sont pris en compte :

- Si le médicament obtient une ASMR V, synonyme d'absence d'amélioration, alors il n'est inscrit sur la liste des médicaments remboursables que s'il permet de réaliser des économies. Dans le cas des médicaments génériques, leur arrivée sur le marché devrait faire baisser le prix du princeps, permettant à la collectivité de diminuer les dépenses.
- En revanche, si le produit a une ASMR élevée (I à IV) et si ses conditions d'efficience ont été établies par le CEESP, le prix fixé est supérieur au plus bas prix pratiqué dans les principaux Etats européens (Giorgi 2017).

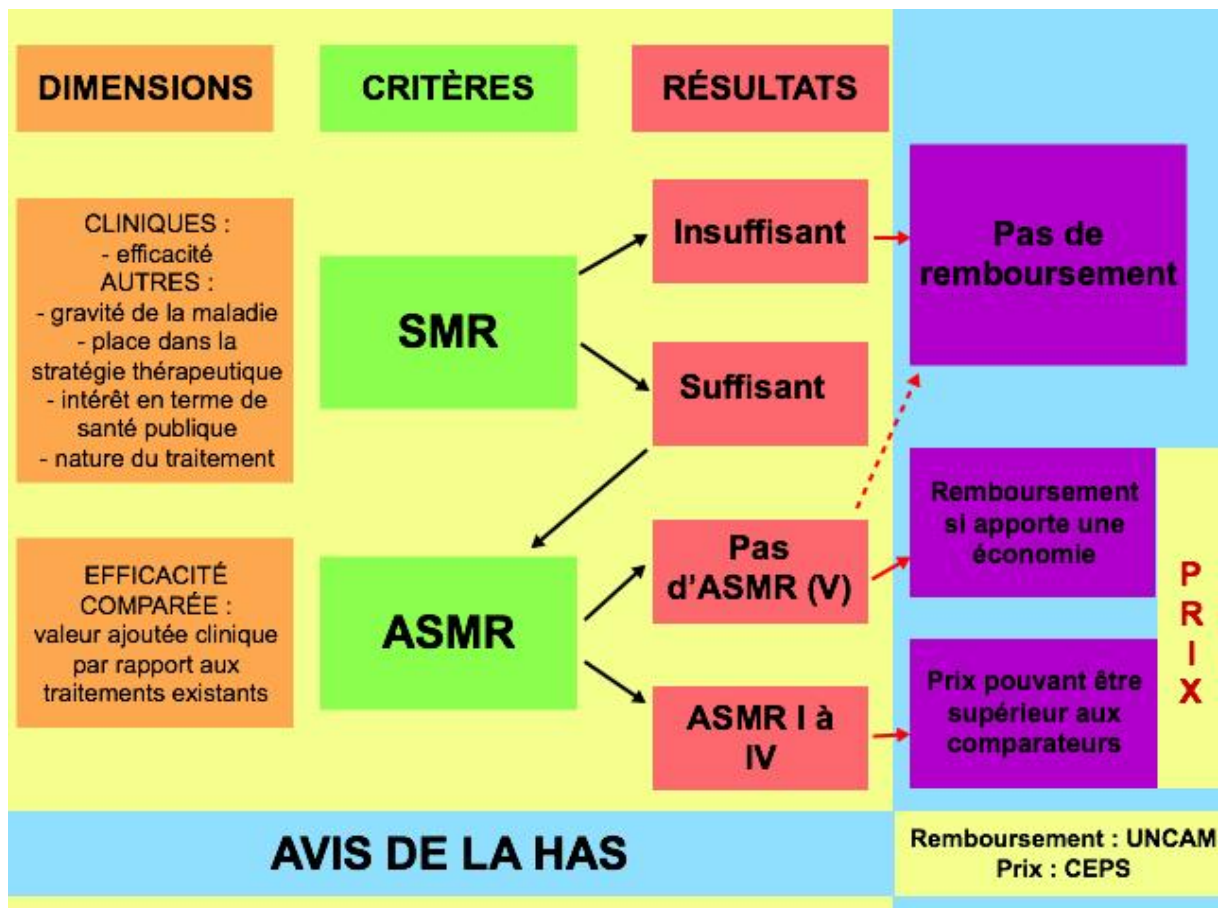


Figure 5 : De l'évaluation à la décision sur le remboursement et le prix (Meyer 2011)

⁷ Le principe des études médico-économiques est apparu récemment en France, et suit un mouvement international. Elle permet de mesurer l'efficience des produits.

Ainsi, le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu sont deux variables qui permettent de réguler le marché du médicament humain. Ces deux variables sont interconnectées (Figure 5). A partir de critères cliniques et analytiques, on peut déterminer le SMR. Ce dernier, lorsqu'il est insuffisant ne permet pas au médicament d'être inscrit sur la liste des médicaments remboursables, et il est inutile d'évaluer l'ASMR car son prix ne sera pas régulé. Dans le cas contraire, lorsque le SMR est suffisant (un taux de remboursement est alors alloué à la spécialité par l'UNCAM en fonction du niveau de SMR), l'ASMR est calculée à partir de l'efficacité comparée du médicament évalué. Lorsque ce dernier n'apporte aucune amélioration (ASMR V), le laboratoire peut décider de ne pas inscrire la spécialité sur la liste des médicaments remboursés (il peut alors fixer son prix). Sinon, il est remboursé seulement s'il apporte une économie (prix du médicament inférieur à celui des thérapeutiques existantes). Si le médicament apporte une amélioration (ASMR I à IV), le prix, décidé par le CEPS, peut être supérieur aux comparateurs cliniques. Grâce à ce système, l'État a un pouvoir décisionnel sur le marché du médicament et maîtrise la part de ce marché dans les dépenses de santé publique.

1.3. Le SMR et l'ASMR en question : potentielles évolutions des critères d'évaluation en santé humaine

Le calcul du SMR prend donc en compte cinq critères : rapport efficacité/effets indésirables, nature du traitement, place dans la stratégie thérapeutique, gravité de la maladie et intérêt en terme de santé publique. Sur ces cinq critères, deux sont caractérisables facilement et objectivement, selon un gradient de qualité ou de gravité : l'efficacité/effets indésirables et la gravité de la maladie. Les autres critères sont plus subjectifs et n'expriment pas un ordre préférentiel. Le dernier critère, l'intérêt en terme de santé publique, est le produit de plusieurs caractéristiques du médicament. Son indépendance vis à vis des autres critères est donc discutable.

Des chercheurs se sont posés la question de savoir si toutes les dimensions du SMR avaient le même poids (Le Pen, Priol, and Lilliu 2003). Après l'analyse statistique de 1 453 avis donnés par la CT, ces chercheurs sont arrivés à la conclusion que certains critères ont un poids bien plus important dans la décision finale du niveau de SMR. En effet, dans un premier temps, il apparaît que le rapport efficacité/effets indésirables, et le critère « gravité de la maladie »

dominent les autres critères. Dans l'étude, ces deux critères seuls sont suffisants pour expliquer plus de 90 % de la classification.

En 2013, une mission d'appui à la direction de la sécurité sociale (Dahan 2013) a été menée par l'inspection générale des affaires sociales afin d'évaluer l'intérêt et la faisabilité de la mise en place d'un seul critère d'évaluation nommé Index Thérapeutique Relatif (ITR), remplaçant le SMR et l'ASMR. Cette mission a appuyé le fait que la gravité de la maladie est un critère prépondérant et dominant les autres. De plus, elle a souligné la place du critère « intérêt en terme de santé publique », confuse, participant au manque de clarté des SMR et ASMR auprès des prescripteurs et des patients. Enfin, l'inspection a regretté l'absence d'un critère économique qui devrait jouer un rôle important, les considérations économiques étant au cœur des décisions.

***In fine*, il apparaît que la procédure de détermination du SMR n'a pas totalement rompu avec la logique technique et médicale de l'Autorisation de Mise sur le Marché. L'évaluation faite lors de l'AMM est en partie refaite par la CT (en particulier le rapport bénéfice/risque est repris dans le SMR lors de l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables), ce qui rend difficile de situer le SMR par rapport à l'AMM. De plus, le SMR étant parfois comparatif, sa différence avec l'ASMR devient de plus en plus compliquée.**

Des réformes ont été envisagées afin de résoudre les problèmes évoqués ci-dessus. De ce fait, l'HAS souhaite mettre en place progressivement l'indicateur unique ITR, afin de placer l'évaluation dans une perspective comparative et de rendre les critères plus compréhensibles. Parmi les arguments retenus par la HAS, il est plus facile d'expliquer ce que comporte un critère unique, même composite, que de faire comprendre la distinction entre 2 critères, eux mêmes constitués de plusieurs variables. Les décisions à prendre en aval de l'évaluation seraient plus faciles avec un seul critère. Selon la HAS, les 5 éléments qui composent le SMR pourraient être répartis et réattribués pour être mieux pris en compte dans le cheminement de la décision. C'est ce constat qui a motivé le concept d'ITR proposé par la HAS. Ainsi, dans ce contexte d'ITR, la CT n'aurait plus à évaluer le rapport efficacité/effets indésirables car trop proche de l'évaluation du rapport bénéfices/risques de l'AMM. La place dans la stratégie thérapeutique étant une comparaison avec les thérapeutiques existantes, cette variable devrait relever de l'ASMR et non du SMR. De plus, la variable « nature du traitement » apparaît peu déterminante dans la méthode actuelle : le caractère préventif, curatif ou symptomatique d'un médicament n'influe peu voire pas sur son niveau de SMR. L'intérêt en terme de santé publique reste un critère flou,

comme définit dans un rapport de l'IGAS d'avril 2013 : l'intérêt en terme de santé publique est une « notion assez vague, recouvrant trois dimensions : l'impact sur la santé des populations (en termes de mortalité, morbidité et qualité de vie) ; la capacité à répondre à un besoin de santé publique non couvert, eu égard à sa gravité ; l'impact sur le système de soins et les politiques et programmes de santé publique ». Enfin, bien que le SMR soit un critère composite, la domination de la variable gravité de la maladie a tendance à le lisser dans le cas de pathologies graves.

Au bilan, pour les membres de la HAS, une refonte du système paraît judicieuse afin d'améliorer l'ASMR actuelle et de le fusionner avec le SMR afin de définir un critère unique : l'ITR (Figure 6). Cependant, le SMR et l'ASMR répondaient chacun à une question différente, et notamment le SMR déterminait le taux de prise en charge. L'ITR devrait alors permettre de répondre en même temps aux questions suivantes : faut-il prendre en charge le médicament et à quel taux ? A quel prix serait-il juste de vendre ce médicament ?

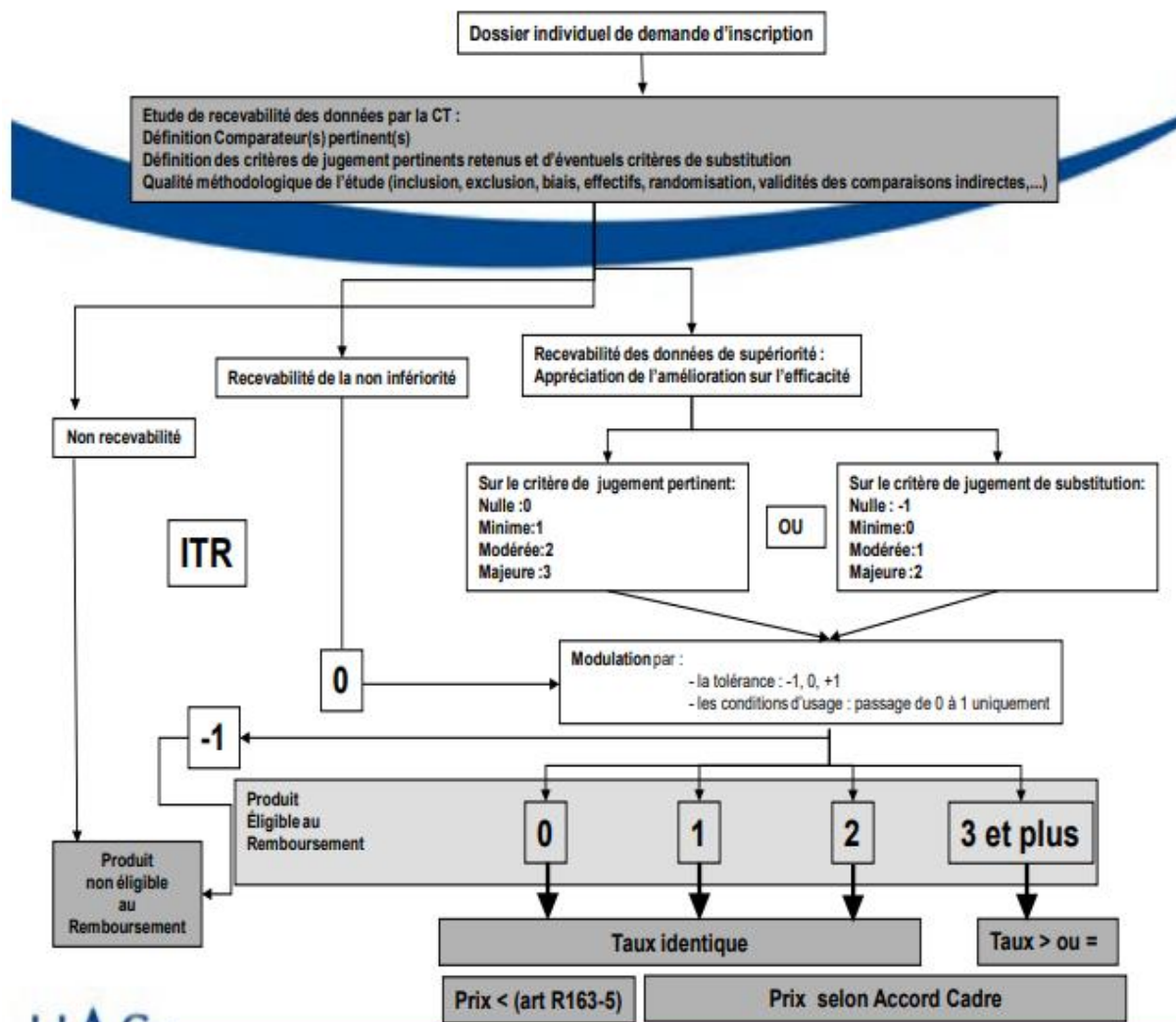


Figure 6 : Logigramme de l'ITR proposé par la HAS (Dahan 2013)

L'ITR a été présenté à l'Assemblée Nationale en 2015 au sein du projet de loi de financement de la sécurité sociale (Barbier and Daudigny 2016). Cependant le gouvernement s'y est montré défavorable, ayant considéré que l'ITR n'était pas adapté, et la mesure n'a pas été retenue par l'Assemblée Nationale. A la suite de ces débats, une nouvelle réflexion a démarré, conduisant un nouveau critère : la **valeur thérapeutique relative**, dont un processus de détermination n'a pas encore été proposé. Ce critère donnerait une place plus grande à l'évaluation comparative. Cependant, aucun calendrier de réforme n'a à ce jour été mis en place par le gouvernement.

1.4. Le Service Médical Rendu à l'international

En France, la méthode d'évaluation des médicaments utilisée afin de réguler le marché est un système ayant fait ses preuves mais qui présente un certain nombre de limites mises

en évidence ci-dessus. La France n'est pas le seul pays à réguler le marché du médicament. Nous allons décrire ici les méthodes utilisées à l'international et déterminer si le système français est représentatif des systèmes en place à l'international.

Un grand nombre de pays possèdent des systèmes de santé plus ou moins performants et équitables. Dans ces systèmes, la personne ayant droit à l'aide de l'état se voit rembourser tout ou partie des médicaments consommés. Dans la plupart des pays, les gouvernements ou les assurances santé ont pris des initiatives afin de réguler le taux de remboursement et le prix des médicaments.

Dans un premier temps, si l'on se concentre sur la décision de remboursement en elle-même, on observe que la France n'est pas représentative au niveau européen (Franken et al. 2012). Le Tableau 5 présente cinq systèmes d'évaluation européens : les systèmes Autrichiens, Belges, Français, Néerlandais et Suédois. Chaque système y est décrit en commençant par les organismes qui chapeautent les systèmes d'évaluation puis les comités d'experts et enfin les critères d'évaluation. Il y a des similarités : dans chaque pays étudié un comité d'experts évalue le médicament en analysant son efficacité, ses effets indésirables, sa facilité d'utilisation et la valeur thérapeutique ajoutée. Cependant, ce qui différencie grandement le système français de tous les autres est le fait que l'évaluation ne se base pas sur un rapport coût/efficacité. De même, au niveau international, la tendance est clairement à l'évaluation médico-économique (de Mazières and Paris 2004). Le système Français n'est pas représentatif dans son mode d'évaluation, car il n'a pas d'aspect économique, là où la plupart des autres pays en ont.

	<i>Évaluation</i>	Autriche	Belgique	France	Pays Bas	Suède
<i>Principaux acteurs</i>	Préparation, traitement & rapport	HVB	INAMI/RIZIV	HAS	CVZ	TLV
	Comité d'experts	HEK	CRM/CTG	CT	CFH	TLV Expert Board
<i>Critères d'évaluation</i>	Efficacité	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Efficiencie	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Effets indésirables	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Facilité d'utilisation	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Ajout en terme de valeur thérapeutique	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Coût-efficacité	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
	Autres	Liste extensive de critères	Thérapeutique et besoins sociaux	Santé publique, nature du traitement	Applicabilité, faisabilité, expérience	Tous les effets sur la santé de la personne et sur sa qualité de vie

Tableau 5 : Les différents mode d'évaluation des médicaments dans cinq pays européens (Franken et al. 2012)

De plus, il existe deux grands modèles de régulation des prix (de Mazières and Paris 2004):

- Le modèle libéral existant aux Etats Unis : en dehors des programmes définis pour le Medicaid, les prix sont fixés librement. Ce modèle s'applique à environ la moitié du marché pharmaceutique mondial.
- Le reste du marché est soumis à différents systèmes de régulation :
 - o Le prix des médicaments est négocié entre les industriels et les pouvoirs publics, selon le bénéfice thérapeutique qu'ils apportent. C'est ce système qui a été adopté en France, en Belgique et en Suède.
 - o Le prix des médicaments est déterminé par référence au prix dans d'autres pays. C'est ce qui a lieu par exemple en Italie, en Grèce, en Espagne, au Portugal, mais également en France désormais pour les produits innovants.
 - o Le « reference pricing system » en Allemagne, aux Pays Bas ou en Australie. Les médicaments de même classe pharmacologique, thérapeutique ou chimique sont regroupés. Un prix de remboursement unique est attribué à tous les médicaments du groupe. Le laboratoire a par la suite le choix de fixer son prix au-dessus de ce prix de référence, la différence étant payée par le consommateur.
 - o Le PPRS (Pharmaceutical Price Regulation Scheme) en Grande Bretagne. Dans ce système le laboratoire peut fixer le prix du médicament librement, cependant le laboratoire s'engage par la suite à ne pas dépasser un profit maximal et à mettre en place une baisse des prix de leurs autres médicaments de marque déjà sur le marché.

Dans la plupart des pays industrialisés, l'accès aux soins, et en particulier aux médicaments, est au moins en partie financé par des dépenses publiques. Afin de réguler ces dépenses, ces pays ont mis au point des systèmes divers d'évaluation des médicaments permettant de contrôler leur prix et leur taux de remboursement. Parmi eux, le système français se différencie par l'absence d'analyse économique. Les deux variables du système français, le Service Médical Rendu et l'Amélioration du Service Médical Rendu, bien que présentant quelques failles, répondent aux objectifs en permettant respectivement de discerner parmi le nombre important de médicaments dans une indication lesquels méritent le plus d'être pris en charge par la solidarité nationale, et de déterminer le prix des médicaments de la liste des spécialités remboursables. En médecine vétérinaire, il n'existe pas de système de remboursement des médicaments par les dépenses publiques et seules des sociétés d'assurance privées ont été mises en places. De ce fait, il n'y a pas, comme en médecine humaine, d'évaluation supplémentaire à celle réalisée lors de l'AMM.

Cependant, la description du système SMR et ASMR en médecine humaine, donne les clés de lectures nécessaires pour étudier une possible application en médecine vétérinaire.

2. L'évaluation des médicaments en médecine vétérinaire

Comme en médecine humaine, l'évaluation *sensu stricto* des médicaments en médecine vétérinaire est effectuée lors de l'AMM et du suivi post-AMM. Le déroulement de ces étapes est globalement le même qu'en médecine humaine. En effet, après les étapes de recherche et développement le laboratoire doit fournir un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) au niveau national ou à l'EMA au niveau européen. Pour décrire le déroulement de l'attribution de l'AMM, prenons l'exemple européen. L'European Public Assessment Report (EPAR) est publié pour tout médicament vétérinaire s'étant vu recevoir ou refuser une autorisation de mise sur le marché par l'EMA. Ce rapport (*cf.* annexe 2) (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2013b) donne des informations sur le médicament au public, et explique comment le Comité des Médicaments à Usage Vétérinaire (CVMP) a évalué la documentation fournie par le laboratoire afin d'en arriver à une décision vis à vis de l'AMM. Après avoir décrit le médicament (description du médicament, de son principe actif et de son mode d'action, indications thérapeutiques) et les méthodes de fabrication et de contrôle, le comité s'attarde sur les études menées par le laboratoire. Le CVMP détermine le rapport bénéfice/risque selon des critères de qualité, de sécurité et d'efficacité et en prenant en compte les risques relatifs à la santé humaine et la santé animale ainsi que le risque pour l'environnement. Ce rapport permet de délivrer ou non au médicament une AMM. La même évaluation a lieu au niveau nationale, et est réalisée par l'ANMV, au sein de l'ANSES.

Lorsqu'un médicament vétérinaire a obtenu une AMM, il continue à être surveillé par l'ANSES⁸ au niveau national. Cette surveillance post-AMM (Orand et al. 2016) prend en compte la surveillance des établissements pharmaceutiques vétérinaires et du marché (contrôle de la qualité des médicaments, de l'information relative aux médicaments et surveillance des falsifications et de la disponibilité des médicaments) et les données de la pharmacovigilance. Ainsi, l'ANSES vérifie les risques à chaque maillon de la chaîne de commercialisation, afin de garantir l'intégrité du médicament tout au long de cette chaîne, ainsi que sa qualité, son innocuité et son efficacité. Lorsqu'il existe un danger pour la santé publique, l'ANSES dispose

⁸ L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Elle a pour mission d'évaluer les risques dans les domaines de l'environnement, de l'alimentation et du travail, afin d'éclairer les pouvoirs publics dans leur politique sanitaire. C'est un établissement public, sous tutelle des ministres de la Santé, de l'Agriculture, de l'Environnement, du Travail et de la Consommation.

de pouvoirs de police administrative et sanitaire. L'agence peut aller jusqu'au retrait des médicaments sur le marché voir au retrait ou à la modification des autorisations.

Contrairement à la médecine humaine, il n'y a pas d'évaluation du médicament indépendante par une commission (évaluation du SMR et de l'ASMR) (ANSES 2014a) entre ces deux étapes. En effet, dès que l'AMM a été donnée à un médicament, celui-ci est fabriqué et distribué, sans étape supplémentaire, et le laboratoire fixe lui-même le prix du médicament. **Désormais, nous nous intéresserons seulement à l'évaluation du SMR et de l'ASMR des médicaments en médecine vétérinaire.**

2.1. Le service médical rendu en médecine vétérinaire : état des lieux

La notion de service médical rendu apparaît en France dans le plan Ecoantibio 1, en 2012 (Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt 2012). La mesure n°23 stipule de la nécessité de « mieux prendre en compte le risque lié à l'antibiorésistance dans l'évaluation et la réévaluation du dossier d'AMM, en particulier pour les génériques » (Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt 2012), qui se sont multipliés. Ceci a entraîné une réflexion quant à la possibilité de définir un service médical rendu en médecine vétérinaire et de le prendre en compte dans le dossier d'AMM des antibiotiques. Il a été demandé à la Commission Nationale des Médicaments Vétérinaires (CNMV) de mener cette réflexion. Bien que la CNMV n'ait rien publié sur le sujet depuis, un article publié dans la dépêche vétérinaire (Bietrix, Fortineau, et al. 2016) a révélé certaines de ses réflexions. La CNMV a conclu que le SMR appliqué aux médicaments antibiotiques vétérinaires prend en compte « le service thérapeutique du médicament pour l'animal et/ou le troupeau, son impact sur l'environnement et sur la santé publique » (Bietrix, Fortineau, et al. 2016). Son calcul s'appuie sur un rapport bénéfice/risque global comprenant le rapport bénéfice/risque du médicament (pris en compte dans l'AMM), un rapport bénéfice/risque en comparaison avec ceux des médicaments ayant la même indication, ainsi que l'appréciation des répercussions de l'utilisation de la préparation sur la santé publique. Afin d'évaluer le niveau de SMR de chaque antibiotique, certains critères pourraient être utilisés tels que l'efficacité (plus d'exigence pour les nouveautés et appréciation de la durée du traitement), l'innocuité (prendre en compte le risque d'antibiorésistance), le temps d'attente ainsi que la facilité d'utilisation. La CNMV précise, qu'à la différence de la médecine humaine où le SMR est évalué après l'AMM, en médecine vétérinaire il devrait être

déterminé lors de l'étude du dossier d'AMM. Ainsi, dans certains cas, cela pourrait amener à des refus d'AMM en cas de SMR insuffisant.

Dans le numéro 1325 de la dépêche vétérinaire de 2015, trois articles ont été consacrés à des applications du service médical rendu en médecine vétérinaire. Le premier est une application au Parofor (ND) (spécialité dont le principe actif est la paroromycine, à propriété antibiotique et antiparasitaire) en médecine bovine (Bietrix, Fortineau, et al. 2016), où le schéma d'analyse suivi est celui décrit dans le paragraphe précédent. Le deuxième est une application aux progestatifs de synthèse oraux chez la chatte (Bietrix, Faroult, et al. 2016) et le troisième à une spécialité vétérinaire à base de fentanyl en solution transdermique (Bietrix et al. 2015). Les deux derniers avis suivent quant à eux le schéma du SMR en médecine humaine. À notre connaissance, mis à part ces trois articles d'opinion, aucune autre thérapie vétérinaire n'a été abordée sous l'angle du SMR.

L'évaluation du SMR en médecine vétérinaire est complexe car les critères rentrant en compte sont nombreux et l'effet sur la santé humaine est à considérer en plus de celui sur la santé animale. De ce fait, l'évaluation de l'antibiotique, le Parofor (ND), diffère de celle des deux autres médicaments puisque c'est seulement dans le cas du Parofor qu'apparaît une variable importante ayant un effet sur la santé humaine et animale : l'antibiorésistance. Nous verrons par la suite que les antibiotiques ne sont pas les seuls médicaments ayant des spécificités nécessitant une approche différente de celle des médicaments humains.

2.2. A l'international

Dans la plupart des pays occidentaux, il y a un système d'évaluation des médicaments vétérinaires avant leur mise sur le marché, c'est l'équivalent de l'AMM français : aucun médicament vétérinaire n'ayant un rapport bénéfice/risque jugé suffisant ne peut être commercialisé. Par exemple, aux Etats Unis, on retrouve sur le site internet de la Food and Drug Administration (FDA) tous les dossiers relatant les études d'efficacité et d'effets indésirables (sur la santé animale et la santé humaine). Bien que ce type de dossiers regroupe une partie des critères utiles au calcul du SMR, à notre connaissance dans aucun pays n'a été développé l'idée de la mise en place d'une évaluation supplémentaire du médicament

vétérinaire afin de juger de son intérêt dans une stratégie thérapeutique telle que nous souhaitons le faire.

Le Service Médical Rendu en médecine humaine est un système performant, qui permet de juger si un médicament est assez intéressant pour être pris en charge par la solidarité nationale dans le contexte actuel et s'il apporte une innovation suffisante par rapport à l'arsenal thérapeutique existant pour lui allouer un prix intéressant. La notion de SMR existe seulement en France, bien que d'autres pays disposent de leur propre système d'évaluation des médicaments, différent de celui existant en France.

En médecine vétérinaire, le système de remboursement n'existant pas, une telle évaluation des médicaments n'a jamais été mise en place, et elle n'a été évoquée que récemment. La multiplication des résistances aux antibiotiques a favorisé une politique visant à contrôler l'utilisation de ces derniers. Par ailleurs, la multiplication récente des médicaments antibiotiques génériques tend à s'opposer à la diminution de l'utilisation des antibiotiques. C'est dans ce contexte qu'une réflexion a été lancée par la CNMV quant à la possibilité de définir un Service Médical Rendu en médecine vétérinaire. Cette réflexion, centrée sur les antibiotiques, pourrait s'étendre à toutes les classes de médicaments vétérinaires.

Dans la suite de l'étude, nous allons appliquer la méthode utilisée en médecine humaine à quatre classe de médicaments vétérinaires (un antibiotique, un antiparasitaire, deux vaccins et un anti-inflammatoire non stéroïdien).

**Partie 2 : la méthode d'évaluation du
SMR et de l'ASMR humaine appliquée
aux médicaments vétérinaires**

Dans cette deuxième partie, la méthode d'évaluation utilisée en médecine humaine en France sera appliquée à quatre médicaments vétérinaires : un antibiotique, deux vaccins et un antiparasitaire. Les avis complets sont disponibles dans les annexes, alors que dans le texte ne sont présents que l'architecture globale de l'avis ainsi que les informations et conclusions importantes. Cet exercice permettra d'identifier les points faibles et les points forts de cette méthode appliquée aux médicaments vétérinaires.

1. Exemples de la méthode d'évaluation humaine appliquée à des médicaments vétérinaires

1.1. Méthodologie

Nous avons utilisé les rapports d'évaluation des médicaments des médicaments en vue de leur obtention d'AMM, disponibles sur les sites des agences américaines (FDA) et européennes (EMA) pour évaluer le SMR et de l'ASMR.

Dans les exemples suivants, nous suivons la méthodologie utilisée pour l'évaluation en médecine humaine :

- Après une simple description du médicament (description du principe actif, indications thérapeutiques et posologie), nous déterminons le besoin thérapeutique vis à vis de la spécialité, ainsi que ses comparateurs cliniques.
- Ensuite nous analysons les essais cliniques disponibles et déterminons la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Toutes ces données nous permettent enfin de définir un niveau de SMR (insuffisant, faible, modéré ou important) à partir de ses cinq critères d'évaluation :

- Gravité de la maladie : Maladie qui affecte potentiellement le pronostic vital de manière immédiate ou du aux complications – Maladie caractérisée par un handicap et/ou une détérioration importante de la qualité de vie – Maladie qui n'affecte pas le pronostic vital et ne cause pas de complication sérieuse, de handicap ou bien de détérioration de la qualité de vie ;
- Nature du traitement : traitement préventif, symptomatique, curatif ou palliatif ;
- Rapport efficacité/effets indésirables : faible, modeste, intermédiaire ou haut ;
- Place dans la stratégie thérapeutique : première et deuxième intention, adjuvant ou bien thérapie de secours
- Intérêt en terme de santé publique : en médecine humaine la santé publique ne concerne que la santé humaine. En effet, comme précisé dans le paragraphe 1.2.2.5 de la partie I, en médecine humaine l'intérêt en terme de santé publique est obtenu grâce à l'équation : **intérêt en terme de santé publique = impact sur la santé de la population générale + capacité de réponse à un besoin de santé publique + impact sur le système de soins**. Ainsi, de la même façon dans les exemples qui suivent, l'intérêt en terme de santé publique en médecine vétérinaire concerne

uniquement la santé animale. Il est obtenu à partir de l'impact du médicament sur la population animale, de sa capacité de répondre à un besoin thérapeutique et de son impact sur le système de soins vétérinaires ;

Elles nous permettent également de fournir un niveau d'ASMR (de I à V), jugeant ainsi de la valeur ajoutée du médicament. Dans les exemples, l'absence d'essais cliniques versus un médicament de référence, s'il en existe, est synonyme d'ASMR V.

Pour l'évaluation de ces exemples, nous avons retenu les données disponibles pendant la période du travail de thèse (excepté pour le Nobivac L4 (ND), où nous avons retenu les données disponibles au moment de sa commercialisation).

1.2. Exemple de la méthode d'évaluation humaine appliquée à un antibiotique vétérinaire : l'Excenel (ND) (annexe 3)

Dans cet exemple, nous déterminons le SMR de l'Excenel (ND) dans l'indication : traitement des infections respiratoires chez les bovins. L'Excenel (ND) possède d'autres indications chez les bovins (traitement curatif de la nécrobacillose interdigitée aigüe à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus* ; traitement de la composante bactérienne de la métrite aigüe postpartum à *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogènes* et *Fusobacterium necrophorum*) qui ne sont pas traitées ici.

- Description du médicament :

L'Excenel (ND) est une spécialité à base de ceftiofur, céphalosporine de troisième génération. Active contre les bactéries Gram + et Gram -, elle est efficace contre les bactéries ayant acquis une résistance aux bêta lactamases. Des souches d'*E. Coli* résistantes au ceftiofur ont cependant été rapportées. L'Excenel (ND) traite les infections respiratoires chez les bovins, associées à *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*, et *Histophilus somni*.

- Besoin thérapeutique :

La commercialisation de nouveaux antibiotiques, dont l'Excenel (ND) fait partie, est essentielle afin de lutter contre les bactéries résistantes. Le besoin thérapeutique n'est donc actuellement pas couvert.

- Comparateurs cliniques pertinents (Cf tableau annexe 3) :

De nombreux comparateurs cliniques (Pharmasin (ND), Advocine (ND), Nuflor (ND), Baytril (ND), Cobactan (ND), Marbocyl (ND), Draxxin (ND), ...) existent dans l'indication utilisée en traitement des infections respiratoires aiguës, dans le cadre de thérapeutique individuelle.

- Analyse des données disponibles :

Dans l'indication traitement des infections respiratoires chez les bovins, associées à *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*, et *Histophilus somni*, l'Excenel (ND) est efficace en tant qu'il diminue drastiquement le taux de mortalité. Sur 20 jeunes bovins, le taux de mortalité était de 65% sans traitement et est passé à 10% avec l'Excenel (ND) à la posologie recommandée (1 mg/kg de ceftiofur). Une deuxième étude comparant le ceftiofur sodique avec l'un de ses comparateurs cliniques pertinents, l'enrofloxacin (Baytril), a mis en évidence l'infériorité du ceftiofur sodique. En effet, le taux de rechutes des infections respiratoires, la mortalité globale ainsi que la mortalité due à des infections respiratoires était

significativement inférieure dans le groupe traité avec l'enrofloxacin. Un avantage économique pour le groupe d'animaux traités avec l'enrofloxacin a également été mis en évidence.

Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence dans ces études, et seuls ceux du RCP peuvent être notifiés.

- **Place dans la stratégie thérapeutique :**

La prise en charge des infections respiratoires chez les bovins est fondée sur l'utilisation d'antibiotiques ayant une bonne diffusion pulmonaire. Dans un premier temps, le traitement consistera à utiliser des antibiotiques à large spectre, ciblant les bactéries les plus souvent impliquées dans les infections respiratoires (bactéries du genre *Pasteurella* : *P. multocida*, *M. haemolytica* et *H. somni*). Suivant la réponse au traitement, il sera nécessaire ou non d'utiliser d'autres antibiotiques. En effet, comme précisé auparavant, les pasteurelles peuvent être résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques. Dans ces cas là, il sera nécessaire de réaliser un antibiogramme afin de déterminer l'antibiotique auquel la bactérie impliquée est sensible. L'Excenel (ND) est une nouvelle alternative thérapeutique chez les bovins présentant une infection réfractaire aux antibiotiques utilisés en première intention. Il sélectionne les souches résistantes telles que les bactéries portant des bêta-lactamases à spectre étendu.

Cependant, selon le décret du 16 mars 2016, le ceftiofur fait partie de la liste des substances antibiotiques d'importance critique, (Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt 2016) et il ne peut être utilisé que sur la base de tests de sensibilité, en seconde ou troisième intention.

- **Evaluation du Service Médical Rendu :**

- Les infections respiratoires à *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*, et *Histophilus somni* non traitées exposent le patient à de graves conséquences sur son pronostic vital.
- L'Excenel (ND) est un traitement curatif de ces infections.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est intermédiaire.
- Cette spécialité est un traitement de seconde ou troisième intention du fait du risque d'antibiorésistance, chez les bovins ne répondant pas aux autres antibiotiques, et doit être utilisé après la réalisation d'un antibiogramme.
- L'intérêt en terme de santé publique de l'Excenel (ND) est important du fait de la fréquence de ces affections et des pertes économiques liées à ces dernières, mais aussi

car il est un traitement efficace contre des bactéries ne répondant pas aux autres stratégies thérapeutiques.

⇒ **SMR important : ici, le rapport efficacité/effets indésirables intermédiaire est contrebalancé par la gravité de la maladie, et surtout l'intérêt en terme de santé publique. Ce médicament comporte des restrictions d'utilisation, compte tenu de son inscription a la liste des antibiotiques d'importance critique.**

- **Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu :**

Compte tenu :

- De la démonstration dans une étude versus placebo d'une réduction importante du taux de mortalité ;
 - De la démonstration dans une étude versus comparateur clinique (enrofoxacine) de l'infériorité de l'Excenel (ND) d'un point de vue thérapeutique (efficacité inférieure) et économique ;
 - De l'apparition de résistances contre certains antibiotiques traitant cette affection ;
 - De son profil de tolérance satisfaisant ;
 - Du nombre important de produits existant déjà dans cette classe pharmacothérapeutique ;
- ⇒ **ASMR V : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription du fait de l'infériorité de l'Excenel (ND) vis à vis d'un de ses comparateurs cliniques.**

1.3.Exemple de la méthode d'évaluation humaine appliquée à un antiparasitaire vétérinaire : le Bravecto (ND) (annexe 4)

- Description du médicament :

Le Bravecto (ND) est une spécialité à base de fluralaner, un insecticide et acaricide systémique. Il agit comme un ectoparasiticide, c'est à dire qu'il tue les parasites vivant sur la peau et dans la fourrure des animaux. Il assure une activité insecticide immédiate et persistante sur les puces (*Ctenocephalides felis*) pendant 12 semaines, une activité acaricide immédiate et persistante sur les tiques pendant 12 semaines pour *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* et *Dermacentor variabilis*, ainsi qu'une activité acaricide immédiate et persistante sur les tiques pendant 8 semaines pour *Rhipicephalus sanguineus*.

- Besoin thérapeutique :

De nombreuses solutions existent pour traiter le chien de manière préventive contre ces parasites. Le besoin thérapeutique est donc actuellement couvert.

- Comparateurs cliniques pertinents (Cf tableau annexe 4) :

De nombreux comparateurs cliniques (Frontline tri-act/combo (ND), Effipro (ND), Advantix (ND), Frontline Spray (ND), Duowin (ND), Seresto (ND), Draxxin (ND), ...) existent dans l'indication utilisée en traitement de l'infestation par les puces et les tiques.

- Analyse des données disponibles :

A la dose de 25 mg/kg, le fluralaner a démontré une efficacité immédiate chez le chien et durant au moins 12 semaines pour les puces et les tiques, excepté *R. sanguineus* contre qui l'efficacité dure moins longtemps : 8 semaines. D'après une étude de terrain (annexe 4), le Bravecto (ND) est efficace contre les tiques (*I. ricinus*, *I. hexagonus*, *D. reticulatus* et *R. sanguineus*) et les puces (*Ctenocephalides spp.*). Le pourcentage de chiens déparasités était, dans cette étude, significativement non inférieure à celui obtenu avec le fipronil. De ce fait, Bravecto (ND) possède une efficacité non-inférieure au fipronil comme traitement des puces et des tiques. Des effets indésirables (troubles gastro-intestinaux modérés et transitoires) ont pu être notés chez 1,6 % des chiens.

- Place dans la stratégie thérapeutique :

La prise en charge thérapeutique et la prévention de l'infestation par les puces et les tiques chez le chien repose entre autre sur l'utilisation de médicaments insecticides et acaricides sous diverses formes galéniques (spray, collier, shampoing, ...). Le premier critère de choix d'un antiparasitaire externe repose sur son spectre d'activité. Les autres facteurs à prendre en compte

sont nombreux : facilité d'administration, durée d'activité, activités et style de l'animal, l'âge et le poids de l'animal, ...

Bravecto (ND) est une nouvelle alternative thérapeutique pour les chiens déjà infestés par les puces et les tiques ou en traitement préventif. Il apporte une nouvelle forme galénique sur le marché et une durée d'action supérieure aux spot on. Tous les chiens peuvent bénéficier en première intention du Bravecto (ND) dans ses indications.

- **Evaluation du Service Médical Rendu**

- Les parasites peuvent entraîner une détérioration de la qualité de vie, notamment les puces. Par ailleurs, les maladies transmises par les tiques et les puces peuvent engager le pronostic vital.
 - Le Bravecto (ND) peut être utilisé en tant que traitement préventif et curatif.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est haut.
 - Le Bravecto (ND) peut être utilisé en première intention.
 - Le Bravecto (ND) réduit très fortement le taux d'infestation contre les puces et les tiques et confère une protection efficace au chien durant 12 semaines (sauf pour *R. sanguineus*, où la protection n'est que de 8 semaines). Ces parasites sont très souvent rencontrés sur la peau et le pelage des chiens. Par ailleurs, ils peuvent entraîner une forte détérioration de la qualité de vie (notamment les puces avec la DAPP) voir engager le pronostic vital par les maladies qu'ils transmettent (notamment les tiques avec la piroplasmose). Ainsi, en France, 10 à 30 % des chiens seraient séropositifs à la maladie de Lyme (Dantas-Torres 2008). Son intérêt en terme de santé publique est donc important.
- ⇒ **SMR important : ici le rapport efficacité/effets indésirables est haut ce qui, combiné à la gravité de la maladie et à son intérêt pour la santé publique confère au BRAVECTO (ND) ce niveau de SMR.**

- **Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- De la démonstration dans de nombreuses études de l'efficacité du fluralaner durant 8 à 12 semaines contre les puces et les tiques ;
- De la démonstration dans une étude versus fipronil, traitement anti-puces et anti-tiques reconnu sur le marché, de la non-infériorité du Bravecto (ND) face au fipronil.

- Du mode d'administration plus facile et efficace : le comprimé permet à 100 % de la dose d'être absorbé par le chien, contrairement aux spot on, aux spray ou encore aux collier, souvent mal appliqués par le propriétaire.
 - De la durée de protection : 12 semaines (8 pour *R. sanguineus*), largement supérieur à tous les autres produits, excepté les colliers.
- ⇒ **ASMR IV : Amélioration mineure car il n'y a pas d'amélioration en terme d'efficacité et d'effets indésirables, cependant la facilité d'utilisation et la durée d'action permettent ce niveau d'ASMR.**

1.4.Exemple d'application de la méthode humaine à vaccin vétérinaire : le Nobivac L4 (ND) (annexe 5)

- Description du médicament :

Nobivac L4 (ND) est un vaccin indiqué chez le chien à partir de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la leptospirose. Nobivac L4 (ND) est constitué de 4 souches inactivées de bactéries du genre *Leptospira* (*Leptospira interrogans* sérotype Canicola, *Leptospira interrogans* sérotype Icterohaemorrhagiae, *Leptospira interrogans* sérotype Australis et *Leptospira kirschneri* sérotype Grippotyphosa), ce qui confère au chien une immunisation active contre :

- *L. interrogans* sérotype Canicola, *L. interrogans* sérotype Icterohaemorrhagiae et *L. kirschneri* sérotype Grippotyphosa afin de réduire l'infection et l'excrétion urinaire,
- *L. interrogans* sérotype Australis afin de réduire l'infection.

- Besoin thérapeutique :

La leptospirose canine est une maladie infectieuse bactérienne potentiellement grave, causée par des bactéries du genre *Leptospira*, transmises au chien par contact entre les muqueuses du chien et les liquides biologiques des hôtes vecteurs (rongeurs, mustélidés, canidés et ruminants), notamment l'urine. Le meilleur moyen de lutter contre cette maladie est de prévenir l'infection par la vaccination. A l'époque de la commercialisation de Nobivac L4(ND) il n'existait que des vaccins bi-valents, laissant le chien alors sensible aux autres sérotypes, notamment australis et grippotyphosa, dont la présence était de plus en plus importante en France. Le besoin médical est alors partiellement couvert.

- Comparateurs cliniques pertinents (Cf tableau annexe 5) :

Le Nobivac L4 ne possède pas de comparateurs cliniques pertinents, car aucun autre vaccin quadrivalent n'existe sur le marché au moment de sa commercialisation.

- Analyse des données disponibles :

Il a été mis en évidence une réduction significative de l'infection et de l'excrétion urinaire des *Leptospires* des sérotypes Canicola, Icterohaemorrhagiae et Grippotyphosa et une réduction de l'infection par les *Leptospires* du sérotype Australis. Cependant, bien qu'une réduction des signes cliniques a été démontrée, elle n'est pas significative. Ce vaccin est donc efficace en tant qu'il réduit significativement l'infection et l'excrétion urinaire et atténue également les signes cliniques. Le profil de tolérance peut être considéré comme satisfaisant.

- Place dans la stratégie thérapeutique :

Chez les chiens, la vaccination contre la leptospirose est préconisée avec deux injections de vaccin contenant plusieurs valences, à partir de 8 semaines, suivi d'un rappel tous les ans. Plus le nombre de valence est important, plus il protégera le chien contre un nombre important de sérotypes et plus il réduira le risque pour le chien d'être infecté. L'immunisation par un vaccin quadrivalent contre les sérotypes Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Australis est recommandée. Le vaccin Nobivac L4(ND) peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du chien selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.

- **Evaluation du Service Médical Rendu :**

- La leptospirose peut entraîner la mort chez des chiens jeunes et immunodéprimés, c'est la forme suraiguë. C'est donc une maladie qui affecte potentiellement le pronostic vital de manière immédiate ou dû aux complications
- Nobivac L4(ND) est un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- Nobivac L4(ND) est un traitement de première intention en prévention.
- Le vaccin Nobivac L4(ND) a un intérêt en santé publique. Il permet de protéger le chien en fournissant à l'animal un taux d'anticorps suffisant pour limiter la multiplication des bactéries et donc atténue les signes cliniques, qui peuvent conduire à la mort chez des animaux jeunes et immunodéprimés. La réduction de l'infection réduit également la baisse du nombre de leptospires dans l'environnement et donc le risque de transmission à d'autres individus s'en voit diminué. Il protège contre les 4 sérotypes les plus présents en France, ce qui fait que le chien peut tout de même développer la maladie en étant infecté par d'autres sérotypes

⇒ **SMR modéré : ici le rapport efficacité/effets indésirables est modéré. Bien que ce vaccin dispose un intérêt en terme de santé publique, le fait qu'il ne protège le chien que contre certains sérotypes va dans le sens de cette évaluation. Enfin, la maladie ne peut être considérée comme potentiellement mortelle que chez de rares individus.**

- **Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu :**

Compte tenu :

- De la démonstration d'une réduction de l'infection et de l'excrétion dans les urines des sérotypes Canicola, Icterohaemorrhagiae et Grippotyphosa et d'une réduction de l'infection par le sérotype Australis

- Du fait que Nobivac L4 (ND) soit le premier vaccin quadrivalent sur le marché
⇒ **ASMR I : Progrès thérapeutique majeur.**

1.5. Exemple d'application de la méthode humaine à un vaccin vétérinaire : le Bovilis BVD (ND) (annexe 6)

- Description principe actif

Bovilis BVD (ND) est un vaccin indiqué chez les bovins à partir de 8 mois pour immuniser le bovin contre l'infection transplacentaire du fœtus par le virus de la diarrhée virale bovine. Bovilis BVD (ND) est constitué de virus inactivé de la diarrhée virale bovine (BVD) type-1. La protection fœtale est obtenue si la primovaccination a été finalisée 4 semaines avant le début de la gestation. Les animaux qui ont été vaccinés dans les 4 semaines précédant la gestation ou pendant la gestation, ne seront pas protégés contre l'infection fœtale.

- Besoin thérapeutique

Les infections par le BVD sont très fréquentes dans les élevages de bovins. Cette infection a des conséquences diverses qui vont souvent d'une absence de symptômes à des symptômes cliniques complexes comme des troubles majeurs de la reproduction (infécondité, avortements) mais également des affections respiratoires, diarrhéiques, des malformations anatomiques congénitales et des syndromes hémorragiques. Le virus BVD est capable d'infecter le fœtus pendant la gestation et de provoquer une infection qui persistera toute la vie de l'animal sous certaines conditions. Ces IPI (Infecté Permanent Immunotolérant) excrètent le virus toute la vie de l'animal. La vaccination a donc pour but d'empêcher la production de nouveaux IPI par la vaccination de la mère pendant la gestation. D'autres vaccins existent et empêchent également l'infection transplacentaire du virus. Le besoin médical est donc couvert.

- Comparateurs cliniques pertinents (Cf tableau annexe 6)

Bovilis BVD (ND) possède deux comparateurs cliniques pertinents, le Mucosiffa (ND) et le Bovela (ND), en tant que protection fœtale contre le BVD.

- Analyse des données disponibles

Il a été mis en évidence l'efficacité du Bovilis BVD (ND) dans la protection du fœtus vis à vis du virus BVD dans une étude versus placebo. Aucun effet indésirable n'a été rapporté par ailleurs. Les effets indésirables sont donc ceux du RCP : dans de très rares cas, un léger œdème peut être observé pendant 14 jours au site d'injection. Dans de très rares cas également, une hyperthermie légère et transitoire peut survenir. Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité incluant un choc anaphylactique peuvent survenir.

- Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les bovins, des mesures de préventions sont préconisées dans les élevages naisseurs. En plus du contrôle des intrants, des mesures de biosécurité et de la détermination du statut des

cheptels, l'assainissement des élevages est nécessaire. Pour ce faire, la vaccination est indispensable. La vaccination a pour but de protéger les bovins séronégatifs et d'empêcher la production de veaux IPI, et doit être réalisée sur tout ou partie du troupeau. Bovilis BVD (ND) peut être utilisé en vaccination pour les vaches gestantes pour la protection fœtale.

- **Evaluation du Service Médical Rendu**

- Le BVD est une maladie ayant diverses conséquences. Souvent il n'y a pas de symptômes mais des troubles majeurs de la reproduction peuvent survenir, ainsi que des troubles respiratoires et diarrhéiques. Des problèmes plus rares tels que des malformations congénitales et des syndromes hémorragiques peuvent avoir lieu. C'est donc une maladie caractérisée par un handicap et/ou une détérioration importante de la qualité de vie.
 - Bovilis BVD (ND) est un traitement préventif.
 - Le rapport efficacité/effets indésirables est élevé.
 - Bovilis BVD (ND) est un traitement de première intention en prévention.
 - Le vaccin Bovilis BVD (ND) a un intérêt majeur en santé publique. En effet, les résultats d'efficacité laissent présager une protection complète du fœtus lorsque la mère est vaccinée au bon moment, et empêche donc la production de nouveaux IPI, qui sont la plaque tournante des infections par le BVD. Or, le BVD revêt une importance majeure au niveau économique dans les élevages français de part les troubles qu'il entraîne sur la reproduction (infécondité, avortement). De plus le vaccin Bovilis BVD (ND), en agissant à la source de l'infection permet d'assainir complètement un élevage infecté en plusieurs années.
- ⇒ **SMR important : ici le rapport efficacité/effets indésirables est haut et de plus l'intérêt majeur en terme de santé publique apporté par ce vaccin justifie ce niveau.**

- **Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte tenu :

- De la démonstration de l'efficacité de Bovilis BVD (ND) dans la prévention de l'infection du fœtus par la mère lors de la gestation.
 - De l'absence d'étude versus produit de référence.
- ⇒ **ASMR V : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription. En effet, nous n'avons pas d'étude versus produit de référence.**

2. Discussion

2.1. Rationnel du choix des exemples de médicaments étudiés

Nous avons retenu quatre médicaments qui illustrent trois grandes catégories : un antibiotique, deux vaccins et un antiparasitaire. Trois éléments nous ont conduit à étudier ces médicaments :

1. Elles représentent des classes thérapeutiques importantes du marché des médicaments vétérinaires en France. Les médicaments préventifs (vaccins + antiparasitaires) combinés aux antibiotiques représentent 66% (Figure 7) de part de marché du médicament vétérinaire en France en 2015.

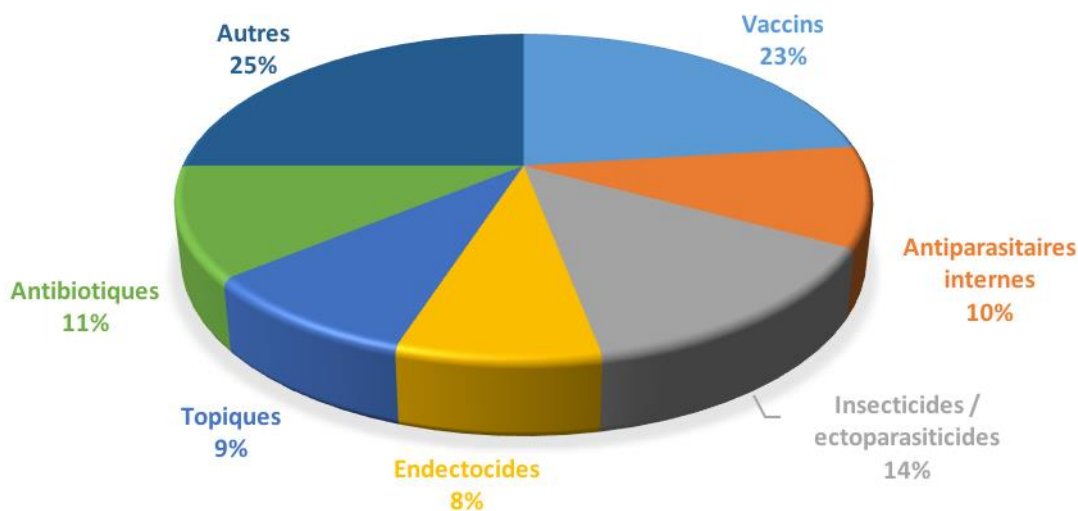


Figure 7 : Répartition du chiffre d'affaire par classe thérapeutique des médicaments vétérinaires (SIMV 2015)

2. L'usage de ces médicaments entraîne des externalités⁹:

- L'usage des antibiotiques entraîne une externalité négative : c'est l'antibiorésistance. En effet, l'utilisation des antibiotiques en médecine vétérinaire peut être à l'origine de résistances bactériennes. Les antibiotiques favorisent la sélection de gènes de résistance, d'autant plus lorsqu'ils sont utilisés à mauvais escient. Ces gènes de résistance peuvent être transmis à d'autres bactéries, puis à d'autres animaux et enfin à l'Homme (Singer and

⁹ On parle d'externalité lorsque l'activité de consommation ou de production d'un bien par un agent économique entraîne un effet externe, en procurant à autrui une utilité ou un avantage, sans médiation par les prix, ou au contraire une nuisance sans compensation. On distingue donc des externalités négatives ou positives.

Williams-Nguyen 2014), soit via contact direct, soit via l'environnement, soit via la chaîne alimentaire.

- L'usage des antiparasitaires entraîne plusieurs externalités. Deux négatives : la pollution environnementale, et la sélection de parasites résistants. Une positive : la diminution de la pression parasitaire dans l'environnement. Les animaux de production reçoivent en routine des traitements antihelminthiques qui ne sont pas complètement métabolisés et dont les résidus se retrouvent excrétés dans les bouses. Ces résidus peuvent avoir des effets sur la faune invertébrée dont le cycle se déroule dans les bouses, mais également sur la faune invertébrée vivant dans le sol. En effet, il a été prouvé que les traitements antihelminthiques réduisent significativement l'activité des insectes coprophages (Floate 1998). Or, les insectes bousiers recycleurs sont nécessaires à l'équilibre des écosystèmes et en particulier le cycle des nutriments, le cycle du carbone et la qualité des sols (aération des sols, augmentation de la percolation de l'eau). Cependant, il a été démontré qu'une utilisation raisonnée de ces molécules antiparasitaire (traitements sélectifs) a un effet limité sur l'environnement (Cooke, Morgan, and Dungait 2017). L'externalité positive réside dans le simple fait que l'utilisation d'antiparasitaires permet de réduire le taux d'infestation de la population aussi bien animale qu'humaine. En effet, les antiparasitaires provoquent une cassure dans le cycle des parasites, réduisant donc significativement leur nombre et le taux d'infestation de l'environnement et par conséquent le risque de contamination d'autres animaux et de l'Homme.
 - L'usage des vaccins entraîne une externalité positive : c'est la diminution des prévalences régionales des maladies. Dans le cas de maladies transmissibles endémiques et pouvant être prévenue par la vaccination (c'est le cas du BVD et de la leptospirose), la proportion d'animaux / de troupeaux vaccinés influence l'évolution de la prévalence de la maladie et par conséquent le risque pour les autres animaux / troupeaux d'être infectés. Ainsi, la prévention individuelle a un impact sur le risque pour la collectivité (pour les autres animaux / troupeaux, mais aussi pour l'Homme, car certaines de ces maladies sont zoonotiques).
3. Elles sont utilisées en traitement préventif ou curatif, chez les animaux de rente ou les animaux de compagnie.

Ces exemples ont permis de tester la méthode d'évaluation du SMR et de l'ASMR utilisée en médecine humaine sur des médicaments vétérinaire d'usages différents. Ils vont permettre dans la partie suivante d'illustrer la complexité de la transposition des SMR et ASMR tels que définis en médecine humaine en médecine vétérinaire.

2.2. Discussion et limites de la transposition du SMR et de l'ASMR en médecine vétérinaire

Dans ces exemples, nous avons suivi la méthodologie utilisée en médecine humaine. L'exercice proposé ici reste confronté au problème d'objectivation, dans la mesure où les avis ont été réalisés par mes soins et non par un comité d'expert. Toutefois, si la conclusion aurait pu être différente, l'exercice permet d'identifier les limites de la démarche.

2.2.1. Modalités d'attribution des valeurs du SMR et d'ASMR

Premièrement, les comparateurs cliniques utilisés notamment dans l'évaluation de l'ASMR (pour la comparaison du rapport efficacité/effets indésirables) mais aussi dans d'autres critères tels que le besoin thérapeutique ou la place dans la stratégie thérapeutique n'ont pas été évalués auparavant. Il est donc difficile de donner une vraie valeur à ces comparateurs et donc à l'évaluation. En effet, si l'on compare la spécialité étudiée à un médicament au SMR et à l'ASMR inconnu, il est difficile de donner de la valeur à nos résultats.

Par ailleurs, la part de l'évaluation prise par le rapport efficacité/effets indésirables comparée aux autres variables composants l'évaluation du SMR est majeure. Cette variable domine les autres, comme démontré par Le Pen et al (Le Pen, Priol, and Lilliu 2003) en médecine humaine. L'influence de ce critère rapproche cette analyse de celle effectuée lors de la demande d'AMM, où la balance bénéfice/risque est un critère d'obtention de l'AMM. Cette proximité entre les évaluations que nous avons effectuées et l'AMM est renforcée par le fait que les études utilisées sont celles disponibles dans les dossiers d'AMM des médicaments.

2.2.2. Critères manquants, incomplets ou inadaptés

Les exemples ont permis de mettre en lumière les critères manquants, incomplets ou inadaptés.

Tout d'abord, le critère de santé publique utilisé pour évaluer le SMR est incomplet. En médecine humaine, il est calculé à partir de l'impact du médicament sur l'état de santé de la population générale en pratique réelle, de sa capacité attendue à répondre à un besoin de santé publique identifié et de son impact attendu sur le système de santé (paragraphe 1.2.2.5). Ainsi, ce critère concerne uniquement la santé humaine. Appliqué comme tel au médicament vétérinaire, ce critère est équivalent à l'intérêt en terme de santé animale. Comme expliqué précédemment (paragraphe 2.1) les médicaments vétérinaires ont également des externalités sur l'Homme et l'environnement. Ainsi, le critère « intérêt en terme de santé publique » est inadapté car il ne prend pas en compte toutes les externalités du médicament vétérinaire.

Par ailleurs, un critère considérant la facilité d'utilisation fait défaut, notamment au regard des spécificités d'utilisation du médicament en médecine vétérinaire. L'observance¹⁰ est un paramètre important en médecine vétérinaire (tout comme en médecine humaine), car ce sont les détenteurs d'animaux qui pratiquent les traitements (à des animaux plus ou moins coopératifs).

Enfin, le temps d'attente¹¹ associé aux traitements des animaux de rente constitue une spécificité à considérer. Il est important à prendre en compte en médecine vétérinaire car il peut avoir un rôle dans la quantité de résidus dans la viande, le lait ou les abats. Aussi, un médicament au temps d'attente plus court qu'un autre avec la même indication sera considéré comme apportant un service supérieur, car l'éleveur aura une charge de travail plus faible.

La grille utilisée en médecine humaine ne semble pas pouvoir être appliquée en l'état de manière satisfaisante pour les médicaments vétérinaires, car contenant des critères inadaptés. Des critères supplémentaires sont à considérer (observance entre autres), d'autres restent à redéfinir (comparaison efficacité/innocuité, impact sur la santé publique et l'environnement) et certains pourraient être exclus compte tenu des critiques qu'ils ont déjà subies en médecine humaine (nature du traitement et gravité de l'affection).

¹⁰ L'observance est définie par la capacité à prendre correctement un traitement, tel que prescrit par le vétérinaire.

¹¹ Le temps d'attente est la période nécessaire entre la dernière administration d'un médicament vétérinaire à un animal et la collecte des denrées provenant de cet animal, afin de garantir que ces denrées ne contiennent pas une quantité de résidus supérieure aux limites maximales établies.

Qui plus est, au-delà des critères, c'est la forme du SMR et de l'ASMR qui pose problème. En effet, la proximité entre l'évaluation de l'AMM et du SMR émanant de l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables, ainsi que la confusion ayant lieu parfois entre le SMR et l'ASMR, nécessite des modifications.

**Partie 3 : Une méthode d'évaluation
adaptée aux spécialités vétérinaires :
proposition de SMRvet (Service Médical
Rendu Vétérinaire)**

L'objectif de la mise en place d'un SMR adapté au médicament vétérinaire (**SMR_{vet}**), proche du SMR et de l'ASMR, serait de fournir des éléments supplémentaires à ceux de l'AMM et pouvant guider le régulateur, le prescripteur voire le propriétaire sur la régulation à mettre en place ou sur le plan thérapeutique à adopter. Ainsi, le SMR_{vet} pourrait aider les acteurs de la santé animale dans la prescription du traitement le plus adapté à la situation. De ce fait, le SMR_{vet} pourrait améliorer l'optimisation de l'usage des effets des médicaments vétérinaires, en réduisant les externalités négatives sur la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes.

La partie 2 a permis de montrer que la grille d'évaluation utilisée en médecine humaine n'est pas applicable en tant que telle à la médecine vétérinaire, et qu'une solution pertinente serait de proposer un SMR_{vet} qui serait attribué à un médicament en plus de l'AMM et qui regrouperait les 2 concepts de SMR et d'ASMR. Il devrait donc se différencier complètement de l'AMM en ne jugeant plus le médicament dans l'absolu mais avec une approche comparative.

1. Détermination du SMR_{vet} : cadre conceptuel

Dans le cadre du SMR_{vet}, les médicaments vétérinaires sont analysés avec une approche comparative. La détermination des comparateurs cliniques pertinents du médicament évalué est donc essentielle avant toute chose. Ces comparateurs cliniques sont ensuite utilisés dans chaque étape du SMR_{vet}. En médecine humaine, les comparateurs cliniques sont définis comme « les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation » (HAS 2017). De la même façon, en médecine vétérinaire, les comparateurs cliniques du médicament évalué sont tous les médicaments ayant la même indication dans la même espèce et pouvant être utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique (donc ayant la même nature préventive, curative, symptomatique ou métaphylactique) à la date de l'évaluation. L'importance de ces comparateurs oblige à les définir de manière standardisée lors de chaque évaluation, avec les mêmes caractéristiques : nom commercial, molécule, laboratoire, espèce(s) cible(s), voie d'administration, modalités d'utilisation, temps d'attente (dans le cas des animaux de rente) et indication thérapeutique. Les comparateurs sont présentés sous forme d'un tableau. Au cours de l'évaluation, le médicament doit alors être utilisé en comparaison d'au moins un de ses comparateurs cliniques.

La suite de cette partie vise à définir les différents critères à prendre en compte dans le SMR_{vet}. Pour cela, chaque critère composant le SMR est ici analysé pour décider s'il est retenu ou exclu dans le cadre du SMR_{vet}, après argumentation. Il est bien important de garder à l'esprit, qu'à la différence du SMR humain, le SMR_{vet} entre dans une exigence d'approche comparative.

1.1. Critères d'évaluation du SMR utilisés dans le cadre du SMR_{vet}

- **Critère 1 : Le rapport efficacité-effets indésirables**

En médecine humaine, ce critère pose problème pour deux raisons. Premièrement, l'importance de ce critère dans la détermination du SMR conjuguée au fait que ce rapport est déjà évalué dans l'AMM entraîne une réelle proximité entre l'AMM et le SMR. Deuxièmement, l'analyse des essais cliniques est utilisée à la fois pour le SMR et l'ASMR, amenant une confusion et une certaine redondance. En effet, ce critère sert à répondre à deux types de questions en parallèle :

- Le médicament est-il efficace (SMR) ? / le médicament est-il plus ou moins efficace que les autres médicaments de l'indication (ASMR) ?
- Le médicament entraîne-t-il des effets indésirables (SMR) ? / Le médicament entraîne-t-il plus ou moins d'effets indésirables que les autres médicaments de l'indication (ASMR) ?

Réaliser une seule évaluation (ne plus évaluer le SMR et l'ASMR mais seulement le SMR_{vet}), et évaluer seulement le rapport dans une approche comparative permet de résoudre les 2 problèmes soulevés. Il s'agit ici des 2 principaux arguments suggérant de synthétiser l'ensemble de l'information dans la valeur SMR_{vet}.

Dans le cadre du SMR_{vet}, le rapport efficacité/innocuité est évalué en comparaison d'un médicament référent de la liste des comparateurs cliniques pertinents effectuée auparavant. Le rapport efficacité/innocuité vise à déterminer si le médicament étudié est plus ou moins efficace que le médicament référent et s'il a plus ou moins d'effets indésirables. Le résultat de l'évaluation sur ce critère est formulé sur la base d'une infériorité, d'une non infériorité ou d'une supériorité du médicament étudié par rapport au comparateur clinique. Deux paramètres clés s'avèrent déterminants dans le processus d'évaluation et dans la conclusion obtenue : **le choix du/des comparateur clinique et les résultats des essais thérapeutiques.**

Afin de déterminer si l'essai fourni par le laboratoire est recevable et utilisable pour déterminer le rapport efficacité/innocuité, une étude de recevabilité préalable doit être effectuée, selon les modalités suivantes :

- Une étude d'efficacité et d'innocuité versus placebo n'est pas recevable
- Le médicament de référence utilisé dans l'étude d'efficacité et d'innocuité doit faire partie de la liste des comparateurs cliniques pertinents. Elle n'est pas recevable si ce n'est pas le cas. Il est donc crucial de bien définir les comparateurs cliniques au début de l'évaluation du SMR_{vet}.
- Les critères de jugement utilisés dans l'étude doivent être pertinents. Ces critères doivent donc être pertinents par rapport à la maladie, au traitement et à la question posée. Ils doivent être clairs, validés par la communauté scientifique, reproductibles, sensibles et spécifiques. Les deux types de critères de jugement recommandés (Cucherat 2013) sont considérés comme des références. Ainsi, sont exigés (i) des critères cliniques de jugement (clinical endpoint) qui correspondent aux objectifs thérapeutiques d'un traitement (mortalité, morbidité, qualité de vie en bonne santé), et (ii) des critères intermédiaires de

substitution (surrogate endpoint) qui permettent d'anticiper l'effet du traitement sur les critères cliniques pertinents lorsque la durée de suivi et/ou le nombre de patients inclus dans les essais cliniques ne permettent pas de disposer de ces critères cliniques ou que le critère clinique n'est pas acceptable (mort).

- La qualité méthodologique de l'étude est également évaluée. Il existe de nombreux scores permettant d'évaluer la qualité méthodologique d'un essai clinique. Le score le plus souvent utilisé est le score de Jadad qui va de 0 (très faible) à 5 (rigoureux). Il prend en compte trois items (Halpern and Douglas 2005) :

- La randomisation : l'étude est elle décrite comme randomisée ?
- La méthode d'aveugle : l'étude est elle décrite comme en double aveugle ?
- Le retrait : y a-t-il une description des retraits d'étude et des abandons ?

Des points sont rajoutés au score si la méthode de randomisation est appropriée et si la méthode d'aveugle est appropriée. Des points sont retirés si au contraire elles sont inappropriées.

Cette étude de recevabilité n'est pas réalisée en médecine humaine. Les études disponibles sont seulement décrites, en particulier leur méthodologie, comme précisé dans le paragraphe 1.2.1.4 de la partie 1.

Ce critère, présent dans le cadre SMR mais évalué dans le cadre du SMR_{vet} selon un protocole plus précis, a une composante fortement comparative. Ce caractère comparatif aurait probablement eu un intérêt dans l'évaluation du Bravecto (ND) (partie 2, paragraphe 1.2), qui a obtenu un résultat de SMR I et d'ASMR V. L'ASMR insuffisant résulte de l'existence d'une étude démontrant la non-infériorité du Bravecto (ND) sur le fipronil. Avec le critère rapport efficacité/effets indésirable, le SMR_{vet} du Bravecto (ND) aurait probablement obtenu une évaluation plus faible (SMR_{vet} sans doute inférieur au niveau maximum).

- **Critère 2 : la place dans la stratégie thérapeutique**

En médecine humaine, ce critère est fondamental dans la décision de prise en charge. Il permet, pour les prescripteurs, de hiérarchiser les médicaments d'une classe thérapeutique. De la même manière, la place dans la stratégie thérapeutique revêt une importance particulière dans l'objectif du SMR_{vet}. En effet, dire qu'un médicament n'a

pas de place dans la stratégie thérapeutique, ou recommander sa prescription en deuxième ou troisième intention est un point fondamental dans l'évaluation du SMR_{vet}. On peut particulièrement voir son importance dans l'évaluation de l'Excenel (ND) (ND) (partie 2, paragraphe 1.1), où en raison de sa classification en tant qu'antibiotique critique, le ceftiofur ne peut être utilisé qu'en deuxième ou troisième intention à la suite d'un test de sensibilité. Dans le cadre du SMR_{vet}, ce critère est évalué de la même façon qu'en médecine humaine (partie 1, paragraphe 1.2.1.5), c'est à dire en déterminant la place du médicament dans une stratégie thérapeutique notamment au regard des autres thérapies disponibles et en fonction de l'existence d'alternatives thérapeutiques.

- **Critère 5 : l'impact en terme de santé publique**

Comme décrit précédemment, en médecine humaine, le critère de santé publique tient compte uniquement de la santé humaine (impact sur la santé de la population générale, capacité de réponse à un besoin de santé publique et impact sur le système de soins) (Dahan 2013). En médecine vétérinaire, les médicaments ont un effet sur la santé animale, mais également sur la santé humaine (par exemple l'antibiorésistance) et la santé des écosystèmes (par exemple la pollution environnementale par les médicaments antiparasitaires). La mention du SMR en médecine vétérinaire dans le plan national de réduction des risques d'antibiorésistance (Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt 2012) a été en effet motivé pour son intérêt dans les liens entre usage d'antibiotiques vétérinaires et santé humaine.

Le critère intérêt en terme de santé publique tel que défini actuellement dans le SMR ne prend pas en considération toutes les externalités des médicaments vétérinaires sur la santé humaine et des écosystèmes en particulier. Le SMR_{vet} doit aussi intégrer de potentielles externalités afin de mettre en évidence l'impact réel du médicament vétérinaire sur la santé publique (vétérinaire et humaine) et l'environnement. Ainsi l'impact en terme de santé publique dans le SMR_{vet} est défini par :

Impact en terme de santé publique

=

Impact sur l'état de santé de la population animale (dimension quantitative) : le médicament contribue-t-il à améliorer de façon notable l'état de santé de la population animale (fondé sur des critères quantitatifs directs, tels que la mortalité, la morbidité, les performances zootechniques, l'amélioration de la qualité de vie et de l'état de santé ainsi que les handicaps évités) ?

+

Impact sur l'état de santé de la population humaine

(dimension quantitative et ou qualitative) : le médicament, de part ses externalités, a-t-il une influence positive ou négative sur l'état de santé de la population humaine ?

+

Impact sur la santé des écosystèmes (dimension quantitative et/ou qualitative) : le médicament, de part ses externalités, a-t-il un impact positif ou négatif sur la santé des écosystèmes ?

+

Capacité de réponse à un besoin de santé animale identifié (dimension qualitative) : le médicament est-il capable de répondre au besoin de santé animale (déterminé à partir de l'analyse de la santé de la population et de la disponibilité de stratégies thérapeutiques efficaces afin de traiter les affections, et de leurs performances respectives) ?

+

Capacité de réponse à un besoin de santé humaine et/ou des écosystèmes (dimension qualitative) : les médicaments vétérinaires, de part leur externalités, peuvent ils répondre à des besoins de santé humaine et/ou des écosystèmes ? C'est par exemple le cas du vaccin contre la rage, qui est capable de répondre à un besoin de santé publique humaine. Le besoin est déterminé, de la même façon, à partir de l'analyse de la santé de la population/des écosystèmes et de la disponibilité de stratégies thérapeutiques efficaces afin de traiter les affections, et de leurs performances respectives.

+

Impact sur le système de santé animale (dimension quantitative et/ou qualitative) :

Le médicament a-t-il un impact sur le système de santé de part ses conséquences attendues sur les pratiques médicales, l'utilisation des services et la consommation des soins ?

Par exemple, lors de l'évaluation du SMR de l'antiparasitaire Bravecto (ND) (partie 2, paragraphe 1.2), son externalité positive sur la diminution de la pression parasitaire dans l'environnement (correspond au point « capacité de répondre à un besoin de santé animale » de l'équation précédente) a été intégrée, contrairement à ses externalités négatives avec la pollution environnementale et la sélection de parasites résistants

(correspondent respectivement aux points « impact sur la santé des écosystèmes » et « impact sur la sante humaine » de l'équation précédente).

1.2. Nouveaux critères

- **L'observance :**

A l'instar de la médecine humaine, l'observance est un concept important en médecine vétérinaire. L'observance n'est pas prise en compte dans le SMR mais elle l'est parfois partiellement dans l'ASMR lorsque la variable « facilité d'utilisation » est utilisée. Plusieurs catégories de facteurs définissent l'observance (les facteurs socio-économiques, lié au système de soins, liés aux patients, liés à la maladie et liés au traitement). Pour le SMR_{vet}, seuls les facteurs liés au traitement sont pris en compte et influencent donc l'observance du traitement étudié par rapport aux comparateurs cliniques. Ces facteurs sont : la fréquence d'administration, le délai d'action et la durée du traitement. La combinaison de ces facteurs détermine l'observance attendue du médicament. Par exemple, lors de l'évaluation du Bravecto (ND) (cf partie 2, paragraphe 1.2), le critère « observance » aurait pu permettre au médicament d'être mieux évalué grâce à sa forme galénique (comprimé) et sa durée d'action (3 mois), comparé aux comparateurs cliniques.

- **Le temps d'attente :**

Il est important de prendre en compte ce critère car il peut influencer le SMR_{vet} de deux façons :

- Un temps d'attente plus court peut entrainer une diminution de la quantité de résidus dans les denrées animales. En effet, la probabilité d'erreurs varie en fonction de la durée du temps d'attente. Par exemple, avec un médicament au temps d'attente de zéro jour (lors de l'administration du médicament la teneur en résidus dans les denrées est en permanence en dessous des LMR) il n'y a pas d'erreur possible. Le temps d'attente est dans ce cas en lien avec la santé publique (en diminuant le risque de transmission d'antibiorésistance par exemple).
- Un temps d'attente plus court peut également faciliter le travail de l'éleveur. Par exemple, un éleveur laitier doit séparer le lait des vaches traitées durant la durée

du temps d'attente, compliquant son travail. Le temps d'attente est dans ce cas lié à la difficulté de travail de l'éleveur.

- Un temps d'attente plus court peut enfin permettre à l'éleveur de réaliser des économies. Par exemple, un éleveur laitier doit jeter le lait des vaches traitées pendant la durée du temps d'attente, causant des pertes économiques. Le temps d'attente est dans ce cas lié à un aspect économique.

Ce critère aurait changé le résultat de l'évaluation de l'Excenel (ND) (*cf* partie 2, paragraphe 1.1), car ce dernier a un temps d'attente lait pour les bovins de 0 jours, inférieur à tous ses comparateurs cliniques.

1.3. Critères d'évaluation du SMR non utilisés dans l'évaluation du SMR_{vet}

- **Critère 3 : la gravité de l'affection**

En médecine humaine, ce critère permet *in fine* de grader la maladie concernée par le médicament selon le risque d'affecter le pronostic vital ou bien de causer un handicap. Comme indiqué précédemment (partie 1, paragraphe 1.3) des études (Le Pen, Priol, and Lilliu 2003), (Dahan 2013) ont mis en évidence la domination de ce critère. Ceci rendant le SMR peu discriminant. De plus, puisque le SMR_{vet} est déterminé dans une approche purement comparative, le médicament évalué ainsi que son comparateur clinique pertinent ont la même indication. Donc, le critère « gravité de l'affection » ne permet pas dans le SMR_{vet} de situer un médicament vis à vis de son comparateur clinique. Ces deux limites expliquent ainsi pourquoi ce critère est exclu dans le cadre du SMR_{vet}

- **Critère 4 : la nature du traitement**

En médecine humaine, ce critère détermine si le médicament évalué est un traitement préventif, curatif ou encore symptomatique. Ce critère n'influe peu voire pas sur le SMR du médicament. On peut penser qu'il en est de même en médecine vétérinaire. Par ailleurs, dans une approche comparative, la plupart du temps le médicament de référence utilisé comme comparaison a le même caractère préventif, curatif, symptomatique ou métaphylactique que le médicament évalué. Ainsi, dans la plupart des cas, ceci ne permet pas de hiérarchiser le médicament par rapport à son comparateur clinique pertinent. Ces deux points expliquent pourquoi dans le cadre du SMR_{vet} ce critère n'est pas conservé.

1.4. Hiérarchisation et pondération des critères

Comme précisé auparavant, la mise en place du SMR_{vet} a deux objectifs :

- Objectif 1 : permettre d'améliorer l'efficacité de la stratégie thérapeutique (délivrer le traitement le plus adéquat d'un point de vue thérapeutique dans une indication)
- Objectif 2 : en terme de santé animale, de santé humaine et d'environnement (limiter les effets néfastes des médicaments vétérinaires sur l'animal, l'Homme et l'environnement).

Parmi les critères du SMR_{vet}, tous remplissent ces objectifs mais dans des mesures différentes, suggérant de proposer une pondération semi-quantitative (Tableau 6) :

- Rapport efficacité/effets indésirables : ce critère répond directement à l'objectif 1, car il permet de savoir si le médicament est plus ou moins efficace et s'il a plus ou moins d'effets indésirables que ses comparateurs cliniques. Il répond aussi à l'objectif 2 mais dans une moindre mesure puisqu'il ne concerne que la santé animale. En effet, le résultat de ce critère permet de définir l'impact du médicament sur la santé animale.
- Intérêt en terme de santé publique/environnement : ce critère, via les différents paramètres de son équation (cf paragraphe 1.1) répond majoritairement à l'objectif 2, mais dans une moindre mesure à l'objectif 1, via les paramètres « impact sur la santé animale », « capacité de réponse à un besoin de santé animale identifié » et « impact sur le système de santé animale ».
- Place dans la stratégie thérapeutique : ce critère répond seulement à l'objectif 1. En effet, en fonction des résultats de ce critère, le médicament est placé au sein d'une stratégie thérapeutique, permettant son utilisation au meilleur endroit de cette stratégie.
- Observance : ce critère répond seulement à l'objectif 1. En effet, plus le médicament prend en compte les sous critères de l'observance (la fréquence d'administration, le délai d'action et la durée du traitement) plus il est adéquat pour traiter une maladie.
- Temps d'attente : ce critère répond au deux objectifs de manière équivalente. Diminuer le temps d'attente diminue le risque de présence de résidus dans les denrées animales, répondant à l'objectif 2. Diminuer le temps d'attente a aussi une influence sur la difficulté de travail de l'éleveur et lui permet de réaliser des économies, répondant à l'objectif 1.

Critères		Ordre d'utilisation	Objectifs			
			Stratégie thérapeutique		Santé animale, santé humaine et des écosystèmes	
			Par sous-critère	Global	Par sous-critère	Global
Rapport efficacité - effets indésirables	Le médicament est-il plus ou moins efficace que ses comparateurs cliniques ?	1	+++	+++	+	+
	Le médicament a-t-il plus ou moins d'effets indésirables que ses comparateurs cliniques ?		+++		+	
Intérêt en terme de santé publique	Impact sur l'état de santé de la population animale	2.1	+++	+	+++	+++
	Impact sur l'état de santé de la population humaine		0		+++	
	Impact sur la santé des écosystèmes		0		+++	
	Capacité de réponse à un besoin de santé animale identifié		+++		+++	
	Capacité de réponse à un besoin de santé humaine et/ou des écosystèmes		0		+++	
Impact sur le système de santé animale	+++	+++				
Place dans la stratégie thérapeutique		2.2	++		0	
Observance (fréquence d'administration, délai d'action et durée du traitement)		2.3	++		0	
Temps d'attente	Quantité de résidus	2.3	0	+	++	+
	Contraintes de travail pour l'éleveur		++		0	
	Economies réalisées par l'éleveur		+		0	

Tableau 6 : les critères et leurs sous critères entrant dans l'évaluation du SMR_{veb} et leur poids décisionnel dans les deux objectifs

1.5. Déroulé de l'évaluation

Comme pour la détermination du SMR humain, l'évaluation débute par la description du médicament : description du principe actif, l'(les) indication(s), la posologie et la détermination des comparateurs cliniques pertinents. En se plaçant dans une approche comparative, les comparateurs cliniques sont ensuite utilisés dans chaque étape du SMR_{vet}, faisant de leur choix une des clés de l'évaluation.

Par la suite la comparaison du rapport efficacité/innocuité avec un des comparateurs cliniques pertinents est effectuée. Avant de déterminer le rapport il est nécessaire d'évaluer la recevabilité de l'étude fournie, comme précisé dans le paragraphe 1.1. Comme illustré dans la Figure 8, deux cas peuvent se présenter à la suite de l'évaluation de la recevabilité de l'étude.

- Soit l'étude n'est pas recevable. Dans ce cas là, soit d'autres essais cliniques existent et l'étude de recevabilité est reconduite avec ces nouveaux essais, soit il n'existe pas d'autre essai clinique et dans ce cas là, le SMR_{vet} n'est pas évalué.

- Soit l'étude est recevable. Dans ce cas, le rapport efficacité/innocuité du médicament peut être évalué en comparaison avec le comparateur clinique pertinent.

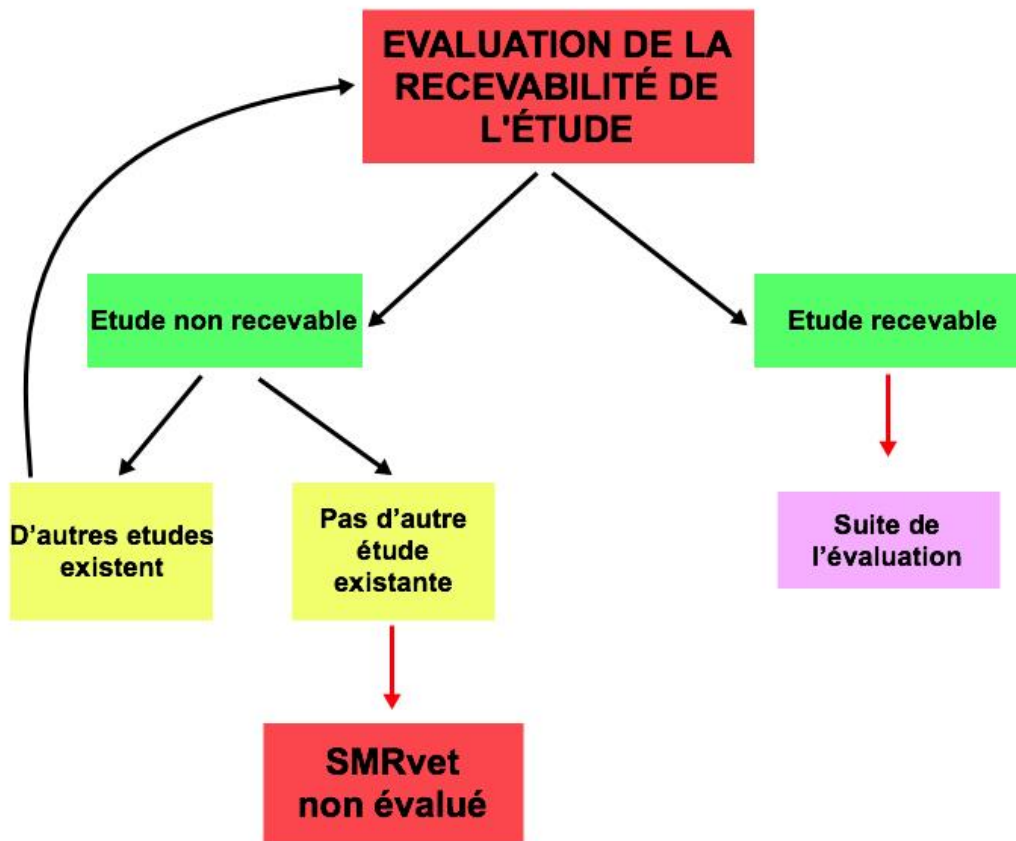


Figure 8 : Les différentes possibilités émanant de l'évaluation de la recevabilité de l'étude

Le résultat de l'évaluation du rapport efficacité/effets indésirables est soit une infériorité, soit une non infériorité, soit une supériorité (Figure 9). Dans le cas d'une infériorité, le SMR_{vet} est jugé insuffisant. Si la conclusion est une non infériorité voire une supériorité, alors les critères suivants (l'intérêt en terme de santé publique, la place dans la stratégie thérapeutique, le temps d'attente puis l'observance) peuvent être évalués par leur ordre d'importance : c'est la deuxième étape.

Finalement, le résultat de l'étude du rapport efficacité/effets indésirables, conjugué avec les résultats des critères constituant la deuxième étape permettent de déterminer le niveau de SMR_{vet}.

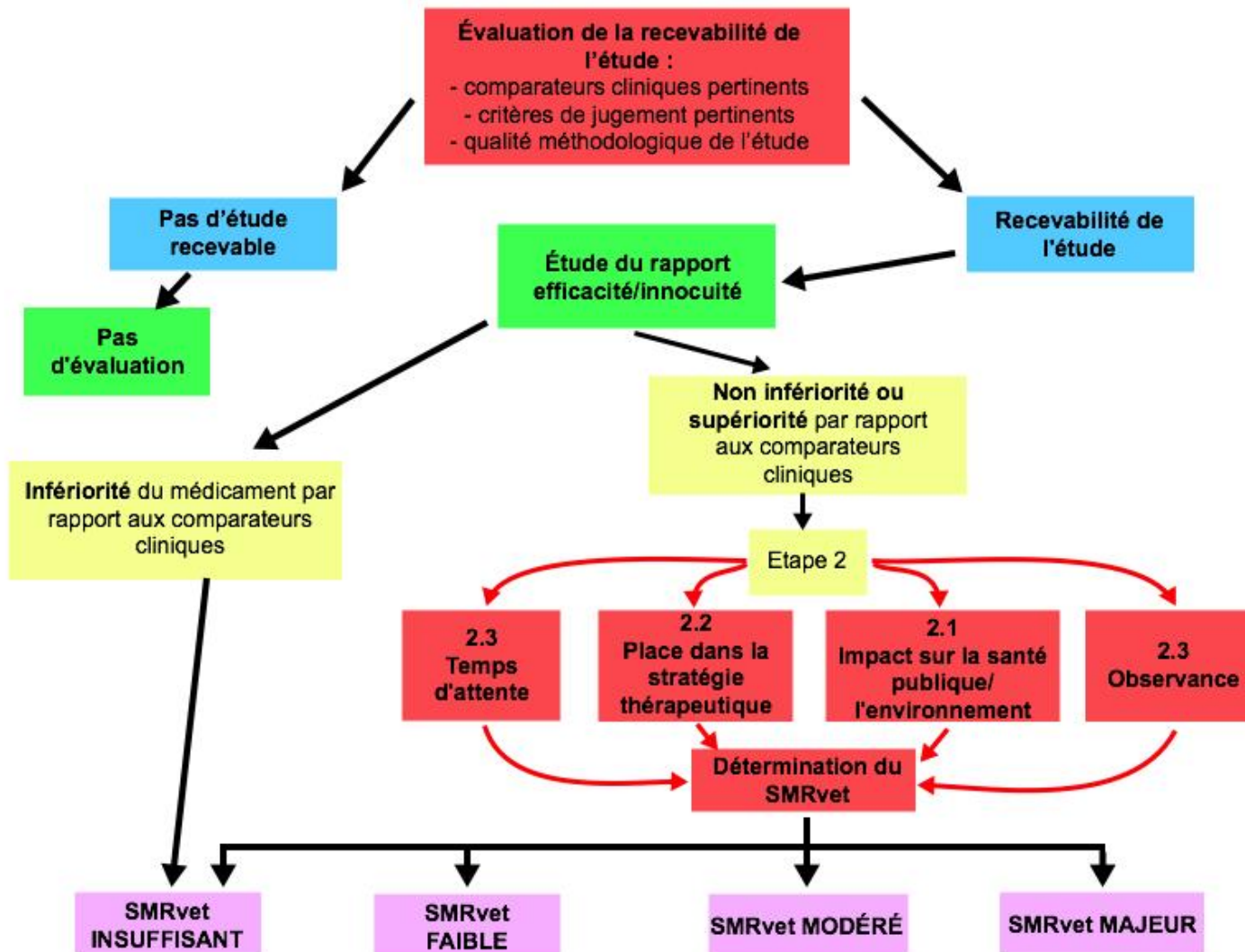


Figure 9 : Proposition d'évaluation du SMR en médecin vétérinaire : le SMR_{vet}

2. Limites de l'évaluation du SMR_{vet}

2.1. Objectivation de l'évaluation

L'un des problèmes de l'évaluation du SMR_{vet} est son objectivation. Comme énoncé précédemment, une hiérarchisation et une pondération semi quantitative des critères ont été proposées. Cependant, la pondération des uns par rapport aux autres reste subjective. La pondération et le résultat peuvent ainsi varier selon l'évaluateur du SMR_{vet}. En médecine humaine, le SMR et l'ASMR sont le fruit d'une discussion entre les membres de la CT qui donne un résultat consensuel.

Une possibilité pour pondérer ces critères de manière objective est la mise en place d'une grille d'évaluation pondérée par des scores, dépassant la pondération proposée (Tableau 6). Selon leur hiérarchie, un score serait donné à chacun des critères. Le score global donnerait le niveau de SMR_{vet}. Une telle démarche a été réalisée dans le cadre du bien être animal, avec le projet Welfare Quality (Jones and Manteca 2018).

L'établissement d'une telle grille d'évaluation pondérée dépasse le cadre de ce travail, mais semble être un élément essentiel au développement du SMR_{vet}.

2.2. Pertinence des comparateurs cliniques

Une autre limite vient de l'approche comparative dans laquelle a été défini le SMR_{vet}. Premièrement, comme énoncé précédemment, la comparaison du médicament se fait par rapport à un médicament de la liste des comparateurs cliniques. Cependant, il est évident que le résultat de la comparaison dépendra du comparateur clinique choisi, instaurant un biais dans le SMR_{vet}. Deuxièmement, les comparateurs cliniques utilisés lors des premières évaluations n'auront pas été évalués, leur valeur ne sera donc pas connue. Ainsi, ces évaluations seront contestables. Or les premiers médicaments évalués serviront eux mêmes de comparateurs cliniques par la suite dans d'autres évaluations. Ces évaluations seront de ce fait elles mêmes contestables.

2.3. Application

Enfin, la principale limite du SMR_{vet} reste son application pratique. La mise en place d'une entité évaluant le SMR_{vet} ainsi que l'investissement nécessaire des laboratoires pharmaceutiques afin de fournir les recherches d'efficacité et d'innocuité constituent deux entraves à l'application du SMR_{vet} . Aussi, l'application pratique par laquelle le SMR_{vet} remplirait ses objectifs par l'influence qu'il aurait sur les médicaments via le régulateur, le prescripteur ou le propriétaire pose problème. Comme nous le verrons par la suite, de nombreuses possibilités existent, faisant intervenir différents acteurs.

3. Utilisation pratique du SMR_{vet}

3.1. Place du SMR_{vet} dans le circuit d'évaluation du médicament

L'évaluation du SMR_{vet} peut intervenir :

- dans le cadre du dossier d'AMM. Un SMR_{vet} insuffisant pourrait entraîner un refus d'AMM par exemple. Cette possibilité semble complexe. En effet, la procédure centralisée, obligatoire pour les médicaments issus de la biotechnologie ainsi que pour les promoteurs de croissance (ANSM 2014), facultative pour les autres, offre une AMM au niveau européen au médicament étudié par l'EMA. Ainsi, afin de prendre en compte le SMR_{vet} dans le dossier d'AMM, il faut mettre en place une logique européenne, ce qui semble difficile. Il en va de même pour la procédure décentralisée¹² ou celle de reconnaissance mutuelle¹³, car une logique semblable entre plusieurs états est là aussi nécessaire (ANSM 2014).

- après l'AMM. Le SMR_{vet} n'aurait pas d'influence sur l'obtention de l'AMM, mais pourrait servir de support à une régulation et impacterai la commercialisation du médicament. Cette solution est plus facile à mettre en place, car elle demande uniquement une logique nationale. L'évaluation du SMR_{vet} n'aurait une influence sur le médicament qu'au niveau national. Nous nous placerons dans ce cas-là pour la suite de notre étude.

3.2. Applications

Dans le cas où le SMR_{vet} est déterminé à la suite de l'AMM, le SMR_{vet} peut avoir une influence sur la vie du médicament, positive ou négative, de plusieurs manières. Les différentes applications possibles listées ci-dessous peuvent être complémentaires et ne sont pas exclusives.

¹² La procédure décentralisée est une procédure est appliquée lorsque le laboratoire souhaite enregistrer un médicament vétérinaire dans plusieurs états membres de l'union européenne et que la spécialité n'est pas déjà enregistrée dans un autre pays membre. L'un des états où le laboratoire souhaite enregistrer le médicament sert d'état membre de référence.

¹³ La procédure de reconnaissance mutuelle est appliquée quand le produit a déjà une AMM dans un autre état membre. Ce dernier fait office d'état membre de référence.

3.2.1. Régulation de la vente des médicaments selon leur évaluation

Le SMR_{vet} peut servir à réguler la vente de médicaments, dans un cadre légal. On peut imaginer qu'un médicament avec un SMR_{vet} insuffisant ne pourrait pas être légalement prescrit, mis à part dans certaines situations précises. Par exemple, dans le cas d'un chien avec une infection du tractus urinaire, pour lequel le vétérinaire a déjà essayé tous les antibiotiques avec un SMR_{vet} important, et réalisé un antibiogramme, s'il s'avère que les bactéries sont sensibles à un antibiotique dont le SMR_{vet} est insuffisant, l'antibiotique avec SMR insuffisant pourrait être prescrit en dernier recours. Ce système a l'avantage d'avoir une influence directe sur la prescription des médicaments car les médicaments au SMR_{vet} insuffisant seraient beaucoup moins prescrit. Cependant, étant donné que ceci diminuerait drastiquement le volume de vente des médicaments au SMR_{vet} insuffisant, les laboratoires pourraient en arrêter la production. Des règles d'usages identiques pour des médicaments aux SMR_{vet} intermédiaires pourraient être définis.

3.2.2. Mise en place de fiches de bon usage

Le SMR_{vet} peut servir à mettre en place des fiches de bon usage, comme il existe déjà en médecine humaine pour certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques. En médecine humaine, ces fiches sont réalisées par les membres de la CT de la HAS à partir des données de l'AMM, des données disponibles et des avis de la transparence. Elles apportent des informations essentielles pour un bon usage des médicaments par les professionnels de santé concernés : niveau d'efficacité et progrès apporté par le médicament ce qui permet de préciser la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, par rapport aux moyens déjà existants. Ces fiches serviraient alors à conseiller au praticien quels médicaments utiliser préférentiellement dans une indication, et permettraient de répondre à notre objectif de favoriser les meilleurs médicaments pour le traitement des patients. C'est un moyen simple et rapide de transmettre aux vétérinaires les résultats du SMR_{vet} , mais rajouter cela au travail déjà fait peut devenir lourd pour les institutions qui en ont la charge. Enfin, chaque cas étant différent, le vétérinaire aurait la tâche d'adapter ces fiches à chaque patient. En effet, elles constitueraient seulement une trame dont le vétérinaire pourrait s'inspirer, mais ne seraient en aucun cas exhaustives, ni coercitives.

3.2.3. Dispositif au sein du système d'assurance

Le SMR_{vet} peut devenir un dispositif de régulation dans un système d'assurance. Cela revient à se rapprocher du système qui existe déjà en médecine humaine. Le SMR_{vet} aurait aussi pour rôle de définir le taux de remboursement des médicaments. Cependant, il n'existe pas en médecine vétérinaire de système de santé tel qu'il existe en médecine humaine et il semble peu probable que cela voit le jour. Ainsi, le résultat du SMR_{vet} définirait le taux de remboursement par les assurances privées. Le point positif de cette proposition est qu'elle s'inspire d'un système déjà existant et performant. Au contraire, moins de 10% des propriétaires d'animaux ont souscrits à des assurances privées vétérinaires. Cela minimise l'impact de ce nouveau dispositif. Le SMR_{vet} serait évalué par des instances vétérinaires gouvernementales afin de s'assurer de l'indépendance entre le processus d'évaluation et les assurances. Un accord entre les assureurs et ces instances est alors nécessaire.

3.2.4. Mise en place de bonus/malus

Dans ce système, en fonction du niveau de SMR_{vet} obtenu par un médicament, sa vente est associée à un bonus ou un malus. Le bonus/malus peut :

- Etre directement répercuté sur le prix du médicament. C'est le système existant actuellement pour la vente de voitures. En fonction du niveau de SMR_{vet} , un médicament se verrait assortir soit d'un bonus financé par l'état réduisant son coût, soit d'un malus augmentant son coût (pour le client et le vétérinaire).
- Etre répercuté à la fin de l'année. En fonction des médicaments qu'il prescrit durant une année, un vétérinaire obtiendrait un bonus ou un malus global, se traduisant soit par une amende qu'il devra payer à l'état, soit par une récompense financière financée par l'état.

Ce système est très efficace via son aspect financier direct et s'il est bien réalisé, il peut être rentable pour l'état.

3.2.5. Mise en place d'un dispositif marketing

Dans cette hypothèse-là, le résultat du SMR_{vet} serait accessible à tous via une inscription sur le packaging du médicament, tel qu'un système de vignette. Ce procédé est déjà utilisé dans plusieurs pays sur les aliments, et les vignettes de couleurs permettent de mettre en évidence les aliments bons ou mauvais pour la santé. L'avantage d'un tel système est sa simplicité qui permet aux clients de déterminer très rapidement le SMR_{vet} des médicaments. Cependant, la grosse difficulté liée à ce système est qu'il appose sur la boîte de médicament une inscription visualisable par les propriétaires d'animaux, sans qu'ils ne sachent à quoi cela correspond. Cela peut entraîner une défiance du client envers le vétérinaire comme pour l'exemple de l'animal avec une infection du tractus urinaire par un germe résistant à de nombreux antibiotiques. Le vétérinaire effectue un antibiogramme, et il advient que le germe est sensible à un antibiotique ayant un SMR_{vet} faible. Dans ce dispositif, l'éducation des propriétaires d'animaux est primordiale, par exemple via des campagnes de sensibilisation.

Conclusion

Le concept One Health est à l'origine d'une réflexion sur l'usage des médicaments et de leur impact potentiel sur la santé publique et/ou l'environnement. Qui plus est, le Plan Ecoantibio est à l'origine de la proposition de mise en place d'une évaluation supplémentaire à l'AMM, adaptée du SMR utilisé en médecine humaine.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'évaluation du médicament en médecine humaine. Après la détermination de l'AMM par l'ANSM, la CT de la HAS attribue un niveau de SMR au médicament en fonction de son rapport efficacité/effets indésirables, de la gravité de la maladie qu'il traite, de sa nature, de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son impact en terme de santé publique. Ce niveau de SMR servira par la suite à déterminer le taux de remboursement. Par ailleurs, la CT évalue également le niveau d'ASMR en fonction de la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à ses comparateurs cliniques pertinents. Le niveau d'ASMR sera ensuite un des critères majeurs de détermination du prix du médicament.

Dans un second temps, l'adaptabilité du SMR et de l'ASMR à la médecine vétérinaire a été évaluée. Des essais d'évaluation de médicaments vétérinaires ont été réalisés permettant de montrer que la grille d'évaluation humaine était inadaptée aux médicaments vétérinaires. En effet, les spécificités propres aux médicaments vétérinaires non prises en compte dans l'évaluation du SMR en médecine humaine montre la nécessité de la mise en place d'un SMR vétérinaire (le SMR_{vet}).

En dernière partie, un SMR_{vet} est proposé. Il fournit des éléments supplémentaires pouvant guider le régulateur, le prescripteur et le propriétaire sur le plan thérapeutique à adopter et limiter les effets des médicaments vétérinaires sur la santé humaine, la santé animale et la santé des écosystèmes dans lesquels elles coexistent. Ce SMR_{vet} s'inspire du SMR et de l'ASMR en prenant en considération les critiques émises en médecine humaine ainsi que les spécificités propres aux médicaments vétérinaires. Ainsi, il est possible d'adapter le SMR en médecine vétérinaire mais sous une forme réunissant les deux variables SMR et ASMR.

Plusieurs limites subsistent dans le SMR_{vet} quant à son objectivation et son application pratique. Les perspectives sont les discussions découlant de ces limites. En effet, après avoir proposé une architecture globale du SMR_{vet} , il apparaît important de répondre aux limites. Vis à vis de l'objectivation, un consensus s'impose sur la création d'un scoring permettant de pondérer les critères de l'évaluation du SMR. L'application pratique du SMR_{vet} nécessite encore quelques réflexions ; comment influencer l'utilisation des médicaments positivement ou négativement ?

Plusieurs solutions ont été citées mais d'autres peuvent exister et il faudra en choisir une. Enfin, quel organisme aurait la tâche d'évaluer le SMR_{vet} ?

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Didier RABOISSON**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Raphaël LAGARDE** intitulée «**Le Service Médical Rendu : étude de son applicabilité aux médicaments vétérinaires et proposition d'un SMR vétérinaire** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 20 septembre 2018
Docteur **Didier RABOISSON**
Maître de Conférences
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Laurent MOLINIER



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU

Régine ANDRE-OBRECHT

M. Raphaël LAGARDE
a été admis(e) sur concours en : 2013
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 04/07/2017
a validé son année d'approfondissement le : 18/07/2018
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Bibliographie

- Abutarbush, Sameeh M. et al. 2012. “Comparison of Enrofloxacin and Ceftiofur Sodium for the Treatment of Relapse of Undifferentiated Fever/bovine Respiratory Disease in Feedlot Cattle.” *Canadian Veterinary Journal* 53(1): 57–62.
- ANSES. 2014a. “Conservation Des Médicaments Vétérinaires.” <https://www.anses.fr/fr/system/files/Anses-14-DocLt-MV.pdf> (September 19, 2017).
- . 2014b. “Procédures D ’ Autorisation Des Médicaments.” : 3–6.
- ANSM. 2017. “L’AMM et Le Parcours Du Médicament.” [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/0) (July 24, 2018).
- Barbier, Gilbert, and Yves Daudigny. 2016. “Le Médicament : À Quel Prix ?” : 99. <http://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7397.html> (July 25, 2018).
- Bénié Bi Vroh, Joseph, and Ibrahima Seck. 2016. “La Mise En Œuvre Du Concept One Health Est-Elle Une Réalité En Afrique ?” *Santé Publique* 28(3): 283. <http://www.cairn.info/revue-sante-publique-2016-3-page-283.htm> (October 30, 2017).
- Bergmann, J. F. 2004. “Médicaments Utiles et Inutiles: Notion de Service Médical Rendu.” *EMC - Medecine* 1(1): 51–58.
- Bietrix, Jacques, Bertrand Faroult, Olivier Fortineau, and Jacques Roberton. 2016. “Service Médical Rendu : Application Aux Progestatifs de Synthèse Oraux Chez La Chatte.” : 18–20.
- Bietrix, Jacques, Olivier Fortineau, Christophe Hugnet, and Xavier Sauzea. 2015. “Service Médical Rendu : Application À Une Spécialité Vétérinaire À Base de Fentanyl En Solution Transdermique.” : 31–34.
- . 2016. “Service Médical Rendu : Application Au Parofofor.” : 8–9.
- Centre National Hospitalier d’Information sur le Médicament. 2018. “Thériaque.” <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> (December 12, 2017).
- Code de La Santé Publique*. 2018.
- Commission de la Transparence. 2017. *Avis Cinqaero*.
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. 2012. 44 *CVMP Assessment Report for*

Nobivac LA.

———. 2013a. “CVMP Assessment Report for Bravecto.” 44.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/002526/WC500163860.pdf.

———. 2013b. *EPAR Apoquel*.

Cooke, Andrew S., Eric R. Morgan, and Jennifer A.J. Dungait. 2017. “Modelling the Impact of Targeted Anthelmintic Treatment of Cattle on Dung Fauna.” *Environmental Toxicology and Pharmacology* 55: 94–98.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668917302016#bib0045>
(November 22, 2017).

Cucherat, Michel. 2013. “Interprétation Des Essais Cliniques Pour La Pratique Médicale.”
<http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop/>.

Dahan, Muriel. 2013. *Révision Des Critères D'évaluation Des Produits de Santé En Vue de Leur Prise En Charge Par L'assurance Maladie. Analyse de l'Index Thérapeutique Relatif Proposé Par La HAS*.

Dantas-Torres, Filipe. 2008. “The Brown Dog Tick, *Rhipicephalus Sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae): From Taxonomy to Control.” *Veterinary Parasitology* 152(3–4): 173–85.

Drees. 2017. *Vue D'ensemble Des Dépenses de Santé En France En 2016*.

FDA. 1998. *Freedom of Information Summary : EXCENEL*.

Floate, K.D. 1998. “Off-Target Effects of Ivermectin on Insects and on Dung Degradation in Southern Alberta, Canada.” *Bulletin of Entomological Research* 88(1): 25.
http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007485300041523 (November 22, 2017).

Franken, Margreet, Maité le Polain, Irina Cleemput, and Marc Koopmanschap. 2012. “Similarities and Differences Between Five European Drug Reimbursement Systems.” *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 28(4): 349–57.
http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0266462312000530.

Giorgi, D. 2017. “Le Comité Économique Des Produits de Santé et La Politique Économique Du Médicament.” *Annales Pharmaceutiques Françaises* 75(5): 373–84.
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000345091730024X>.

Guillonnet, M, and E Jacqz-Aigrain. 1996. “Méthodologie Des Essais Cliniques

- Thérapeutiques. Application Pratique À L'analyse D'un Essai Évaluant L'effet de La Dexaméthasone Dans Le Traitement Des Méningites Purulentes de L'enfant." *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 9(8): 477–83.
- <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987798396800697> (July 18, 2018).
- Halpern, SH, and MJ Douglas. 2005. "Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials." *Evidence-based Obstetric Anesthesia*: 237–38.
<http://doi.wiley.com/10.1002/9780470988343.app1>.
- HAS. 2015. "La Commission De La Transparence." HAS.
- . 2017. *Dossier Type Renouvellement D'inscription Ou Réévaluation D'un Médicament*. "Haute Autorité de Santé (HAS)." <https://www.data.gouv.fr/fr/organizations/haute-autorite-de-sante-has/> (September 19, 2017).
- Le Jeunne, C. 2008. "Assessment of Actual Benefits of New Drugs by the Transparency Committee." *Journal Francais D Ophtalmologie* 31(1): 90–93.
- Jones, Bryan, and Xavier Manteca. 2018. "Practical Strategies for Improving Farm Animal Welfare: An Information Resource."
http://www.welfarequality.net/media/1003/information_resource.pdf.
- de Mazières, Christine, and Valérie Paris. 2004. "La Régulation de L'industrie Pharmaceutique." *Revue d'économie financière* 76(3): 241–65.
http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/ecofi_0987-3368_2004_num_76_3_4924 (November 30, 2017).
- Meyer, Dr François. 2011. "Présentation de L'évaluation Des Médicaments À La Haute Autorité de Santé."
- Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt. 2012. *Plan National de Réduction Des Risques D'antibiorésistance En Médecine Vétérinaire*.
http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/documents/PlanABR-FR-2012-BD_cle8fc22e.pdf (September 19, 2017).
- . 2016. *Décret N° 2016-317 Du 16 Mars 2016 Relatif À La Prescription et À La Délivrance Des Médicaments Utilisés En Médecine Vétérinaire Contenant Une Ou Plusieurs Substances Antibiotiques D'importance Critique*.
- Ministère de l'emploi et de la solidarité. 1999. *Décret n°99-915 Du 27 Octobre 1999 Relatif Aux Médicaments Remboursables et Modifiant Le Code de La Sécurité Sociale*.

- Ministère de la santé et de la sécurité sociale. 1980. “Décret n°80-786 Du 3 Octobre 1980 Modifiant Le Décret 67441 Du 05/06/1967 Relatif Aux Conditions de Remboursement Des Médicaments Aux Assurés Sociaux.”
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000503222>
(December 12, 2017).
- OMS. 2018. “Maladie À Virus Ebola.” <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease> (July 18, 2018).
- Orand, JP et al. 2016. *Surveillance Des Médicaments Vétérinaires En Post-AMM*.
<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01398412/>.
- Patel, Jay R., R. W. Shilleto, J. Williams, and D. C S Alexander. 2002. “Prevention of Transplacental Infection of Bovine Foetus by Bovine Viral Diarrhoea Virus through Vaccination.” *Archives of Virology* 147(12): 2453–63.
- Le Pen, Claude, G. Priol, and H. Lilliu. 2003. “What Criteria for Pharmaceuticals Reimbursement? An Empirical Analysis of the Evaluation Of ‘medical Service Rendered’ by Reimbursable Drugs in France.” *European Journal of Health Economics* 4(1): 30–36.
- Pichetti, Sylvain, and Catherine Sermet. 2011. “Le Déremboursement Des Médicaments En France Entre 2002 et 2010 : Éléments D’évaluation.” *Source*.
- Le Poder, S. 2009. “Un Chien Peut-Il Rendre Malade L’enfant de La Famille ?” *Journal de Pédiatrie et de Puericulture* 22(6): 260–63.
- Sécurité sociale. 2018. “Le Portail Du Service Public de La Sécurité Sociale / A Quoi Correspond Le Service Médical (...).” <http://www.securite-sociale.fr/A-quoi-correspond-le-Service-medical-rendu-SMR-des-medicaments> (September 18, 2017).
- SIMV. 2015. “Les Chiffres-Clefs Du Marché Du Médicament Vétérinaire.” <http://www.simv.org/les-chiffres-clefs-du-march%C3%A9-du-m%C3%A9dicament-v%C3%A9t%C3%A9rinaire> (November 14, 2017).
- Singer, Randall S., and Jessica Williams-Nguyen. 2014. “Human Health Impacts of Antibiotic Use in Agriculture: A Push for Improved Causal Inference.” *Current Opinion in Microbiology* 19(1): 1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.014>.
- Zinsstag, J., E. Schelling, D. Waltner-Toews, and M. Tanner. 2011. “From ‘one Medicine’ to ‘one Health’ and Systemic Approaches to Health and Well-Being.” *Preventive Veterinary Medicine* 101(3–4): 148–56.

Annexes

Annexe 1 : Exemple d'avis réalisé par la CT, le Cinqaero

(Commission de la Transparence 2017)

1. Détermination du contexte autour du médicament

1.1. Caractéristiques du médicament

1.1.1. Description du principe actif

Il s'agit de la demande d'inscription de CINQAERO (reslizumab), un anticorps monoclonal inhibiteur de l'interleukine-5 humaine (IL-5), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités.

CINQAERO a obtenu une AMM chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme à éosinophiles sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond. Il s'agit du deuxième anticorps monoclonal inhibiteur de l'IL-5 indiqué dans l'asthme à éosinophiles sévère après NUCALA (mépilizumab).

1.1.2. Indication thérapeutique

CINQAERO est indiqué chez l'adulte en traitement additionnel de l'asthme éosinophilique sévère insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

1.1.3. Posologie

Cinqaero doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et la prise en charge de l'asthme sévère. La dose recommandée est de 3 mg/kg de poids corporel administré en perfusion intraveineuse, toutes les 4 semaines. Il ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, orale ou intramusculaire.

CINQAERO est un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au minimum une fois par an en fonction de la sévérité de la maladie et du niveau de contrôle des exacerbations d'asthme. »

Se reporter au RCP pour une information détaillée.

1.2. Besoin thérapeutique

L'asthme sévère :

Selon l'ERS/ATS1, l'asthme sévère est « un asthme qui a nécessité un traitement de fond correspondant aux stades 4 et 5 de l'escalade thérapeutique de la classification GINA (association de corticostéroïdes inhalés (CI) à forte dose et de béta-2 agonistes de longue durée d'action (BLDA) ou antileucotriènes / théophylline) pendant une année ou des corticostéroïdes systémiques pendant au moins 6 mois ».

L'asthme non contrôlé ou réfractaire est défini par au moins l'un des critères suivants :

- 1) Un mauvais contrôle des symptômes : ACQ constamment $> 1,5$, ACT < 202 ;
- 2) Des exacerbations fréquentes sévères: au moins deux cures de corticostéroïdes systémiques (d'au moins 3 jours chacune) au cours de l'année précédente ;
- 3) Des exacerbations graves : Au moins une hospitalisation, séjour en soins intensifs ou une ventilation mécanique au cours de l'année précédente ;
- 4) Une obstruction bronchique : un VEMS (Volume Maximal Expiré en 1 Seconde) pré- bronchodilatateur $< 80\%$ de la valeur théorique.

Cette définition exclut les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance ou de comorbidités/facteurs aggravants tels que l'obésité ou les rhinosinusites chroniques.

Les phénotypes asthmatiques :

En 2014, le GINA (global initiative for asthma) a introduit une définition de l'asthme reconnaissant son caractère hétérogène et la variabilité de ses mécanismes sous-jacents. Wenzel propose de regrouper les phénotypes d'asthme en trois principaux groupes : les phénotypes basés sur la clinique, les phénotypes basés sur les facteurs déclenchants et les phénotypes basés sur les mécanismes inflammatoires. Le rôle des éosinophiles dans l'inflammation des voies aériennes chez les patients asthmatiques est démontré. La présence d'éosinophiles en nombre

plus élevé que la normale, déterminée dans l'expectoration, par une bronchoscopie ou l'analyse sanguine, permettrait de définir un « phénotype éosinophilique ». Cependant, la définition de l'asthme à éosinophiles n'est actuellement pas normalisée. Au cours du développement clinique du reslizumab, les patients sélectionnés dans les études de phase III avaient un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μ L à l'instauration du traitement.

Le besoin médical :

La gravité de l'asthme sévère est liée à la survenue d'exacerbations qui sont des épisodes d'aggravation des symptômes et d'obstruction bronchique qui nécessitent une intervention médicale d'urgence. Les exacerbations peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Bien que le nombre de décès soit en décroissance constante depuis les années 1980, 849 décès par asthme étaient encore recensés en France pour l'année 2013. L'asthme entraîne également une dégradation de la qualité de vie, en particulier chez les asthmatiques sévères.

La stratégie thérapeutique de l'asthme sévère repose sur une escalade des moyens thérapeutiques. L'escalade thérapeutique pour obtenir le contrôle de la maladie fait appel en dernier recours à la corticothérapie par voie orale mais celle-ci peut exposer le patient à des comorbidités et des effets indésirables importants (troubles digestifs, obésité, troubles psychiatriques, hypertension, ostéoporose, maladies cardiovasculaires).

Le besoin médical chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire n'est que partiellement couvert.

1.3. Comparateurs cliniques pertinents

Nom (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
NUCALA (mépolizumab) GlaxoSmithkline	Chez l'adulte, en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles	21/09/2016	Important	IV	En cours

XOLAIR (omalizumab), anticorps monoclonal ciblant les IgE, a obtenu une AMM en 2006 en traitement additionnel dans l'asthme allergique persistant sévère. Il ne s'agit pas d'un

comparateur de CINQAERO puisqu'il ne cible pas le même phénotype d'asthme (cependant, les populations ciblées par ces deux traitements se recouvrent partiellement).

Conclusion NUCALA est le comparateur cliniquement pertinent de CINQAERO.

1.4. Analyse des données disponibles

Efficacité

L'évaluation de l'efficacité de CINQAERO dans le traitement de l'asthme à éosinophiles repose principalement sur trois études :

- une étude versus placebo (3081) ayant évalué l'efficacité de 2 doses de reslizumab 0,3 mg/kg et 3,0 mg/kg sur l'évolution du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) après 16 semaines (3 administrations) ;
- deux études versus placebo (3082 et 3083) de méthodologie identique ayant évalué l'efficacité de reslizumab 3,0 mg/kg administré toutes les 4 semaines sur la réduction des exacerbations d'asthme pendant 52 semaines.

Les études 3081, 3082 et 3083 ont fait l'objet d'une étude d'extension en ouvert dont les données sont prises en compte dans le chapitre sur la tolérance du reslizumab.

Étude 3081 : Je ne mettrai que cette étude en exemple

Méthodes

Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du reslizumab, chez des patients présentant un asthme insuffisamment contrôlé par la prise de CI (fluticasone ≥ 440 μg) et des éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL
Type de l'étude	Étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles, contrôlée versus placebo
Critères de sélection	<ul style="list-style-type: none">• Hommes/femmes 12-75 ans ;• Asthme confirmé par un test de réversibilité de l'obstruction bronchique positif aux BCDA (≥ 12 % à l'inclusion)• Traité par CI (fluticasone ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{j}$ ou eq.) avec ou sans autre traitement de fond• Insuffisamment contrôlé : ACQ $\geq 1,5$• Éosinophilie sanguine (EOS) ≥ 400 cellules/μL Un traitement d'entretien par corticostéroïde systémique était un critère de non inclusion.
Lieu de l'étude	68 centres (12 pays)
Produits étudiés	<ul style="list-style-type: none">• Reslizumab 3,0 mg/kg• Reslizumab 0,3 mg/kg• Placebo Les patients recevaient le traitement en perfusion IV toutes les 4 semaines (± 7 jours) pendant 12 semaines. La période de fin de traitement se terminait à la semaine 16 et les patients étaient suivis jusqu'à 90 jours (± 7 jours) à partir de cette date.
Critère de jugement principal	Le critère de jugement principal était la variation du volume expiratoire maximal en une seconde (VEMS) sur la période de 16 semaines.
Taille de l'échantillon	Un échantillon de 300 patients (100 par bras) était nécessaire pour détecter une différence du VEMS entre les deux doses de reslizumab et le placebo, avec un risque alpha de 0,05 et d'une puissance d'au moins 90%. D'après les résultats d'une étude préalable (Res-5-0010), l'hypothèse retenue pour les groupes reslizumab était une variation du VEMS de 204 mL (± 334) au cours des 16 semaines.

Résultats

Un total de 315 patients a été randomisé. Parmi eux, 265 ont terminé l'étude et 50 (16 %) sont sortis prématurément (le nombre de sorties d'étude a été homogène entre les groupes ; il s'agissait principalement d'un retrait de consentement).

Caractéristiques de la population de l'étude :

Les patients étaient âgés en moyenne de 43,9 ans, 58 % étaient des femmes. A l'inclusion, ils avaient un VEMS moyen de 70,1 % de la valeur théorique, un score ACQ de 2,5 et 56 % des patients avaient eu au moins une exacerbation au cours des 12 mois précédents. Au total, 78 % des patients recevaient un traitement de fond par BDLA en association libre ou fixe à de CI.

Critère de jugement principal :

La variation du VEMS au cours des 16 semaines a été supérieure dans les bras reslizumab 3,0 mg/kg et 0,3 mg/kg comparativement au placebo. L'effet était plus marqué pour les patients du bras reslizumab 3,0 mg/kg que pour ceux du bras 0,3 mg/kg.

Effets indésirables

Exposition au reslizumab

Un total de 2 195 sujets a reçu au moins une dose de reslizumab. Parmi ces sujets, 1 006 patients asthmatiques ont été exposés au reslizumab pendant au moins 6 mois, 759 pendant au moins 1 an et 237 pendant plus de 2 ans (jusqu'à 3 ans).

Événements indésirables survenus au cours du développement clinique

Dans les études versus placebo, l'incidence des événements indésirables a été comparable entre les groupes placebo (81 %) et reslizumab 3,0 mg/kg (67 %). Pour l'ensemble des événements indésirables, l'incidence dans le groupe reslizumab 3,0 mg/kg a été identique ou inférieure à celle observée dans le groupe placebo, à l'exception des tumeurs (bénignes ou malignes) pour lesquelles une incidence légèrement plus élevée a été rapportée dans le bras reslizumab 3,0 mg/kg (13 patients, 1 %) versus placebo

Evénements indésirables fréquents

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'asthme (23 % [n = 232] dans le groupe reslizumab et 40 % [n = 289] dans le groupe placebo). Les autres événements rapportés fréquemment (> 5 %) ont été des nasopharyngites, des infections respiratoires hautes, des céphalées et des sinusites.

Evénements indésirables d'intérêt

Hypersensibilité et réactions anaphylactiques :

Au total, 5 patients du groupe reslizumab (< 1 %) ont présenté une réaction anaphylactique, dont 3 ont été considérées reliées au traitement par l'investigateur. Ces 3 patients ayant des antécédents d'allergies diverses (3/3) et d'allergie médicamenteuse (2/3), ont présenté une réaction anaphylactique rapidement au décours de la perfusion (< 20 min). La réaction anaphylactique est survenue après la 2ème dose de reslizumab chez 2 patients et la 11ème dose chez le 3ème patient. Dans tous les cas, la réaction a évolué favorablement après traitement correcteur et le traitement de l'étude a été arrêté. La recherche d'anticorps anti-reslizumab a été négative dans les 3 cas.

Tumeurs malignes :

Au total, 22 patients ont présenté une tumeur maligne : 3 dans le groupe placebo et 19 dans le groupe traité par reslizumab (2 cas supplémentaires sont survenus après l'analyse finale des résultats en septembre 2014). Parmi les 19 patients ayant présenté une tumeur maligne dans le bras reslizumab, 4 avaient un antécédent de tumeur maligne. Un lien de causalité a été évalué par l'investigateur comme possible pour 1 patient. Dans tous les autres cas, l'investigateur a évalué que la survenue de la tumeur n'était pas reliée au traitement de l'étude.

Les tumeurs les plus fréquemment rapportées ont été les tumeurs malignes de la peau : 3 mélanomes malins et 5 non-mélanomes. Treize cas de tumeur maligne non cutanée ont été rapportés. Il s'agissait pour 8 de ces cas des tumeurs malignes les plus fréquemment rencontrées dans la population adulte générale : tumeur du poumon, du sein, de la prostate et du côlon. Parmi les 5 autres cas, il a été rapporté 1 cancer anal, 1 lymphome diffus à grandes cellules B et 1 plasmocytome.

Ces résultats ont été comparés aux données épidémiologiques issues des bases SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) et CPRD (Clinical Practice Research Datalink). L'incidence des tumeurs malignes dans le groupe traité par reslizumab était plus élevée que l'incidence attendue en population générale sans que cette différence n'atteigne la significativité statistique.

Infections :

L'incidence des infections a été plus élevée dans le groupe placebo (53 %) que dans le groupe reslizumab (41 %). Le type d'infection et leur incidence étaient comparables dans les deux groupes. Il s'agissait principalement de nasopharyngites, infections urinaires, sinusite et bronchites (Tableau 4).

Troubles musculosquelettiques et augmentation des CPK :

Les myalgies ont été rapportées plus fréquemment dans le bras reslizumab (10 patients, 0,97 %) que dans le bras placebo (4 patients, 0,55 %).

Les événements indésirables musculosquelettiques et survenant dans les 24 heures suivant la perfusion, ont été également plus fréquents dans le groupe reslizumab (23 patients, 2,2 %) que dans le groupe placebo (11 patients, 1,5 %). Ces événements étaient transitoires, d'intensité modérée et se sont résolus malgré la poursuite du traitement. Aucun cas de myosite, myopathie ou de rhabdomyolyse relié au traitement par l'investigateur n'a été rapporté.

Une élévation des CPK a été rapportée chez 12 patients (2 %) du bras placebo et 20 patients (2 %) du bras reslizumab 3,0 mg/kg. Aucun de ces cas n'a été évalué comme grave. Huit d'entre eux (2 [<1 %] dans le bras placebo et 6 [<1 %] dans le bras reslizumab 3,0 mg/kg) ont été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

Résumé & discussion

L'efficacité du reslizumab a été évaluée au cours de trois études cliniques de phase III :

- une étude versus placebo (3081) ayant évalué l'efficacité de 2 doses de reslizumab 0,3 mg/kg et 3,0 mg/kg sur l'évolution du VEMS après 16 semaines ;

- deux études versus placebo (3082 et 3083) ayant évalué l'efficacité du reslizumab 3 mg/kg administré toutes les quatre semaines sur la réduction des exacerbations d'asthme pendant 52 semaines.

Etudes 3081

L'étude 3081 a évalué l'efficacité du reslizumab sur l'évolution du VEMS à 16 semaines. Elle a inclus 315 patients ayant un asthme modéré à sévère et un taux d'éosinophiles ≥ 400 cellules/ μL à l'entrée dans l'étude. Au total, 56 % avaient eu au moins une exacerbation dans l'année précédente. Un traitement d'entretien par corticostéroïde systémique était un critère d'exclusion.

Les patients recevant reslizumab ont eu une augmentation plus importante du VEMS au cours des 16 semaines de l'étude que les patients ayant reçu le placebo (différence reslizumab versus placebo : 160 ml, $p = 0,0018$).

Etudes 3082 et 3083

Les études 3082 et 3083, de méthodologie identique, ont évalué l'efficacité du reslizumab sur la fréquence des exacerbations pendant 52 semaines. Elles ont inclus 953 patients ayant un asthme modéré à sévère insuffisamment contrôlé par des corticostéroïdes inhalés de dose moyenne à élevée (au moins 440 μg de fluticasone ou équivalent) et avec un taux d'éosinophiles ≥ 400 cellules/ μL à l'entrée dans l'étude. Les patients avaient eu 2 exacerbations en moyenne dans l'année précédente et 12 % avaient un traitement de fond par corticostéroïde oral.

Efficacité sur les exacerbations d'asthme (critère de jugement principal) :

Il y a eu moins d'exacerbations d'asthme (définies comme une aggravation de l'asthme imposant l'utilisation de corticostéroïdes systémiques et/ou un traitement d'urgence lié à l'asthme) après 52 semaines dans le groupe reslizumab comparativement au placebo. L'analyse groupée des deux études a montré un taux annuel d'exacerbation d'asthme de 1,81 dans le groupe placebo versus 0,84 dans le groupe reslizumab ($p < 0,0001$), soit une réduction du risque d'exacerbations de 54 % (IC95% = [16 ; 63]).

La proportion de patients n'ayant pas présenté d'exacerbation d'asthme pendant les 52 semaines de traitement a été plus élevée dans le groupe reslizumab 3 mg/kg (62 % et 75 %) que

dans le groupe placebo (46 % et 55 %) respectivement dans les études 3082 et 3083. Des résultats équivalents ont été observés au cours des analyses post hoc réalisées dans le sous-groupe des patients atteints d'asthme sévère (stade 4 et 5 de la classification GINA) et chez les patients atteints d'asthme réfractaire.

Dans les deux études, la fréquence des exacerbations nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours a été plus faible dans le groupe reslizumab par rapport au placebo : 0,72 versus 1,60 dans l'étude 3082 ($p < 0,0001$) et 0,65 versus 1,66 dans l'étude 3083).

Aucune différence n'a été observée quant au nombre d'admissions à l'hôpital ou aux urgences.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires :

- Sur le VEMS : le reslizumab a été supérieur au placebo sur l'amélioration du VEMS dans les deux études (+ 126 ml et + 90 ml dans l'étude 3083) mais la différence était faible (inférieure à 100 ml) dans l'étude 3083 ;
- Sur la qualité de vie : le pourcentage de réponders au score AQLQ (amélioration $\geq 0,5$) a été de 75 % dans le groupe reslizumab versus 65 % dans le groupe placebo dans l'étude 3082 et de 74 % versus 64 % dans l'étude 3083, toutefois, la différence moyenne de ce score entre les deux groupes (0,27) bien que statistiquement significative n'atteint pas le seuil de pertinence clinique ;
- Sur le contrôle de l'asthme : il y a eu plus de réponders au score ACQ (amélioration $\geq 0,5$) dans le groupe reslizumab que dans le groupe placebo (77 % versus 64 % dans l'étude 3082 et de 81 % versus 62 % dans l'étude 3083), toutefois, la différence moyenne de ce score entre les deux groupes (0,25), bien que statistiquement significative, n'atteint pas le seuil de pertinence clinique.

Effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques versus placebo, des événements liés au traitement d'intensité sévère ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (7 patients du groupe reslizumab et 1 patient du groupe placebo). Le risque identifié avec le reslizumab est principalement un risque de survenue de réaction anaphylactique qui a concerné trois patients. Celle-ci a entraîné l'arrêt du traitement dans les trois cas. L'évolution a été favorable et sans séquelle après prise en charge.

Une augmentation transitoire et asymptomatique de la créatinine phosphokinase (CPK) a été plus fréquemment rapportée dans le groupe reslizumab comparativement au placebo (6 patients du groupe reslizumab et 2 patients du groupe placebo). Au cours du développement clinique, 19 patients du groupe reslizumab contre 3 dans le groupe placebo ont eu un diagnostic de tumeur maligne. Un lien de causalité avec le reslizumab a été évalué comme possible pour un patient atteint de lymphome. Une étude visant à évaluer la fréquence de survenue des tumeurs chez les patients traités par reslizumab comparativement à celle chez les patients recevant d'autres traitements est prévue dans le cadre du plan de gestion de risques.

1.5. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de l'asthme est fondée sur l'escalade des moyens thérapeutiques avec principalement deux types de médicaments à visée symptomatique :

- les traitements de la crise : les bronchodilatateurs bêta-agonistes inhalés de courte durée d'action utilisés ;

- les traitements de fond : les corticostéroïdes inhalés (CI) en monothérapie ou en association à un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action (BLDA) ou à un anti-leucotriène, un anticholinergique, ou à la théophylline à libération prolongée.

Le GINA définit cinq stades de traitement, l'asthme sévère correspondant aux stades 4 et 5 :

- Stade 4 : maladie nécessitant le recours à un traitement de fond par une association de CI à doses modérées ou fortes et de BLDA, éventuellement complété par d'autre(s) bronchodilatateur(s) ou anti-inflammatoire(s) ;

- Stade 5 : maladie de stade 4 non contrôlée nécessitant en traitement de fond, l'adjonction de corticostéroïdes par voie orale ou injectable ou d'un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab) en cas d'asthme allergique ou anti-IL5 (mépilizumab, reslizumab) en cas d'asthme à éosinophiles.

Place de reslizumab dans la stratégie thérapeutique :

CINQAERO est une nouvelle alternative thérapeutique chez les patients atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles. La Commission définit les patients susceptibles de bénéficier de reslizumab comme suit :

- des patients ayant un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement ;

ET

- des patients ayant eu au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;

OU

- des patients traités par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

2. Service Médical Rendu

- L'asthme persistant sévère mal contrôlé expose les patients à la survenue d'exacerbations sévères conduisant à des hospitalisations ou au traitement en unité de soins intensifs et pouvant engager le pronostic vital.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de fond à visée symptomatique chez les patients adultes atteints d'un asthme sévère réfractaire à éosinophiles.
- Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.
- Cette spécialité est un traitement de seconde intention en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :
- un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μL sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement par reslizumab ;

ET

- au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;

OU

- un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.
- Intérêt en terme de santé publique :
L'asthme sévère représente un problème de santé publique du fait notamment de sa fréquence, des maladies associées, de la mortalité, ainsi que du poids économique généré. Il existe un besoin non couvert par les traitements existants. Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu que CINQAERO ait un impact sur la santé publique.

Il existe une alternative thérapeutique.

La Commission considère que le service médical rendu par CINQAERO est important uniquement en traitement additionnel dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants :

- **un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μ L sous corticostéroïdes à l'instauration du traitement ;**

ET

- **au moins deux épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue (stade 4/5 GINA) ;**

OU

- **un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.**

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge n'entrent pas dans ce périmètre.

Le service médical rendu par CINQAERO est insuffisant dans les autres situations.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Taux de remboursement proposé : 65 %

3. Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans deux études versus placebo d'une réduction des exacerbations d'asthme chez des patients ayant un asthme sévère non contrôlé ;
- la réduction des exacerbations d'asthme nécessitant une corticothérapie systémique pendant au moins 3 jours comparativement au placebo ;
- un effet modeste sur la qualité de vie, le VEMS et le contrôle de l'asthme évalué par le questionnaire ACQ ;
- des données suggérant un moindre recours aux corticoïdes oraux pour prendre en charge des exacerbations dans le groupe reslizumab
- le besoin thérapeutique non couvert chez les patients ayant un asthme sévère non contrôlé et les risques associés aux exacerbations, leur impact sur la qualité de vie et les consommations de soin qu'elles génèrent ;
- l'absence de critères diagnostiques clairs de l'asthme à éosinophiles et les limites associées au dosage des éosinophiles sanguins ;
- les incertitudes sur les critères permettant d'identifier en pratique clinique les patients les plus susceptibles de bénéficier de reslizumab ;
- l'absence de données en échec de l'omalizumab ;

CINQAERO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), comme NUCALA, dans la prise en charge de l'asthme à éosinophiles sévère

insuffisamment contrôlé par les corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre médicament destiné au traitement continu de fond.

Annexe 2 : Exemple de rapport réalisé par l'EMA : l'EPAR de l'Apoquel

(Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2013b)

Apoquel Oclacitinib

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR). Il explique comment le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a évalué la documentation fournie afin d'aboutir à ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation du médicament.

Le présent document ne peut se substituer à une consultation chez votre vétérinaire. Pour plus d'informations sur l'état de santé ou le traitement de votre animal, veuillez contacter votre vétérinaire. Si vous souhaitez davantage d'informations sur la base des recommandations du CVMP, veuillez lire la discussion scientifique (également comprise dans l'EPAR).

Qu'est-ce qu'Apoquel ?

Apoquel est un médicament vétérinaire qui contient le principe actif oclacitinib. Les comprimés d'Apoquel sont disponibles en trois dosages différents (3,5 mg, 5,4 mg et 16 mg) en fonction de la taille des chiens.

Dans quel cas Apoquel est-il utilisé ?

Apoquel est utilisé chez le chien pour traiter le prurit (démangeaisons) associé aux dermatites allergiques (inflammation de la peau). Il est également utilisé chez le chien pour traiter la dermatite atopique. Il convient de débiter le traitement par une dose de 0,4 à 0,6 mg par kilogramme de poids corporel, administrée deux fois par jour pendant deux semaines. Le traitement peut ensuite être maintenu à la même dose une fois par jour. Pour le dosage approprié des comprimés et le nombre de comprimés à administrer, voir le tableau de dosage dans la notice.

Comment Apoquel agit-il ?

Le principe actif d'Apoquel, oclacitinib, est un immunomodulateur (un médicament qui modifie l'activité du système immunitaire) qui agit en bloquant l'action des enzymes appelées Janus kinases. Ces enzymes jouent un rôle important dans les processus de l'inflammation et des démangeaisons, notamment ceux impliqués dans les dermatites allergiques et la dermatite

atopique chez le chien. En bloquant les enzymes, Apoquel réduit l'inflammation et les démangeaisons associées à la maladie.

Quelles études ont été menées sur Apoquel ?

L'action d'Apoquel dans le prurit associé aux dermatites allergiques a été étudiée dans deux études de terrain. Dans l'une, Apoquel a été comparé à la prednisolone (un immunosuppresseur) chez 220 chiens, et dans l'autre, Apoquel a été comparé à un placebo (traitement fictif) chez 436 chiens. Le critère d'évaluation de l'efficacité dans les études était basé sur l'évaluation par le propriétaire du chien de la gravité du prurit et des améliorations du comportement du chien sur la base d'une échelle standard.

L'indication de la dermatite atopique a également été examinée dans deux études de terrain. Dans les deux études, Apoquel a été comparé à un placebo. La première étude portait sur 220 chiens et la seconde portait sur 299 chiens. Les études relatives à la dermatite atopique se fondaient également sur l'évaluation de lésions cutanées sur une échelle appelée CADESI ("Canine Atopic Dermatitis Extent and Severity Index").

Quel est le bénéfice démontré par Apoquel au cours des études ?

Dans l'étude « prurit » visant à comparer Apoquel à la prednisolone, les deux médicaments se sont avérés efficaces, avec une réponse positive observée chez 68 % des chiens traités par Apoquel, et chez 76 % des chiens traités par la prednisolone. Par comparaison avec le placebo, le taux de réussite était de 67 % pour les chiens traités par Apoquel et de 29 % pour les chiens sous placebo.

Pour la dermatite atopique, le taux de réussite du traitement pour les chiens traités par Apoquel était de 66 % dans la première étude, contre 4% chez les chiens sous placebo, sur la base de l'évaluation du prurit; les résultats des échelles CADESI étaient de 49 % et de 4 % respectivement. Les taux de réussite dans la seconde étude étaient similaires.

Quel est le risque associé à l'utilisation d'Apoquel ?

Les effets indésirables les plus couramment observés sont les suivants: diarrhée, vomissements et perte d'appétit en ordre décroissant de fréquence. Apoquel ne doit pas être administré aux chiens âgés de moins de un an ou pesant moins de 3 kg.

Apoquel ne doit pas être administré aux chiens présentant des signes d'immunosuppression ou de cancer évolutif dans la mesure où Apoquel n'a pas été étudié dans de tels cas. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Apoquel, voir la notice.

Quelles sont les précautions à prendre par la personne qui administre le médicament ou entre en contact avec l'animal ?

Lavez-vous les mains après avoir manipulé les comprimés.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

Pourquoi Apoquel a-t-il été approuvé ?

Le comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP) a estimé que les bénéfices d'Apoquel sont supérieurs à ses risques pour les indications approuvées et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Apoquel. Le rapport bénéfices/risques peut être consulté dans le chapitre consacré à la discussion scientifique de cet EPAR.

Autres informations relatives à Apoquel :

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Apoquel le 12/09/2013. Pour toute information relative à la prescription de ce produit, voir l'étiquetage/emballage du produit.

Annexe 3 : exemple de calcul de SMR appliqué à un antibiotique vétérinaire : l'Excenel (ND)

Dans cet exemple, nous déterminerons le SMR de l'Excenel (ND) seulement dans le traitement des infections respiratoires chez les bovins. L'Excenel (ND) possède d'autres indications chez les bovins (traitement curatif de la nécrobacillose interdigitée aigue à *Fusobacterium necrophorum* et *Bacteroides melaninogenicus* ; traitement de la composante bactérienne de la métrite aigue post partum à *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogènes* et *Fusobacterium necrophorum*) qui ne seront pas traitées ici.

1. Informations sur le médicament

1.1. Description principe actif

Il s'agit de l'évaluation de l'Excenel (ND). Cette spécialité a obtenu son AMM le 31 décembre 1991 dans le traitement des infections respiratoires chez les bovins. L'Excenel (ND) est une spécialité à base de ceftiofur, céphalosporine de troisième génération. Active contre les bactéries Gram + et Gram -, elle est efficace contre les bactéries ayant acquis une résistance aux beta lactamases. Des souches d'*E.Coli* résistantes au ceftiofur ont cependant été rapportées.

1.2. Indications thérapeutiques

Traitement des infections respiratoires chez les bovins, associées à *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*, et *Histophilus somni*.

1.3. Posologie

Affections respiratoires : 1 mg de ceftiofur par kg de poids vif par jour pendant 3 à 5 jours, par voie sous-cutanée, soit 1 mL de suspension pour 50 kg de poids vif à chaque injection.

2. Besoin thérapeutique

Les maladies respiratoires chez les bovins sont très souvent provoquées par les bactéries du genre Pasteurelle : *P. multocida*, *M. haemolytica* et *H. somni*. On considère que 30 à 40 % des bovins sont porteurs sains, fruits d'un équilibre avec l'hôte. Lors de rupture de cet équilibre, 10 à 50 % du lot peut être touché, par des symptômes généraux (abattement, perte d'appétit, hyperthermie de 40°C à plus de 41°C) et respiratoires (difficultés respiratoires, toux faible et

grasse, mouchage mucopurulent). Les Pasteurelles sont résistantes à de nombreuses familles d'antibiotiques, et selon une étude menée en Amérique du Nord (Portis et al. 2012), des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections respiratoires commencent à devenir moins efficaces vis à vis des Pasteurelles. Ainsi, dans cette étude, les chercheurs ont pu déceler une quantité non négligeable (jusqu'à 10%) d'isolats résistants à l'enrofloxacin, la tulathromycine et le florfénicol.

Il apparaît donc que la production de nouveaux antibiotiques est essentielle afin de lutter contre ces bactéries, d'autant plus que le nombre d'individus touchés peut être important.

3. Comparateurs cliniques pertinents

NOM	Classe pharmacothérapeutique	Indication relative aux infections respiratoires	Prise en charge SMR
Pharmasin (Tylosine)	Macrolide	Infection respiratoire à Gram +	Non encore évalué
Advocine (Danofloxacin)	Fluoroquinolone	Infection respiratoire à <i>Mannheimia Haemolytica</i> , <i>Pasteurella Multocida</i> et <i>Histophilus Somni</i>	Non encore évalué
Nuflor (Florfénicol)	Phénicolé	Infection respiratoire à <i>Mannheimia Haemolytica</i> , <i>Pasteurella Multocida</i> et <i>Histophilus Somni</i>	Non encore évalué
Baytril (enrofloxacin)	Fluoroquinolone	Infection respiratoire à <i>Mannheimia Haemolytica</i> , <i>Histophilus Somni</i> , <i>Mycoplasma spp</i> et <i>Pasteurella Multocida</i>	Non encore évalué
Cobactan (cefquinome)	Cephalosporine	Infection respiratoire à <i>Mannheimia Haemolytica</i> et <i>Pasteurella Multocida</i>	Non encore évalué
Marbocyl (marbofloxacin)	Fluoroquinolone	Infection respiratoire à <i>Mannheimia Haemolytica</i> , <i>Pasteurella Multocida</i> et <i>Histophilus Somni</i>	Non encore évalué
Draxxin (Tulathromycine)	Macrolide	Infection respiratoire à <i>Mannheimia Haemolytica</i> , <i>Pasteurella Multocida</i> et <i>Histophilus Somni</i>	Non encore évalué

4. Analyse des données disponibles

4.1. Efficacité

4.1.1. Etude 1 (FDA 1998)

4.1.1.1. Description de l'étude

Etapas			
Objectif de l'essai	Règles générales	Le but de cette étude est de confirmer l'efficacité de l'Excenel (ND) à la dose de 1,1 mg/kg comme traitement des maladies respiratoires bovines.	
	Contexte de l'étude	Erosion de l'antibiosensibilité des Pasteurelles isolées de maladies respiratoires bovines.	
Calendrier de l'étude : description du planning de l'étude		Durée de l'essais : 15 jours	
Méthode	Plan expérimental	Définition du type de l'étude	Essai contrôlé
		Description du type d'essais	3 groupes parallèles
		Description de la méthode de randomisation et procédure d'aveugle	Randomisation stratifiée en double aveugle
	Sélection des animaux : définition du type d'animaux inclus dans l'essai		60 veaux mâles croisés Holstein
	Critères d'inclusion et d'exclusion		Les animaux présentaient tous des signes cliniques de maladie respiratoire
Mise en œuvre des traitements	Définition précise et détaillée du produit utilisé		Excenel (ND) (ceftiofur) Indications thérapeutiques : traitement des infections respiratoires chez les bovins, associées à <i>P. multocida</i> , <i>P. haemolytica</i> , et <i>H.somni</i> . Contre indications : animaux ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftiofur ou aux autres bêta-lactamines Posologie : 1 mg de ceftiofur par kg de poids vif par jour pendant 3 à 5 jours
	Description du traitement du lot témoin		Placebo
	Conditions d'administration		Deux groupes sur trois reçoivent respectivement les doses de 1,1 mg/kg

			et 2,2 mg/kg en sous cutané pendant trois jours consécutifs
	Traitements associés		Pas de traitement associé
Evaluation du traitement et analyse des résultats	Jugement de l'efficacité	Définition des critères de jugement	Taux de mortalité, température rectale 24h après le troisième traitement et étude des lésions sur les poumons.
		Moment de la mesure des ces critères	Les animaux ont été évalué tous les jours durant 15 jours. La mortalité totale était évaluée après 15 jours, la température rectale 24h après le troisième traitement et enfin l'étude des lésions des poumons après l'euthanasie au quinzième jour.
		Description de la mesure de quelques critères	
	Evaluation de l'innocuité du traitement	Consignation des effets secondaires	Les effets secondaires ont été consignés.

4.1.1.2. Résultat

Dose (mg/kg)	Mortalité (%)	Température rectale 24h après le troisième traitement (°C)	Scores des lésions pulmonaires au jour 15 (%)
0	65	40	19,8
1,1	10 (P<0,0001)	39,5 (P<0,005)	15,2
2,2	5 (P<0,0001)	39,3 (P<0,005)	14,5

Résultats des mesures de températures 24 heures après le troisième traitement, des calculs des scores de lésions pulmonaires et du taux de mortalité

Des écouvillons nasaux ont été effectués avant la première administration du traitement. Ils démontrent que les animaux étaient exposés aux trois premiers agents responsables des maladies respiratoires : *P.haemolytica*, *P.multocida* et *H.somni*.

D'après les résultats des deux groupes traités avec du Ceftiofur il y a des différences significatives avec le groupe contrôle. En effet, le taux de mortalité est significativement inférieur, ainsi que la diminution de la température rectale 24h après le troisième traitement.

Le Ceftiofur administré en sous cutané aux doses de 1,1 et 2,2 mg/kg durant trois jours consécutifs est un traitement efficace des maladies respiratoires bovines.

4.1.2. Etude 2 (Abutarbush et al. 2012)

4.1.2.1. Description de l'étude

Etapas			
Objectif de l'essai	Règles générales	Le but de cette étude est de comparer l'enrofloxaciné et le ceftiofur sodique pour le traitement des rechutes de la maladie respiratoire/ fièvre indéterminée des bovins chez les bovins des parcs d'élevage.	
	Contexte de l'étude	Erosion de l'antibiosensibilité des Pasteurelles isolées de maladies respiratoires bovines.	
Méthode	Plan expérimental	Définition du type de l'étude	Essai contrôlé
		Description du type d'essais	2 groupes parallèles
		Description de la méthode de randomisation et procédure d'aveugle	Randomisation stratifiée en double aveugle
	Sélection des animaux : définition du type d'animaux inclus dans l'essai	463 jeunes bovins mâles, croisés, de 5 à 10 mois d'âge.	
	Critères d'inclusion et d'exclusion	Les animaux présentaient tous une fièvre indéterminée.	
Mise en œuvre des traitements	Définition précise et détaillée des produits utilisés	Excenel (ND) (ceftiofur) Indications thérapeutiques : traitement des infections respiratoires chez les bovins, associées à <i>P. multocida</i> , <i>P. haemolytica</i> , et <i>H.somni</i> . Contre indications : animaux ayant des antécédents d'hypersensibilité au ceftiofur ou aux autres bêta-lactamines	

			<p>Posologie : 1 mg de ceftiofur par kg de poids vif par jour pendant 3 à 5 jours</p> <p>Baytril (ND) (Enrofloxacin)</p> <p>Indications thérapeutiques : traitement des infections respiratoires chez les bovins, associées à <i>P. multocida</i>, <i>P. haemolytica</i>, <i>H.somni</i> et <i>Mycoplasma</i> spp.</p> <p>Contre indications : Ne pas administrer en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</p> <p>Posologie : 5 mg d'enrofloxacin par kg de poids vif par jour par voie sous cutanée, intraveineuse ou intramusculaire pendant 3 à 5 jours.</p>
	Conditions d'administration		Les animaux du groupe enrofloxacin reçoivent une injection d'enrofloxacin en sous cutané à la posologie de 2.5 mg/kg par jour durant 3 jours. Les animaux du groupe ceftiofur reçoivent une injection de ceftiofur en intra musculaire à la dose de 1mg/kg par jour pendant 3 jours.
	Traitements associés		Pas de traitement associé
Evaluation du traitement et analyse des résultats	Jugement de l'efficacité	Définition des critères de jugement	Taux de mortalité, température rectale 24h et signes cliniques.
		Moment de la mesure des ces critères	Les animaux ont été évalué tous les jours pendant la durée du traitement.
		Description de la mesure de quelques critères	Les animaux étaient considérés comme malades lorsque la température rectale dépassait 40°C.
	Evaluation de l'innocuité du traitement	Consignation des effets secondaires	Les effets secondaires ont été consignés.

4.1.2.2. Résultat

Cet essai sur le terrain a mis en évidence un nombre de rechutes, une mortalité globale ainsi qu'une mortalité causée par la maladie respiratoire bovine significativement inférieurs dans le groupe traité avec l'enrofloxacin. Un avantage économique de 57 dollars canadiens par animal pour le groupe enrofloxacin par opposition au groupe ceftiofur a également été mis en évidence dans cette étude.

4.2. Effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les études. Selon le RCP, des réactions d'hypersensibilité, sans lien avec la dose peuvent se produire. Des réactions allergiques (par exemple des réactions cutanées de l'anaphylaxie) ont été rapportées dans de très rares cas (moins d'1 animal sur 10 000, incluant des cas isolés). Chez les bovins, des indurations et des gonflements ont été observés au site d'injection (par voie sous cutanée). Des inflammations chroniques locales, légères à modérées, ont été observées chez la plupart des animaux jusqu'à 42 jours après l'injection. Des réactions au site d'injection ont été rapportées du terrain dans de très rares cas.

4.3. Résumé et discussion

Dans l'indication traitement des infections respiratoires chez les bovins, associées à *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*, et *Histophilus somni*, l'Excenel (ND) est efficace en tant qu'il diminue drastiquement le taux de mortalité. Sur 20 jeunes bovins, le taux de mortalité était de 65% sans traitement et est passé à 10% avec l'Excenel (ND) à la posologie recommandée (1 mg/kg de ceftiofur). Une deuxième étude comparant le ceftiofur sodique avec l'un de ses comparateurs cliniques pertinents, l'enrofloxacin (Baytril (ND)), a mis en évidence l'infériorité du ceftiofur sodique. En effet, le taux de rechutes des infections respiratoires, la mortalité globale ainsi que la mortalité due à des infections respiratoires était significativement inférieure dans le groupe traité avec l'enrofloxacin. Un avantage économique pour le groupe d'animaux traités avec l'enrofloxacin a également été mis en évidence.

Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence dans ces études, et seuls ceux du RCP peuvent être notifiés.

5. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge des infections respiratoires chez les bovins est fondée sur l'utilisation d'antibiotiques ayant une bonne diffusion pulmonaire. Dans un premier temps, le traitement consistera à utiliser des antibiotiques à large spectre, ciblant les bactéries les plus souvent impliquées dans les infections respiratoires (bactéries du genre *Pasteurella* : *P. multocida*, *M. haemolytica* et *H. somni*). Suivant la réponse au traitement, il sera nécessaire ou non d'utiliser d'autres antibiotiques. En effet, comme précisé auparavant, les pasteurelles peuvent être résistantes à plusieurs familles d'antibiotiques. Dans ces cas-là, il sera nécessaire de réaliser un antibiogramme afin de déterminer l'antibiotique auquel la bactérie impliquée est sensible.

L'Excenel (ND) est une alternative thérapeutique chez les bovins présentant une infection réfractaire aux antibiotiques utilisés en première intention. Il sélectionne les souches résistantes telles que les bactéries portant des bêta-lactamases à spectre étendu.

Cependant, selon le décret du 16 mars 2016, le ceftiofur fait partie de la liste des substances antibiotiques d'importance critique, (Ministère de l'agriculture de l'agroalimentaire et de la forêt 2016) et il ne peut être utilisé que sur la base de tests de sensibilité, en seconde ou troisième intention.

6. Evaluation du Service Médical Rendu

- Place dans la stratégie thérapeutique : l'Excenel (ND) ne peut être utilisé qu'en seconde ou troisième intention, et si possible après la réalisation d'un antibiogramme.
- Gravité de l'affection : sans traitement, le pronostic vital peut être mis en jeu. De ce fait, c'est une affection qui affecte potentiellement le pronostic vital de manière immédiate ou du aux complications.
- Nature du traitement : l'Excenel (ND) est utilisé en tant que traitement curatif dans le cas d'infections respiratoires à *P. haemolytica*, *P. multocida* et *H. somni*.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est intermédiaire.
- Intérêt en terme de santé publique : comme on a pu le voir, l'Excenel (ND) réduit fortement le taux de mortalité des boeuf ayant des infections respiratoires à *Pasteurella multocida*, *P. haemolytica*, et *Histophilus somni*. 30 à 40 % des bovins étant porteurs sains, ces bactéries sont très présentes dans les élevages. Lorsque cet équilibre avec l'hôte est rompu, jusqu'à 50 % des bovins peuvent être touchés dans l'élevage, d'où une

incidence très élevée. Le taux de mortalité imputable aux maladies respiratoires chez les veaux non sevrés est de 6 à 7 %, le taux de retard de croissance est de 7,2 % et l'impact financier de ces maladies est de l'ordre de 20 % de la valeur de l'animal dont 14 % de frais vétérinaires. Ces pertes économiques, rajoutées à la dispersion importante de l'infection fait de cette affection un problème majeur dans les élevages. D'après les études d'efficacité et de tolérance, l'Excenel (ND) peut être une solution efficace contre les infections respiratoires. De plus, des études récentes ont démontré une diminution de l'antibiosensibilité des bactéries impliquées dans les maladies respiratoires vis à vis de quelques antibiotiques, en particulier l'enrofloxacin. Les céphalosporines de troisième génération sont des molécules efficaces, utilisées lors d'échec thérapeutiques récurrents. Par conséquent, l'Excenel (ND) présente un intérêt en terme de santé publique en tant qu'il peut traiter de manière efficace des infections respiratoires récurrentes, que les autres antibiotiques n'ont pas réussi à résoudre.

Conclusion de l'évaluation pour Excenel ND : SMR important

7. Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans une étude versus placebo d'une réduction importante du taux de mortalité ;
- de la démonstration dans une étude versus comparateur clinique (enrofloxacin) de l'infériorité de l'Excenel (ND) d'un point de vue thérapeutique (efficacité inférieure) et économique ;
- de l'apparition de résistances contre certains antibiotiques traitant cette affection ;
- de son profil de tolérance satisfaisant ;
- du nombre importants de produits existant déjà dans cette classe pharmacothérapeutique ;

Conclusion de l'évaluation pour Excenel ND : ASMR V

Annexe 4 : exemple de calcul de SMR appliqué à un antiparasitaire vétérinaire : le Bravecto (ND)

1. Informations sur le médicament

1.1. Description principe actif

Il s'agit de l'évaluation du Bravecto (ND). Cette spécialité vétérinaire a obtenu son AMM le 11 avril 2014 dans le traitement des infestations par les puces et les tiques chez le chien. Le Bravecto (ND) est une spécialité à base de fluralaner, un insecticide et acaricide systémique. Il agit comme un ectoparasiticide, c'est à dire qu'il tue les parasites vivant sur la peau et dans la fourrure des animaux. Lorsqu'ils effectuent leur repas de sang, les parasites ingèrent du fluralaner qui inhibe le système nerveux, conduisant à une paralysie et à la mort des puces et des tiques.

1.2. Indications thérapeutiques

Insecticide et acaricide systémique qui assure :

- une activité insecticide immédiate et persistante sur les puces (*Ctenocephalides felis*) pendant 12 semaines,
- une activité acaricide immédiate et persistante sur les tiques pendant 12 semaines pour *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* et *Dermacentor variabilis*,
- une activité acaricide immédiate et persistante sur les tiques pendant 8 semaines pour *Rhipicephalus sanguineus*

Le Bravecto (ND) peut être également utilisé lors de dermatite allergique aux piqûres de puces.

1.3. Posologie

En fonction du tableau suivant, ce qui correspond à la dose de 25-56 mg/kg de fluralaner.

Poids du chien (kg)	Concentration et nombre de comprimés à avaler				
	Bravecto 112,5 mg	Bravecto 250 mg	Bravecto 500 mg	Bravecto 1000 mg	Bravecto 1400 mg
2-4,5	1				
>4,5-10		1			
>10-20			1		
>20-40				1	
>40-56					1

2. Besoin thérapeutique

Les tiques et les puces sont responsables de nombreuses maladies. Alors que les puces sont responsables de nombreux problèmes dermatologiques très fréquents (prurit, dermatite allergique, surinfections, ...) ainsi que de la transmission d'un vers intestinal, *Dipylidium canis*, les tiques sont le vecteur de nombreuses maladies plus ou moins graves, pouvant être mortelles, telles que la piroplasmose, l'ehrlichiose, la maladie de Lyme, l'hépatozoonose ou encore l'anaplasmose, ... (Le Poder 2009). Le meilleur moyen de lutter contre l'apparition de ces affections est de traiter de manière préventive le chien ou l'environnement contre les puces et les tiques, afin d'éviter qu'elles se retrouvent sur le pelage du chien. Ces parasites, très fréquents en France ont donc vu de nombreux traitements se développer pour lutter contre eux. Ainsi, il existe une pluralité de traitements préventifs soit directement sur le chien tels que des spots-on, des colliers, des sprays, soit des traitements environnementaux. Il existe donc de nombreux traitements préventifs autres que le Bravecto (ND) afin de lutter contre les puces et les tiques.

Il n'y a donc pas un fort besoin thérapeutique vis à vis de ces parasites.

3. Comparateurs cliniques pertinents

NOM	Application	Durée de protection contre les puces	Durée de protection contre les tiques	Prise en charge SMR
Frontline tri-act/combo (fipronil + perméthrine)	Spot on	1 mois	1 mois	Non encore évalué
Effipro (fipronil)	Spot on	2 mois	1 mois	Non encore évalué
Advantix (perméthrine + imidaclopride)	Spot on	1 mois	1 mois	Non encore évalué
Frontline spray (fipronil)	Spray	2 mois	1 mois	Non encore évalué
Duowin (Permethrine + Pyriproxifène)	Spray	1 mois	1 mois	Non encore évalué
Seresto (imidaclopride + fluméthrine)	Collier	6 mois	6 mois	Non encore évalué
Scalibor (deltamethrine)	Collier	6 mois	6 mois	Non encore évalué
Pulvex (Perméthrine)	Shampoing	2 semaines	2 semaines	Non encore évalué
Beaphar (Tétraméthrine)	Shampoing	2 semaines	2 semaines	Non encore évalué

4. Analyse des données disponibles

4.1. Efficacité

4.1.1. Etude 1 (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2013a)

Cette étude a été réalisée en 2011/2012, en Europe, plus précisément en Allemagne, en France et en Espagne.

4.1.1.1. Description de l'étude

Etapas			
Objectif de l'essai	Règles générales	Le but de cette étude est de confirmer l'efficacité du Bravecto (ND) à la dose de 25-56 mg/kg comme traitement contre les puces et les tiques chez le chien.	
	Contexte de l'étude	Etude d'un nouveau traitement ayant une durée de prévention plus longue.	
Calendrier de l'étude : description du planning de l'étude		Durée de l'essais : 84 jours.	
Méthode	Plan expérimental	Définition du type de l'étude	Essai contrôlé
		Description du type d'essais	2 groupes parallèles
		Description de la méthode de randomisation et procédure d'aveugle	Randomisation stratifiée en double aveugle
	Sélection des animaux : définition du type d'animaux inclus dans l'essai	561 chiens dans 253 ménages	
	Critères d'inclusion et d'exclusion	Les chiens inclus présentaient un minimum d'infestation de 4 tiques et/ou 4 puces. Etaient exclus les chiens qui avaient un mauvais état de santé, un traitement contre d'autres ectoparasites.	
	Mise en œuvre des traitements	Définition précise et détaillée du produit utilisé	Bravecto (ND) (fluralaner) : comprimés à avaler Indications thérapeutiques : traitement préventif contre les puces et les tiques chez le chien. Posologie : 25-56 mg/kg de fluralaner
Description du traitement du lot témoin		Fipronil spot on Indications thérapeutique : traitement préventif contre les puces et les tiques chez le chien.	
Conditions d'administration		Un groupe de 383 chiens reçoit du fluralaner au jour 0 de l'étude, à la posologie dite. Un groupe de 178 chiens reçoit du fipronil à la dose du RCP tous les 28 jours.	

	Traitements associés		Pas de traitement associé
Evaluation du traitement et analyse des résultats	Jugement de l'efficacité	Définition des critères de jugement	Comptage du nombre de tiques et de puces sur le chien, signes de DAPP.
		Moment de la mesure des ces critères	5 visites chez le vétérinaire ont été effectuées aux jours 0, 14, 28, 56 et 84.
		Description de la mesure de quelques critères	Un examen clinique rigoureux est réalisé, ainsi que l'étude de l'infestation par les puces et les tiques.
	Evaluation de l'innocuité du traitement	Consignation des effets secondaires	Les effets secondaires ont été consignés.

4.1.1.2. Résultats

Le comptage parasitaire était significativement supérieur dans les deux groupes avant le traitement comparé à celui effectué à chaque visite post-traitement. Durant toutes les visites post-traitement, le fluralaner était statistiquement non inférieur au fipronil pour les puces et les tiques.

Un total de 1237 tiques ont été collectées au départ de l'étude. Ont été rencontrés le plus fréquemment *R. sanguineus* (34,84%), *I. hexagonus* (25,38%), *I. ricinus* (25,22%) et *D. reticulatus* (9,62%). Ont été aussi rencontrées *I. spp larvae* et *I. spp nymphs*.

53 chiens présentaient à l'inclusion des signes de Dermatite Allergique aux Piqures de Puces (DAPP). 35 ont été traités au fluralaner et 18 au fipronil. Dans le groupe du fluralaner, 87 % ont été cliniquement traités, ce qui était non inférieur à ceux traités avec du fipronil.

4.1.2. Autres études

D'autres études ont également été réalisées.

Pour les puces, trois études de confirmation de dose ont été fournies afin de déterminer l'efficacité d'une dose unique par voie orale de 25 mg/kg de fluralaner. Dans chaque étude, un minimum de 6 chiens été utilisé. Ces études ont démontré que le Bravecto (ND), à la dose

minimum recommandée, soit 25 mg/kg était efficace comme traitement contre les tiques, et ce durant 12 semaines.

Pour les tiques, de nombreuses études ont également été réalisées. Chacune d'entre elle s'intéressait soit à *Dermacentor* spp, soit à *Rhipicephalus Sanguineus* ou soit à *Ixodes Ricinus*. Ces études ont démontré une efficacité contre *Dermacentor* spp et *Ixodes ricinus* durant 12 semaines, et contre *Rhipicephalus Sanguineus* durant 8 semaines.

4.2. Effets indésirables

Dans la première étude un total de 40 effets indésirables ont été reportés, en particulier des troubles gastro-intestinaux modérés et transitoires comme la diarrhée, des vomissements et de inappétence ont été observés les jours après le traitement au fluralaner.

4.3. Résumé et discussion

A la dose de 25 mg/kg, le fluralaner a démontré une efficacité immédiate chez le chien et durant au moins 12 semaines pour les puces et les tiques, excepté *R. sanguineus* contre qui l'efficacité dure moins longtemps : 8 semaines. D'après l'étude de terrain décrite précédemment, le Bravecto (ND) est efficace contre les tiques (*I. ricinus*, *I. hexagonus*, *D. reticulatus* and *R. sanguineus*) et les puces (*Ctenocephalides* spp.). Le pourcentage de chiens déparasités était, dans cette étude, significativement non inférieure à celui obtenu avec le fipronil. De ce fait, Bravecto (ND) possède une efficacité non-inférieure au fipronil comme traitement des puces et des tiques.

Des effets indésirables (troubles gastro-intestinaux modérés et transitoires) ont pu être notés chez 1,6 % des chiens.

5. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique et la prévention de l'infestation par les puces et les tiques chez le chien repose entre autre sur l'utilisation de médicaments insecticides et acaricides sous diverses formes galéniques (spray, collier, shampoing, ...). Le premier critère de choix d'un antiparasitaire externe repose sur son spectre d'activité. Les autres facteurs à prendre en compte sont nombreux : facilité d'administration, durée d'activité, activités et style de l'animal, l'âge et le poids de l'animal, ...

Bravecto (ND) est une nouvelle alternative thérapeutique pour les chiens déjà infestés par les puces et les tiques ou en traitement préventif. Il apporte une nouvelle forme galénique sur le marché et une durée d'action supérieure aux spot on. Tous les chiens peuvent bénéficier en première intention du Bravecto (ND) dans ses indications.

6. Evaluation du Service Médical Rendu

- Place dans la stratégie thérapeutique : le Bravecto (ND) peut être utilisé en première intention.
- Gravité de l'affection : sans traitement, le pronostic vital n'est pas mis en jeu par les parasites en eux mêmes. Cependant, ils peuvent entraîner une détérioration de la qualité de vie, notamment les puces, de part les démangeaisons qu'elles entraînent. Par ailleurs, les maladies transmises par les tiques et les puces peuvent engager le pronostic vital. Ainsi, bien que les tiques et les puces ne peuvent entraîner qu'une détérioration de la qualité de vie, les complications qui peuvent survenir affectent le pronostic vital.
- Nature du traitement : Le Bravecto (ND) peut être utilisé en tant que traitement préventif et curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est haut.
- Intérêt en terme de santé publique : le Bravecto (ND) réduit très fortement le taux d'infestation contre les puces et les tiques et confère une protection efficace au chien durant 12 semaines (sauf pour *R. sanguineus*, où la protection n'est que de 8 semaines). Ces parasites sont très souvent rencontrés sur la peau et le pelage des chiens. Par ailleurs, ils peuvent entraîner une forte détérioration de la qualité de vie (notamment les puces avec la DAPP) voir engager le pronostic vital par les maladies qu'ils transmettent (notamment les tiques avec la piroplasmose). Ainsi, en France, 10 à 30 % des chiens seraient séropositifs à la maladie de Lyme (Dantas-Torres 2008).

Conclusion de l'évaluation pour Bravecto ND : SMR important

7. Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans de nombreuses études de l'efficacité du fluralaner durant 8 à 12 semaines contre les puces et les tiques ;
- de la démonstration dans une étude versus fipronil, traitement anti-puces et anti-tiques reconnu sur le marché, de la non-infériorité du Bravecto (ND) face au fipronil.
- Du mode d'administration plus facile et efficace : le comprimé permet à 100 % de la dose d'être absorbé par le chien, contrairement aux spot on, aux spray ou encore aux collier, souvent mal appliqués par le propriétaire.
- De la durée de protection : 12 semaines (8 pour *R. sanguineus*), largement supérieur à tous les autres produits, excepté les colliers.

Conclusion de l'évaluation pour Bravecto ND : ASMR IV. Certes il n'y a pas d'amélioration au niveau de l'efficacité et des effet indésirables, cependant, le Bravecto (ND) apporte une réelle amélioration du point de vue de sa facilité d'utilisation et de sa durée d'action.

Annexe 5 : exemple de calcul de SMR appliqué à un vaccin vétérinaire : le Nobivac L4(ND)

1. Informations sur le médicament

1.1. Description principe actif

Il s'agit de l'évaluation de Nobivac L4(ND). Cette spécialité vétérinaire, ayant obtenu son AMM le 16 juillet 2012, est un vaccin indiqué chez le chien à partir de 6 semaines pour la primovaccination et la vaccination de rappel contre la leptospirose. Nobivac L4(ND) se présente sous une forme liquide injectable (flacon de 1 mL) en seringue, et est constitué de 4 souches inactivées de bactéries du genre *Leptospira* :

- Souche inactivée de *Leptospira interrogans* séro groupe Canicola, sérovar Portland-vere (souche Ca-12-000) $\geq 3550-7100$ U,
- Souche inactivée de *Leptospira interrogans* séro groupe Icterohaemorrhagiae, sérovar Copenhageni (souche Ic-02-001) $\geq 290-1000$ U,
- Souche inactivée de *Leptospira interrogans* séro groupe Australis, sérovar Bratislava (souche As-05-073) $\geq 500-1700$ U,
- Souche inactivée de *Leptospira kirschneri* séro groupe Grippotyphosa, sérovar Dadas (souche Gr-01-005) $\geq 650-1300$ U

1.2. Indications thérapeutiques

Immunsation active des chiens contre :

- *L. interrogans* séro groupe Canicola, sérovar Canicola afin de réduire l'infection et l'excrétion urinaire.
- *L. interrogans* séro groupe Icterohaemorrhagiae, sérovar Copenhageni afin de réduire l'infection et l'excrétion urinaire.
- *L. interrogans* séro groupe Australis, sérovar Bratislava afin de réduire l'infection.
- *L. kirschneri* séro groupe Grippotyphosa, sérovar Bananal/Lianguang afin de réduire l'infection et l'excrétion urinaire.

Début de l'immunité : 3 semaines.

Durée de l'immunité : 1 an.

1.3. Posologie

Voie sous-cutanée.

Administrer deux injections d'une dose de vaccin avec un intervalle de 4 semaines chez les chiens de 6 semaines et plus.

- Programme de vaccination

. Primovaccination : 1^{re} injection à partir de l'âge de 6 à 9 semaines et 2^e injection à partir de l'âge de 10 à 13 semaines.

. Rappel : les chiens devront être revaccinés annuellement avec une dose de vaccin.

2. Besoin thérapeutique

La leptospirose canine est une maladie infectieuse bactérienne potentiellement grave, causée par des bactéries du genre *Leptospira*, transmises au chien par contact entre les muqueuses du chien et les liquides biologiques des hôtes vecteurs (rongeurs, mustélides, canidés et ruminants), notamment l'urine. Parmi le genre *Leptospira*, il existe 16 espèces dont 2 sont pathogènes : *Leptospira interrogans* et *Leptospira kirschneri*. Parmi ces 2 espèces pathogènes, il y a 250 sérotypes dont a minima 11 pathogènes pour le chien, mais de nouveaux sont découverts fréquemment : *Leptospira interrogans* : canicola, icterohaemorrhagica, pomona, bratislava, autumnalis, batavia, australis, hardjo, copenhageni, saxkoebing et *Leptospira kirschneri* : grippotyphosa. La leptospirose entraîne des signes généraux (hyperthermie, abattement), digestifs (dysorexie, vomissements, diarrhée), ainsi que parfois un subictère et de la polyuro-polydipsie. Des signes respiratoires peuvent parfois survenir. Le meilleur moyen de lutter contre cette maladie est de prévenir l'infection par la vaccination. A l'époque de la commercialisation de Nobivac L4(ND) il n'existait que des vaccins bi-valents (L.i canicola et icterohaemorrhagiae), laissant le chien alors sensible aux autres sérotypes, notamment australis et grippotyphosa, dont la présence était de plus en plus importante en France. Le besoin médical est alors partiellement couvert.

3. Comparateurs cliniques pertinents

Premier vaccin quadrivalent à être autorisé sur le marché.

Vaccins L2 :

Nom Laboratoire	Présentation/substance active	Population (AMM)	SMR/ASMR
Canigen L Virbac	Dose de 1 mL - <i>Leptospira interrogans</i> inactivé séro groupe Canicola, sérovar Canicola souche 601903 \geq 80 % de protection - <i>Leptospira interrogans</i> inactivé séro groupe Icterohaemorrhagiae, sérovar Icterohaemorrhagiae souche 601895 \geq 80 % de protection	Chien à partir de 8 semaines	Pas évalué
Eurican L Meriel	Dose de 1 mL - <i>Leptospira interrogans</i> séro groupe Canicola, souche 16070, inactivée activité selon Ph. Eur.* - <i>Leptospira interrogans</i> séro groupe Icterohaemorrhagiae, souche 16069, inactivée activité selon Ph.	Chien à partir de 7 semaines	Pas évalué
Nobivac Lepto MSD	Dose de 1 mL - <i>Leptospira interrogans</i> séro groupe canicola souche Ca-12-000 inactivée 800-1900 unités - <i>Leptospira interrogans</i> séro groupe ictérohaemorrhagiae souche 820 K inactivée 750-1500 unités	Chien à partir de 8 semaines	Pas évalué

➔ Pas de comparateur clinique pertinent.

4. Analyse des données disponibles

4.1. Efficacité

Des études ont été réalisées pour chaque sérotype concerné par le vaccin. Par la suite nous allons présenter une étude (toutes les études sont réalisées de la même façon), et donner seulement les résultats des autres.

4.1.1. Etude 1 (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use 2012)

4.1.1.1. Description de l'étude

Etapas			
Objectif de l'essai	Règles générales		Le but de cette étude est de confirmer l'efficacité du vaccin NOBIVAC L4(ND) injecté en sous cutané contre les bactéries <i>Leptospira</i> sérotype canicola.
	Contexte de l'étude		Etude d'un nouveau vaccin immunisant contre 4 sérotypes de <i>Leptospires</i> .
Calendrier de l'étude : description du planning de l'étude			Durée de l'essais inconnu
Méthode	Plan expérimental	Définition du type de l'étude	Essai contrôlé
		Description du type d'essais	3 groupes parallèles
		Description de la méthode de randomisation et procédure d'aveugle	Randomisation stratifiée en double aveugle
	Sélection des animaux : définition du type d'animaux inclus dans l'essai		24 chiots d'environ 6 semaines, séparés en 3 groupes de 8.
	Critères d'inclusion et d'exclusion		Non connus.
	Mise en œuvre des traitements		
			Cf paragraphes précédents.
			Description du traitement du lot témoin
			Pas de vaccination
			Conditions d'administration
			1 groupe reçoit une dose de vaccin entière à 6 et 10 semaines d'âge.
			1 groupe reçoit ¼ de dose de vaccin à 6 et 10 semaines d'âge.
			1 groupe ne reçoit pas de vaccin.
			Les 3 groupes sont soumis à une injection d'un sérotype canicola.
			Traitements associés
			Pas de traitement associé
Evaluation du traitement et	Jugement de l'efficacité	Définition des critères de jugement	Signes cliniques, recherche de leptospires dans les urines et dans le sang, titrage sérologique (MAT).

analyse des résultats		Moment de la mesure des ces critères	Non connus.
		Description de la mesure de quelques critères	Prise de sang, récolte des urines, examen clinique.
	Evaluation de l'innocuité du traitement	Consignation des effets secondaires	Les effets secondaires ont été consignés.

4.1.1.2. Résultats

Une diminution des signes cliniques a été mise en évidence dans les 2 groupes vaccinés contrairement au groupe contrôle, où un chien est décédé. L'infection dans le sang et les urines a duré significativement moins longtemps dans les groupes vaccinés. Enfin, le MAT après la vaccination a été plus important dans le groupe de chiens ayant reçu la dose complète de vaccin comparé au groupe ayant reçu 25% de la dose. Des signes cliniques ont pu être observés chez certains animaux vaccinés. Ainsi, on peut en conclure une réduction de l'infection par *Leptospira* ainsi qu'une diminution de l'excrétion de la bactérie dans les urines.

4.1.2. Résultats des autres études

De même des études ont été réalisées pour les sérotypes *Icterohaemorrhagiae*, *gryppothyphosa* et *Australis*, mettant en évidence là aussi une réduction de l'infection et de l'excrétion par les urines pour les deux premiers sérotypes et seulement une réduction de l'infection pour le sérotype *Australis*.

4.2. Effets indésirables

Une hausse légère et temporaire de la température corporelle ($\leq 1^{\circ}\text{C}$) peut survenir durant quelques jours après la vaccination. Un œdème temporaire de petite taille peut apparaître au point d'injection, œdème qui disparaîtra ou dont la taille diminuera dans les deux semaines suivant la vaccination. Une réaction d'hypersensibilité (allergique) occasionnelle temporaire, aiguë (court terme) peut se produire.

4.3. Résumé et discussion

Il a été mis en évidence une réduction significative de l'infection et de l'excrétion urinaire des Leptospires des sérotypes Canicola, Icterohaemorrhagiae et Grippotyphosa et une réduction de l'infection par les Leptospires du sérotype Australis. Cependant, bien qu'une réduction des signes cliniques a été démontrée, elle n'est pas significative. Ce vaccin est donc efficace en tant qu'il réduit significativement l'infection et l'excrétion urinaire et atténue également les signes cliniques. Le profil de tolérance peut être considéré comme satisfaisant.

5. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les chiens, la vaccination contre la leptospirose est préconisée avec deux injections de vaccin contenant plusieurs valences, à partir de 8 semaines, suivi d'un rappel tous les ans. Plus le nombre de valence est important, plus il protégera le chien contre un nombre important de sérotypes et plus il réduira le risque pour le chien d'être infecté. L'immunisation par un vaccin quadrivalent contre les sérotypes Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Australis est recommandée. Le vaccin Nobivac L4(ND) peut être utilisé pour la primovaccination et la vaccination de rappel du chien selon les schémas figurant au calendrier vaccinal actuel.

6. Evaluation du Service Médical Rendu

- Gravité de l'affection : La leptospirose peut entraîner la mort chez des chiens jeunes et immunodéprimés, c'est la forme suraiguë. Plus fréquente, la forme aigue n'est pas mortelle si elle est traitée et entraîne des signes généraux, digestifs et respiratoires. C'est donc une maladie qui affecte potentiellement le pronostic vital de manière immédiate ou du aux complications
- Nature du traitement : Nobivac L4(ND) est un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.
- Place dans la stratégie thérapeutique : Nobivac L4(ND) est un traitement de première intention en prévention.
- Intérêt en terme de santé publique : Le vaccin Nobivac L4(ND) a un intérêt majeur en santé animale. En effet, il permet de protéger le chien en fournissant à l'animal un taux d'anticorps suffisant pour limiter la multiplication des bactéries et donc atténue les signes cliniques, qui peuvent conduire à la mort chez des animaux jeunes et

immunodéprimés. La réduction de l'infection réduit également la baisse du nombre de leptospires dans l'environnement et donc le risque de transmission à d'autres individus s'en voit diminué. Il protège contre les 4 sérotypes les plus présents en France, ce qui fait que le chien peut tout de même développer la maladie en étant infecté par d'autres sérotypes.

Conclusion de l'évaluation pour Nobivac L4 (ND) : SMR important

7. Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- De la démonstration d'une réduction de l'infection et de l'excrétion dans les urines des sérotypes Canicola, Icterohaemorrhagiae et Grippotyphosa et d'une réduction de l'infection par le sérotype Australis
- Du fait que Nobivac L4 (ND) soit le premier vaccin quadrivalent sur le marché

Conclusion de l'évaluation pour Nobivac L4 (ND) : ASMR I

Annexe 6 : exemple de calcul de SMR appliqué à un vaccin vétérinaire : le Bovilis BVD (ND)

1. Informations sur le médicament

1.1. Description principe actif

Il s'agit de l'évaluation de Bovilis BVD (ND). Cette spécialité vétérinaire, ayant obtenu son AMM le 8 septembre 1999, est un vaccin indiqué chez les bovins à partir de 8 mois pour immuniser le bovin contre l'infection transplacentaire du fœtus par le virus de la diarrhée virale bovine. Bovilis BVD (ND) se présente sous une forme liquide injectable (flacon de 2 mL) en seringue, et est constitué de virus inactivé de la diarrhée virale bovine (BVD) type-1.

1.2. Indications thérapeutiques

Chez les vaches et les génisses à partir de 8 mois : Immunisation active contre l'infection transplacentaire du foetus par le virus de la diarrhée virale bovine.

1.3. Posologie

Tous les bovins peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 8 mois.

La protection foetale est obtenue si la primovaccination a été finalisée 4 semaines avant le début de la gestation. Les animaux qui ont été vaccinés dans les 4 semaines précédant la gestation ou pendant la gestation, ne seront pas protégés contre l'infection foetale.

Vaccination individuelle :

Primovaccination : 2 injections à 4 semaines d'intervalle. La seconde injection doit être réalisée au plus tard 4 semaines avant le début de la gestation.

Rappel : 1 injection 4 semaines avant le début de la gestation suivante.

Vaccination du troupeau :

Primovaccination : 2 injections à 4 semaines d'intervalle. Tous les animaux de plus de 8 mois seront vaccinés.

Rappel : 1 injection 6 mois après la primovaccination et prochains rappels à un intervalle ne dépassant pas 12 mois.

Injection en IM.

2. Besoin thérapeutique

Les infections par le BVD sont très fréquentes les élevages de bovins. Cette infection a des conséquences diverses qui vont souvent d'une absence de symptômes à des symptômes

cliniques complexes comme des troubles majeurs de la reproduction (infécondité, avortements) mais également des affections respiratoires, diarrhéiques, des malformations anatomiques congénitales et des syndromes hémorragiques. Le virus BVD est capable d'infecter le fœtus pendant la gestation et de provoquer une infection qui persistera toute la vie de l'animal sous certaines conditions. Ces IPI (Infecté Permanent Immunotolérant) excrètent le virus toute la vie de l'animal. La vaccination a donc pour but d'empêcher la production de nouveaux IPI par la vaccination de la mère pendant la gestation. D'autres vaccins existent et empêchent également l'infection transplacentaire du virus. Le besoin médical est donc couvert.

3. Comparateurs cliniques pertinents

Nom Laboratoire	Type	Protection foetale	Population (AMM)	SMR/ASMR
Bovilis BVD (ND) (MSD)	Inerte	+	Bovins de plus de 8 mois d'âge	Pas évalué
Mucosiffa (ND) (Merial)	Vivant modifié	+	Bovins dès l'âge de 3 mois	Pas évalué
Bovela (ND)	Vivant atténué	+	Veaux dès l'âge de 2 ou 3 mois	Pas évalué
Rispoval BVD (ND) (Pfizer)	Vivant modifié	-	Bovins de plus de 4 mois d'âge	Pas évalué
Rispoval RS-BVD (ND) (Pfizer)	Vivant modifié	-	Veaux dès l'âge d'une semaine	Pas évalué

➔ Bovilis BVD (ND) possède donc deux comparateurs cliniques pertinents : le Mucosiffa (ND) et le Bovela (ND)

4. Analyse des données disponibles (Patel et al. 2002)

4.1. Efficacité

Une étude a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la prévention de l'infection transplacentaire du virus BVD par le vaccin Bovilis BVD (ND).

- Description de l'étude

Etapas			
Objectif de l'essai	Règles générales	Le but de cette étude est de confirmer l'efficacité du vaccin Bovilis BVD (ND) injecté en IM contre le virus BVD.	
	Contexte de l'étude	Etude d'un nouveau vaccin immunisant contre l'infection transplacentaire du fœtus vis à vis du virus BVD.	
Calendrier de l'étude : description du planning de l'étude		Durée de l'essais environ	
Méthode	Plan expérimental	Définition du type de l'étude	Essai contrôlé
		Description du type d'essais	2 groupes parallèles
		Description de la méthode de randomisation et procédure d'aveugle	Randomisation stratifiée en double aveugle
	Sélection des animaux : définition du type d'animaux inclus dans l'essai	2000 génisses entre un an et demi et deux ans ont été étudiées afin de ne retenir que 30 génisses naïve vis à vis du BVD (virus et anticorps).	
	Critères d'inclusion et d'exclusion	Les génisses doivent être naïves vis à vis du BVD. Ont été exclues toutes les génisses étant séropositives ou présentant une maladie respiratoire.	
Mise en œuvre des traitements	Définition précise et détaillée du produit utilisé	Cf paragraphes précédents.	
	Description du traitement du lot témoin	Pas de vaccination	
	Description du déroulement de l'étude	<p>15 vaches ont été vaccinées avec Bovilis BVD (ND) et 15 vaches constituent le groupe contrôle. La vaccination se fait en 2 injections à 4 semaines d'intervalle.</p> <p>100 jours après la deuxième injection, les génisses ont été inséminées.</p> <p>Sur les 30 génisses, 18 ont été gardées, parmi elles, 11 vaccinées et 7 du groupe contrôle.</p> <p>57 jours après l'insémination, des génisses IPI ont été introduites avec les génisses de</p>	

			l'étude (environ 6 mois après la seconde vaccination). L'infection a alors été monitorée par la suite.
	Traitements associés		Pas de traitement associé
Evaluation du traitement et analyse des résultats	Jugement de l'efficacité	Définition des critères de jugement	La propagation du virus a été étudiée via le mucus nasal, la virémie, la leucopénie, et les effets sur la gestation en cours .
		Moment de la mesure des ces critères	Tout au long de l'étude
		Description de la mesure de quelques critères	
	Evaluation de l'innocuité du traitement	Consignation des effets secondaires	Les effets secondaires ont été consignés.

4.1.1. Résultats

Les données des prélèvements ont mis en évidence que les 18 génisses ont toutes été rapidement infectées après l'introduction des génisses IPI. En effet, l'infection a pu être mise en évidence un à deux jours après l'introduction dans les deux groupes, grâce aux nombreux prélèvements effectués. Par ailleurs, dans le groupe vacciné, deux cas d'avortement ont eu lieu 176 jours et 101 jours après l'introduction des IPI, mais les 9 autres génisses ont donné naissance à des veaux normaux, ne présentant pas d'infection. De plus, les avortons étaient également non infectés. Au contraire, tous les veaux des femelles non vaccinées étaient infectés.

4.2. Effets indésirables

Pas d'effets indésirables n'ont été rapportés.

4.3. Résumé et discussion

Au final, toutes les génisses ont été infectées rapidement après l'introduction des génisses IPI. Cependant, la différence de résultat dans cette étude, vient du fait que chez les 7 animaux du groupe contrôle, l'infection a progressé jusqu'au fœtus, alors que chez les 11 animaux vaccinés l'infection n'a pas pu passer la barrière placentaire. Ces résultats mettent en évidence

l'efficacité du Bovilis BVD (ND) dans la protection du fœtus vis à vis du virus BVD. Pas d'effets indésirables n'ont été rapportés par ailleurs. Les effets indésirables sont donc ceux du RCP : dans de très rares cas, un léger œdème peut être observé pendant 14 jours au site d'injection. Dans de très rares cas également, une hyperthermie légère et transitoire peut survenir. Dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité incluant un choc anaphylactique peuvent survenir.

5. Place dans la stratégie thérapeutique

Chez les bovins, des mesures de préventions sont préconisées dans les élevages naisseurs. En plus du contrôle des intrants, des mesures de biosécurité et de la détermination du statut des cheptels, l'assainissement des élevages est nécessaire. Pour ce faire, la vaccination est indispensable. La vaccination a pour but de protéger les bovins séronégatifs et d'empêcher la production de veaux IPI, et doit être réalisée sur tout ou partie du troupeau. Bovilis BVD (ND) peut être utilisé en vaccination pour les vaches gestantes pour la protection fœtale.

6. Evaluation du Service Médical Rendu

- Gravité de l'affection : Le BVD est une maladie ayant diverses conséquences. Souvent il n'y a pas de symptômes mais des troubles majeurs de la reproduction peuvent survenir, ainsi que des troubles respiratoires et diarrhéiques. Des problèmes plus rares tels que des malformations congénitales et des syndromes hémorragiques peuvent avoir lieu. C'est donc une maladie caractérisée par un handicap et/ou une détérioration importante de la qualité de vie.
- Nature du traitement : Bovilis BVD (ND) est un traitement préventif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est haut.
- Place dans la stratégie thérapeutique : Bovilis BVD (ND) est un traitement de première intention en prévention.
- Intérêt en terme de santé publique : Le vaccin Bovilis BVD (ND) a un intérêt majeur en santé animale. En effet, les résultats d'efficacité laissent présager une protection complète du fœtus lorsque la mère est vaccinée au bon moment, et empêche donc la production de nouveaux IPI, qui sont la plaque tournante des infections par le BVD. Or, le BVD revêt une importance majeure au niveau économique dans les élevages français de part les troubles qu'il entraîne sur la reproduction (infécondité, avortement). De plus

le vaccin Bovilis BVD (ND), en agissant à la source de l'infection permet d'assainir complètement un élevage infecté en plusieurs années.

Conclusion de l'évaluation pour Bovilis BVD (ND) : SMR important

7. Évaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- De la démonstration de l'efficacité de Bovilis BVD (ND) dans la prévention de l'infection du fœtus par la mère lors de la gestation.
- De l'absence d'étude versus le comparateur clinique le plus pertinent.

Conclusion de l'évaluation pour Bovilis BVD (ND) : ASMR V

LAGARDE Raphaël

Titre : Le Service Médical Rendu (SMR) : applicabilité aux médicaments vétérinaires et proposition d'un SMR vétérinaire

Thèse de Doctorat Vétérinaire : Toulouse, le 19 Octobre 2018

RÉSUMÉ :

En médecine humaine, le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du SMR (ASMR) permettent respectivement de déterminer le taux de remboursement et le prix du médicament évalué. L'objectif poursuivi dans cet essai est d'analyser l'applicabilité de ce système aux médicaments vétérinaires, pour aider le régulateur, le prescripteur voire le propriétaire sur le plan thérapeutique à adopter.

Une première partie décrit le dispositif du SMR en médecine humaine. Une seconde partie vise à l'appliquer sur plusieurs médicaments vétérinaires, mais la grille d'évaluation utilisée en médecine humaine n'est pas adaptée aux médicaments vétérinaires. La définition d'un indicateur adapté aux médicaments vétérinaires, le SMR_{vet} , est alors essentielle. Le SMR_{vet} utilise certains indicateurs du SMR, en exclue certains et en propose des nouveaux. Les intérêts et les limites quant à sa robustesse et son application pratique sont évoqués.

MOTS CLÉS :

Service Médical Rendu, Amélioration du Service Médical Rendu, médecine vétérinaire, médecine humaine, applicabilité, SMR_{vet} , santé publique, santé des écosystèmes.

TITLE : The Medical Service Rendered (MSR) : applicability to veterinary drugs and suggestion of a veterinary MSR

ABSTRACT :

In human medicine, the Medical Service Rendered (MSR) and the Improvement of the Medical Service Rendered (IMSR) allow to decide respectively the reimbursement rate and the price of the medication evaluated. The aim of this essay is to analyze the applicability of this system to veterinary drugs, in order to help the regulator, the prescriber and perhaps the owner to decide of the therapeutic strategy to adopt.

The first part describes the MSR in human medicine. The aim of the second part is to apply the MSR and the IMSR with several veterinary drugs, but the human evaluation matrix is not adapted to veterinary drugs. The definition of an indicator for veterinary drugs, the MSR_{vet} is then required. The MSR_{vet} uses or excludes some of the indicator of the MSR and suggests new ones. Benefits and limits of the MSR_{vet} are finally mentioned.

KEYWORDS :

Medical Service Rendered, Improvement of the Medical Service Rendered, veterinary medicine, applicability, MSR_{vet} , public health, ecosystem health.