



Commission de la Transparence en 2025

DOCTRINE DE LA CT SUR L'ÉVOLUTION –
PRATIQUE DE L'ACCÈS PRÉCOCE –
PERSPECTIVE EUROPÉENNE (EU HTA)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Christian DOREAU
Martine Aoustin

02

BILAN DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Charlotte MASIA
Camille THOMASSIN

03

OBSERVATOIRE EUROPÉEN DES DÉLAIS D'ACCÈS DES MÉDICAMENTS PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE CNAM

Sophie LOPES
Nadia AMER

07

CRITÈRES D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Pierre COCHAT

11

POINT SUR L'ACTUALITÉ JURISPRUDENTIELLE DE L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT

Marine DEVULDER

15

ACCÈS PRÉCOCE

Charlotte MASIA

18

ÉVALUATION COMMUNE EUROPÉENNE

Alexandre BEAUFILS

21

CONCLUSION

Pierre LEVY

24



03
MAR

PRODUITS DE SANTE A L'HEURE DES COMPTES :
IMPACTS SUR LES PRIX

25
MAR

RÉGION AUVERGNE RHÔNE-ALPES :
PRODUITS DE SANTÉ À L'HÔPITAL PUBLIC , POLITIQUE D'ACHATS

INTRODUCTION ET PRÉSENTATION DE LA JOURNÉE

Christian DOREAU
Vice-Président de l'API

Martine Aoustin
Modératrice

Christian Doreau, Vice-Président de l'association des pharmaciens de l'industrie, souhaite la bienvenue aux participants. Il annonce que l'API prépare plusieurs réunions pour 2025 et cède la parole à Martine Aoustin.

Martine Aoustin présente le programme de la journée.

Au menu :

- un bilan de la commission de la transparence,
- l'Observatoire européen des délais d'accès des médicaments,
- les critères d'évaluation des médicaments,
- un point sur l'actualité jurisprudentielle,
- et un travail sur l'accès précoce et l'évaluation commune européenne.

La session est également suivie en visioconférence. Les questions des participants en ligne seront gérées par **Christian Doreau** via le chat. Les présentations de la Haute Autorité seront diffusées en ligne à la fin de la journée.

Les intervenants sont invités à se présenter.



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE EN 2025 :

Doctrine de la CT sur l'évaluation – Pratique de l'accès précoce – Perspective européenne (EU HTA)

MARDI 21 JANVIER 2025 / 8h30-15h30

Salon de l'Aéroclub
6 rue Galilée - Paris 16

PROGRAMME

COORDINATION

Martine Aoustin
Christian Doreau
Pierre Levy

INTERVENANTS :

Pierre Cochat
Président
de la Commission de la Transparence

Charlotte Masia
Cheffe du Service Evaluation des
Médicaments – HAS

Alexandre Beauflis
Adjoint à la Cheffe de Service Evaluation
des Médicaments - HAS

Camille Thomassin
Chargée de la Cellule de Coordination
sur les données en vie réelle - HAS

Nadia Amer
Chargée de Projet
Département Produits de Santé – CNAM

Sophie Lopes
Responsable du Département
Diffusion, analyse prospective et relations
internationales (DAPRI) – CNAM

Marine Devulder
Avocat – GD Associés

Version du 8/01/2025

8h30 – Accueil et présentation

9h – Introduction

9h05 – Bilan de la Commission de la Transparence
- Evolution et tendances

9h45 – Observatoire européen des délais d'accès des médicaments
- Présentation de l'étude CNAM

10h20 – Critères d'évaluation des médicaments
- Doctrine sur l'évaluation

11h15-11h30 - Pause

11h30 – Point sur l'actualité jurisprudentielle de l'évaluation du
Médicament
- Chiffres et tendances, conséquences sur l'évaluation

12h – Accès précoce
- Conditions méthodologiques requises pour la prise
et levée d'un pari
- Point d'étape du groupe de travail

12h30 – Evaluation commune européenne
- Implication de la Transparence, P.I.C.O.
- Impact sur l'accès précoce

13h05 – Conclusion

13h15-15h30 - Déjeuner - Discussion

Formation organisée sous l'égide de l'API et du CCS.
En présentiel ou en distanciel par Zoom.

Date, thèmes et conférenciers susceptibles d'être modifiés à la dernière minute.

ASSOCIATION DES PHARMACIENS DE L'INDUSTRIE
Association déclarée régie par la loi du 1er juillet 1901
Siège social : 12, avenue Victor-Hugo, 75116 Paris



CLUB DE LA COMMUNICATION SANTE
Association déclarée régie par la loi du 1er juillet 1901
Siège social : 12, avenue Victor-Hugo, 75116 Paris

BILAN DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Charlotte MASIA

Cheffe du Service Évaluation
des Médicaments – HAS



Charlotte Masia présente un bilan chiffré de l'activité de la Commission de la Transparence pour l'année 2023. La Commission s'est réunie une trentaine de fois et a rendu près de 500 avis. Elle fait également évoluer ses doctrines au regard de sa pratique, avec notamment une mise à jour de la doctrine de droit commun en février 2023, et des évolutions sont envisagées dans la doctrine des Accès Précoces. Les associations de patients ont contribué à plus de la moitié des dossiers instruits. Le délai médian d'instruction par la Commission de la Transparence pour les demandes de droit commun était de 85 jours. Une mise à jour mensuelle de l'infographie des activités du service est effectuée sur le site.

Activités en 2023

En 2023, la Commission a rendu plus de 330 avis en vue d'un remboursement, principalement pour des médicaments anticancéreux. Le

Évolution et tendances

délai médian d'instruction pour les demandes de droit commun était de 103 jours. Sur 220 demandes d'inscription, 70 concernaient de nouveaux médicaments, dont 61 ont reçu un avis favorable au remboursement et 9 un avis défavorable.

Concernant l'accès précoce, la Commission a reçu 149 demandes en 2023 et a rendu 123 évaluations en vue d'une décision par le Collège. Parmi ces décisions, 81 concernaient des accès précoces post-AMM et 28 des accès précoces pré-AMM.

La commission de la Transparence a également élaboré deux fiches de bon usage des médicaments, concernant les traitements antiasthmatiques et les médicaments de l'ostéoporose.

Focus sur les délais

Les délais d'accès au marché se décomposent schématiquement en trois étapes : une première étape entre l'AMM et la demande de remboursement l'évaluation HAS, et la négociation du prix. Concernant l'instruction médico-technique, le délai médian pour les 220 dossiers de droit commun était de 103 jours, incluant une phase contradictoire de 10 jours. Pour les accès précoces, le délai médian était de 80 jours, inférieur au délai réglementaire de 90 jours.

Malgré une augmentation du nombre de dossiers instruits par la CT, les délais d'instruction n'ont pas significativement augmenté.

Focus les rencontres Industriels & HAS en 2023

Il y a deux types de rencontres entre les industriels et l'institution : les rencontres précoces et les rendez-vous de pré-dépôt. En 2023, quatre rencontres précoces ont été menées à terme, contre huit en 2022. Toutes les demandes ne sont pas éligibles. Un certain nombre de critères (besoin médical, caractère nouveau du médicament, etc.) doivent être remplis. L'oncologie était le domaine le plus représenté. À partir de 2025, le calendrier de dépôt des demandes d'accès précoce deviendra trimestriel, et seule la procédure accélérée avec recommandations écrites sera maintenue. En vue des directives européennes, la priorité sera donnée aux rencontres précoces au niveau européen (JSC) par rapport aux rencontres nationales.

Les rendez-vous de pré-dépôt, réservés aux accès précoces pré-AMM, sont menés conjointement avec l'ANSM et la HAS sur des créneaux d'une heure. Ils visent à discuter de l'éligibilité de la demande et du contenu du dossier, sans constituer une pré-évaluation.

Un état des lieux des aires thérapeutiques les plus fréquemment concernées par les rendez-vous pré-dépôts montre que l'oncologie est en tête.

Camille THOMASSIN

Chargée de la Cellule
de Coordination sur les données
en vie réelle – HAS



Les données en vie réelle

Camille Thomassin présente les chiffres relatifs aux études post-inscription et aux données en vie réelle pour 2023.

La Commission de la Transparence a demandé 13 études post-inscription pour les médicaments, un chiffre stable par rapport aux années précédentes.

La HAS a recensé 18 nouvelles sources de données en vie réelle en 2023, portant le total à environ 30 sources. Ce recensement constitue un vivier dans lequel les industriels peuvent puiser pour étudier la faisabilité des études en vie réelle.

BILAN DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Évolution et tendances

(SUITE)

20 réévaluations de médicaments ont été effectuées sur des dossiers contenant des résultats d'études post-inscription.

33 protocoles d'études post-inscription ont été validés par la HAS, un chiffre élevé dû à un rattrapage du stock de 2022.

33 protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil de données ont été validés en 2023, correspondant à 33 autorisations d'accès précoces.

Les publications importantes de 2023 concernant les études en vie réelle réalisées par des collaborateurs de la HAS sont présentées. Un article de Judith Fernandez (première auteure), adjointe à la DEAI, porte sur l'étude des déterminants des demandes d'études post-inscription par la Commission de la Transparence. L'étude a analysé rétrospectivement les avis de la CT entre 2016 et 2021.

Par ailleurs, le guide méthodologique de l'HAS "Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux" a été publié en 2021. Il fournit des éléments de contexte sur les objectifs et les attentes de la HAS.

Sur le site de la HAS, un tableau de synthèse des demandes d'études

post-inscription pour les médicaments est disponible, ainsi que la liste des avis définitifs contenant des résultats d'études ayant fait l'objet de réévaluations. Ce tableau sera mis à jour en janvier 2025.

En outre, la liste des sources recensées dans le cadre de l'appel à recensement et le tableau répertoriant les PUT-RD en cours sont également accessibles sur le site de la HAS.

QUESTIONS / RÉPONSES



Pierre Levy note une différence entre les évaluations de droit commun et les accès précoces, avec un délai légèrement plus long pour les droits communs.

Il s'interroge sur l'impact de l'apparition des accès précoces sur les délais d'évaluation, notant une augmentation d'environ 10 jours pour les droits communs, et demande si cela signifie que l'équipe est suffisamment dotée en ressources humaines.

Charlotte Masia explique l'augmentation d'une dizaine de jours entre 2021 et 2022 pour les dossiers de droit commun. La CT rend plus de 500 avis par an. Actuellement, un dossier déposé par un laboratoire ne peut être programmé en CT avant six mois. Cependant, pour les demandes d'accès précoce, la réglementation impose à la HAS de rendre une décision en 90 jours. Par conséquent, ces dossiers sont parfois priorités par rapport aux inscriptions de droit commun, ce qui peut expliquer l'augmentation du délai pour ces dernières.

Pierre Levy s'intéresse aux vingt dossiers ayant fait l'objet d'études post-inscription et de réévaluations en 2023. Il demande des précisions sur l'impact de la réévaluation par la CT de ces études, notamment si elles ont modifié les SMR ou ASMR.

Camille Thomassin explique que l'impact des études post-inscription varie selon les cas. Ces données sont souvent accompagnées d'autres informations, comme des données de suivi à long terme des essais cliniques, notamment en oncologie.

La doctrine actuelle indique que des données descriptives d'une cohorte en vie réelle sont généralement insuffisantes pour justifier un changement en termes d'ASMR ou de SMR. En 2023, une ouverture a été créée pour valoriser davantage les données en vie réelle, notamment en utilisant des comparaisons externes avec des cohortes historiques et une méthodologie robuste. Les données en vie réelle descriptives apportent des informations précieuses sur la prise en charge des patients après le remboursement. Cependant, l'évaluation des technologies de santé étant un exercice comparatif, ces données ont une valorisation limitée si elles ne s'inscrivent pas dans cette perspective.

Il est souligné que très peu d'études en vie réelle sont présentées de manière comparative, ce qui laisse une

marge de progression importante, malgré les défis méthodologiques que cela représente.

Pierre Levy sollicite le point de vue de Pierre COCHAT sur les études post-inscription. Il demande si la Commission de la Transparence est déçue par la qualité des données fournies, si l'incertitude initiale persiste malgré ces études, ou si les demandes initiales n'étaient pas suffisamment précises. Il s'interroge sur la contribution réelle de ces études et leur impact sur les décisions, demandant si elles peuvent avoir un impact véritable sur l'évaluation.

Pierre Cochat souligne l'importance des données de vie réelle, tout en notant leur complexité méthodologique par rapport aux essais cliniques. Malgré l'intérêt général pour ces données, peu de progrès ont été observés ces dernières années. Pour autant, quatre médicaments ont été valorisés (SMR et/ou ASMR) grâce à ces données, un en oncologie, un en ophtalmologie et deux antibiotiques.

L'intégration tardive des données de vie réelle dans l'évaluation des produits est problématique. Pour avoir un impact sur l'ASMR, ces données doivent être comparatives et anticipées dès le début du processus d'évaluation. Malgré des conditions favorables, le nombre de données de vie réelle de qualité reste insuffisant.

Pierre Levy demande si les accès précoces sont des sources de données de vie réelle.

Pierre Cochat indique que les PUT (Protocoles d'Utilisation Thérapeutique) sont des sources de données de vie réelle dans le cadre des accès précoces.

Camille Thomassin explique que les accès précoces fournissent des données de vie réelle, mais leur utilisation est limitée par leur mise en place tardive. Les délais courts entre l'octroi de l'accès précoce et l'obtention du remboursement (environ 9 mois) compliquent l'obtention de données consistantes.

Pour pallier ces difficultés, des initiatives sont développées pour utiliser les sources de données existantes et limiter le fardeau de collecte. L'intérêt principal des collectes en accès précoce réside dans une perspective à long terme, notamment pour les réévaluations et les négociations

QUESTIONS / RÉPONSES

de prix des médicaments innovants. Ces données sont rarement utilisables pour le premier examen en Commission, en raison des délais trop courts.

De la salle *une demande de précisions sur l'évolution de la qualité de la collecte de ces données, des recommandations pour améliorer la méthodologie et l'anticipation, ainsi que sur leur utilisation potentielle.*

Pierre Cochat identifie les registres de qualité comme source principale de données de vie réelle fiables. Trois registres sont cités en modèle : la BNDMR pour les Maladies Rares (registre BaMaRa), le registre DESCAR-T pour les CAR-T cells, et SACHA en oncologie pédiatrique.

Le financement pérenne de ces registres reste un défi majeur. Une solution proposée serait un partenariat public-privé impliquant une mutualisation financière du secteur privé adossée à un financement étatique. Cette approche permettrait de garantir la durabilité et l'indépendance des registres. L'implication accrue de l'État dans le financement des registres est jugée nécessaire, compte tenu de son rôle dans la prise en charge des patients. Bien que cette solution ne soit qu'au stade de réflexion, elle apparaît comme la plus viable pour améliorer la qualité et l'utilisation des données de vie réelle.

De la salle *question adressée à Camille Thomassin concernant les études avec comparaison avec un bras externe. Elle propose la construction en amont d'un protocole pour ces études, afin d'optimiser la collecte de données et d'améliorer la méthodologie.*

Camille Thomassin explique que les seuls dispositifs d'anticipation déjà existants sont les rencontres précoces et les Joint Scientific Consultations (JSC), qui sont recommandées pour discuter en amont des plans de génération de données. Ces dispositifs permettent d'aborder les aspects macro du design, y compris le choix des sources de données, potentiellement internationales. Il n'existe pas d'autre dispositif spécifique d'aide à la construction de ces protocoles. Les JSC et rencontres précoces ciblent les situations nécessitant le plus d'aide et d'accompagnement. Par ailleurs, l'examen des études en vie réelle existantes sur des médicaments similaires peut fournir des informations précieuses pour le développement de nouveaux médicaments.

Pierre Levy soulève la question de l'intérêt pour les industriels d'investir dans des études post-inscription, compte tenu de leur impact potentiellement limité sur les décisions. Il demande s'il existe un processus d'obligation et de pénalités pour rendre ces études obligatoires.

Pierre Cochat exprime son désaccord avec cette vision, jugée "pessimiste". Les données de vie réelle sont jugées cruciales pour tous les médicaments, notamment pour combler les lacunes des essais cliniques concernant les usages réels et la vigilance. Malgré le coût élevé de ces études par rapport aux effets recueillis, une meilleure standardisation et simplification pourraient améliorer leur efficacité. Le manque de progrès dans ce domaine après quatre ans est souligné, notamment concernant l'utilisation de comparaisons indirectes de qualité. L'originalité des données de vie réelle réside dans leur capacité à fournir des informations non anticipées par les industriels ou par les évaluateurs.

OBSERVATOIRE EUROPÉEN DES DÉLAIS D'ACCÈS DES MÉDICAMENTS

Sophie LOPES

Responsable du Département
Diffusion, analyse prospective et
relations internationales (DAPRI) –
CNAM



Présentation de l'étude CNAM

cofinancée par la Commission Européenne, et le projet Novel Medicines Platform de l'OMS.

Le projet est un partenariat qui implique la France, l'Allemagne (GKV-Fédération nationale des caisses d'assurance maladie), l'Espagne (AEMPS), l'Italie (AIFA) et le Royaume-Uni (London School of Economics). Initialement lancée en 2022 avec 12 médicaments, l'étude porte désormais sur 50 médicaments sur les 5 pays. Une diffusion a été faite en anglais à la conférence PPRI en mars 2024, 2 documents de travail en anglais seront bientôt publiés dans la collection "Comparaisons internationales" de l'Assurance maladie et une publication dans Health Policy est en cours de relecture.

Le circuit du médicament comprend trois principales étapes : AMM, évaluation clinique/médico économique, prix et remboursement.

L'échantillon de l'étude comprend des médicaments avec AMM depuis 2017, sélectionnés selon des critères de progrès thérapeutique (SMR important et ASMR 1 à 4) et inscrits au remboursement au 31 décembre 2023.

Les 50 produits de l'échantillon couvrent 13 aires thérapeutiques, avec une prédominance de l'oncologie. 40 % des médicaments sont considérés comme innovants (ASMR 2 à 3) et plus de la moitié sont des médicaments orphelins. Cet échantillon représente plus de 10 % des dépenses remboursées par l'assurance maladie en 2023.

Objectifs/Contexte

Sophie Lopes présente le contexte. L'objectif est de mieux évaluer les temps d'accès aux patients pour les médicaments, avec un focus sur l'accès dérogatoire et précoce aux médicaments, ainsi que sur les médicaments apportant un progrès thérapeutique. Le contexte européen actuel qui s'applique est celui de la révision de la législation sur le médicament, de la mise en place du règlement HTA pour l'évaluation commune au niveau européen. Le sujet de l'accès aux médicaments est un sujet d'attention par les institutions internationales avec une étude OCDE

Méthodologie

Sophie Lopes explique que deux indicateurs principaux sont utilisés : le délai administratif entre l'AMM européenne et le remboursement de droit commun, ainsi que le délai prenant en compte le premier accès, qu'il soit dérogatoire ou de droit commun.

OBSERVATOIRE EUROPÉEN DES DÉLAIS D'ACCÈS DES MÉDICAMENTS

Nadia AMER

Chargée de Projet, Département
Produits de Santé – CNAM



Présentation de l'étude CNAM

(SUITE)

L'Espagne présente de nombreux accès dérogatoires dans l'échantillon, mais uniquement sur une base nominative ou compassionnelle. Contrairement à la France, dans les autres pays, l'accès dérogatoire est octroyé avec des indications généralement identiques à celles de l'AMM.

Trois indicateurs sont calculés : le délai de droit commun (le nombre de jours entre l'AMM et l'inscription au remboursement), le délai d'accès dérogatoire (le nombre de jours entre l'AMM et l'octroi de l'accès dérogatoire populationnel ou l'accès nominatif en Espagne), et le délai du premier accès (combinaison des deux précédents).

La distribution des délais par pays montre que la France et l'Espagne ont des délais de droit commun plus élevés que les autres pays européens. L'Allemagne présente les délais les plus courts (38 jours en médiane après l'AMM), suivie par l'Angleterre (environ 300 jours). En revanche, la prise en compte des accès dérogatoires réduit significativement les délais en France et en Espagne, où plus de 50 % des médicaments sont disponibles au moment de l'AMM grâce aux accès dérogatoires.

Les médicaments avec une ASMR de niveau 2 et 3 bénéficient de délais d'accès plus courts dans tous les pays, particulièrement en France où la médiane est de 28 jours avant l'AMM.

Concernant les délais d'évaluation, la France enregistre le délai médian le plus court pour les médicaments innovants (167 jours en médiane), en incluant l'évaluation médico-économique le cas échéant.

En conclusion, l'étude nuance les indicateurs de délais existants en montrant que la prise en compte des accès dérogatoires réduit considérablement les délais d'accès, particulièrement pour les produits innovants. Cependant, elle met en évidence un paradoxe : si l'accès dérogatoire permet un accès anticipé par rapport aux procédures standards, il tend à complexifier et allonger les négociations de prix, ce qui impacte l'inscription dans le cadre du droit commun et ainsi biaise la seule analyse des délais d'accès dans le cadre du droit commun.

L'étude présente une approche administrative de l'accessibilité, un volet parmi d'autres dimensions comme la disponibilité, l'abordabilité et les populations couvertes. D'autres facteurs, comme les prix et les délais de dépôt des dossiers (qui n'ont pas pu être intégrés pour tous les pays dans l'analyse) qui n'ont pas été évalués dans cette étude, ont également un impact sur les délais d'accès.

Résultats et conclusions

Nadia Amer présente les résultats détaillés. L'étude porte sur un échantillon de 50 médicaments.

L'analyse de l'accès précoce a priorisé les dispositifs d'accès dérogatoire populationnels par rapport aux dispositifs d'accès nominatifs lorsque c'était possible compte tenu de leur couverture plus large, à l'exception de l'Espagne où seuls les accès nominatifs existent.

En France, 32 médicaments ont bénéficié d'un accès dérogatoire populationnel, dont environ 75 % étaient précédés d'un accès nominatif. La France se distingue par des indications plus restreintes et un financement exclusivement public, contrairement aux autres pays où le financement est mixte ou à la charge de l'industriel.

QUESTIONS / RÉPONSES



Pierre Levy souligne la complexité de la mise en œuvre des délais d'accès en raison des nombreux critères à définir. Les résultats peuvent varier selon le périmètre retenu, la période d'intérêt et le nombre de médicaments. L'échantillon de médicaments présenté est particulier, avec plus de la moitié étant des médicaments orphelins. En France, 30 sur 50 ont obtenu un ASMR 4. Ces chiffres permettent de mieux situer la France par rapport aux autres grands marchés européens. Pierre Levy s'interroge sur les statistiques potentielles si les ASMR 5 avaient été inclus et sur le rationnel justifiant leur exclusion.

Nadia Amer explique le rationnel de l'étude. L'objectif était d'examiner les délais d'accès pour les médicaments répondant à un besoin médical et apportant un progrès thérapeutique. La définition du périmètre a été établie en collaboration avec la HAS. La majorité des médicaments évalués obtiennent un ASMR 5, signifiant qu'ils n'apportent pas plus que les médicaments existants. L'étude s'est concentrée sur les médicaments prometteurs présentant un enjeu d'accès, même sur un marché réduit. Ce choix est justifié par le fait que les médicaments en ASMR 5 répondent déjà à un besoin thérapeutique, contrairement aux médicaments inclus dans l'étude.

Pierre Levy s'interroge sur l'existence potentielle de procédures accélérées pour les ASMR 5. Il demande également s'il existe une corrélation entre la définition française du médicament innovant et le niveau allemand.

Nadia Amer reconnaît quelques différences entre les évaluations françaises et allemandes. La comparaison des grilles d'évaluation entre pays est complexe. Malgré ces différences, un socle commun important existe. Certains médicaments inclus dans l'étude pourraient correspondre à un ASMR 5 en France, mais avoir une classification différente dans d'autres pays.

Pierre Cochat aborde la sémantique du terme "innovant". Il souligne que les ASMR non 5 ne sont pas nécessairement "innovants", mais apportent un supplément d'efficacité. La définition d'innovation varie. Le caractère innovant devrait inclure d'autres éléments que simplement une quantité d'effet supplémentaire. Un exemple est donné avec deux médicaments d'une même classe, où l'un aurait un effet démontré, souvent dû à une meilleure démonstration, sans pour autant être innovant.

Pierre Levy ajoute que l'Allemagne possède un niveau "non quantifiable" absent en France.

Une intervenante de la salle s'interroge sur la prise en compte des processus régionaux en Espagne et en Italie, qui peuvent retarder l'accès. Deuxièmement, elle demande des précisions sur le commentaire concernant les dépôts anticipés de dossiers en Italie et en Espagne, une pratique pourtant moins observée dans ces pays comparativement au Royaume-Uni.

Sophie Lopes explique que pour l'Italie, la décision de remboursement englobe à la fois le remboursement et l'évaluation. L'étude n'a pas pris en compte les délais potentiels entre la décision nationale et la mise en œuvre régionale. Concernant les évaluations anticipées en Espagne et en Italie, il s'agit de processus informels, souvent initiés par des demandes d'intentions par mail ou par l'agence qui commence l'étude sans attendre une demande explicite.

Nadia Amer précise qu'en Espagne, le début de l'évaluation ne correspond pas au dépôt officiel. Deux processus parallèles existent : l'évaluation par l'agence du médicament AEMPS et la demande de dépôt auprès du ministère. Cette particularité explique les différences parfois observées entre le début de l'évaluation (qui peut être anticipée, dès l'avis de la commission CHMP de l'EMA, avant l'AMM) et le dépôt officiel.

De la salle : le dispositif d'accès direct expérimental en France sera-t-il considéré comme un dispositif dérogatoire ou de droit commun dans les comparaisons futures, notamment avec l'Allemagne.

Nadia Amer explique que le dispositif d'accès direct est intégré par principe dans la méthodologie. Au moment de l'étude, seul Hemgenix avait obtenu un accès direct, mais n'était pas remboursé dans le cadre du droit commun, ni dans les autres pays. Il ne répondait donc pas aux critères d'éligibilité de l'étude qui visait à observer un cycle complet des médicaments jusqu'à leur inscription au remboursement. Dans les futures éditions, ce type d'accès pourrait être pris en compte, même s'il reste expérimental.

« QUESTIONS / RÉPONSES »



■ **Une intervenante** demande des précisions sur les négociations de prix pour les produits avec accès précoce, et s'interroge sur la raison des délais plus longs, questionnant si cela est dû à une négociation plus longue ou à un démarrage plus tardif de celle-ci.

■ **Nadia Amer** explique que l'évaluation médico-économique ne retarde pas significativement le début de

la négociation de prix, avec seulement un mois d'écart en moyenne. Les délais plus longs observés pour les produits ayant bénéficié d'un accès précoce sont principalement dus à la durée de la négociation de prix elle-même, mesurée entre le dernier avis (CT ou CEESP) et la parution au Journal Officiel.

CRITÈRES D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Pierre COCHAT
Président de la Commission
de la Transparence



Pierre Cochat présente la doctrine de la Commission de la Transparence. Ce document d'environ 30 pages est fondamental pour assurer la reproductibilité et l'équité dans l'évaluation des médicaments. Il est régulièrement mis à jour, avec des modifications presque annuelles pour intégrer de nouvelles situations ou améliorer le processus d'évaluation. Deux catégories de données nouvelles sont intégrées : celles liées à un nouveau contexte et celles dues à la mise en place d'un groupe de travail sur un sujet précis.

La doctrine vise à optimiser l'étude comparative dans toutes les situations, en se concentrant sur la qualité de la démonstration, la quantité d'effets en termes d'efficacité clinique et la pertinence clinique par rapport aux besoins médicaux. Elle détaille les outils nécessaires pour évaluer ces critères.

Face à l'innovation, notamment dans les thérapies géniques et cellulaires, la Commission doit s'adapter tout

Doctrine sur l'évaluation

en restant scientifique et objective. L'augmentation rapide des produits disponibles dans ces domaines pose de nouveaux défis, notamment en termes de financement et d'évaluation des effets à très long terme.

Plusieurs problèmes sont rencontrés dans l'évaluation, notamment :

- L'absence fréquente de groupe comparateur, parfois due à une mauvaise appréciation de l'industrie ;
- Les comparaisons indirectes, considérées comme un outil utile, mais délicat à manier.
- Le faible effectif des patients ;
- Les durées de suivi courtes, qui impactent négativement l'évaluation de certaines nouvelles thérapies cellulaires ou géniques, ainsi que l'étude des maladies rares ;
- L'utilisation de critères de jugement non cliniquement pertinents ;
- L'absence ou le caractère exploratoire du critère de qualité de vie, alors que cet aspect est primordial pour les patients.

Trois points supplémentaires sont relevés : la fréquence excessive des amendements aux protocoles, le nombre important de censures dans certaines études, et l'utilisation problématique de comités de relecture interne.

Malgré ces défis, certains industriels parviennent à mener des études robustes, même dans des domaines complexes comme l'amyotrophie spinale ou la mucoviscidose.

Des évolutions méthodologiques ont été publiées en 2022. L'absence d'étude comparative randomisée doit rester l'exception. Les études monobras sont désormais acceptées sous certaines conditions, notamment pour les maladies rares sans traitement existant et au pronostic défavorable. La CT a également revu sa doctrine concernant l'ASMR 5. Deux catégories d'ASMR 5 ont été établies en fonction de la qualité des données disponibles, plutôt que d'introduire une notion d'ASMR 5 provisoire ou de "faux ASMR 4". Les ASMR 5 sont attribuées aux médicaments n'apportant pas d'amélioration significative. Cette catégorie est désormais plus ouverte aux situations d'incertitude, lorsque des données complémentaires sont attendues dans le plan de développement. Pour les antibiotiques, l'accès a été élargi aux nouveaux traitements luttant contre l'antibiorésistance. Une grande valeur est accordée aux données in vitro, étant donné la bonne corrélation clinico-biologique en infectiologie. En pédiatrie, les critères d'évaluation ont été assouplis. Pour les extensions pédiatriques, deux éléments principaux sont considérés : les études de pharmacocinétique démontrant une biodisponibilité satisfaisante et les données tolérance comparable à celles des adultes.

En termes de données immatures et de données comparatives, le gold standard reste l'étude clinique comparative randomisée en double aveugle. Cependant, d'autres approches sont acceptées en l'absence de compa-

CRITÈRES D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

raison directe, comme la réponse univoque sur un critère cliniquement pertinent dans les maladies à évolution défavorable certaine. Les essais cliniques monobras avec bras de contrôle externe ou comparaisons indirectes sont acceptables s'ils sont justifiés et prévus tôt par l'industriel. Concernant les critères de jugement intermédiaire, une distinction est faite entre ceux où les biomarqueurs sont une conséquence de la maladie et ceux où les biomarqueurs sont à l'ori-

gine de la maladie. Ces derniers, plus rares, sont considérés comme fiables dans certaines maladies rares métaboliques ou héréditaires. Enfin, les essais basket sont acceptés dans des situations spécifiques en hématologie, où un marqueur génétique conditionne le pronostic indépendamment d'autres facteurs.

Un groupe de travail est actuellement focalisé sur l'intégration des éléments de qualité de vie et des résultats rap-

portés par les patients (PRO) dans l'évaluation des médicaments. Des recommandations seront publiées et intégrées à la doctrine dans l'année à venir.

En conclusion, bien que des modifications aient été apportées à la doctrine, le socle principal reste inchangé, ce qui montre que la grande majorité de la doctrine a été validée par l'expérience.



« QUESTIONS / RÉPONSES »

■ **Pierre Levy** se dit surpris pas l'importance accordée à la qualité de vie. Il s'interroge sur une potentielle contradiction entre l'accent mis sur la qualité de vie comme critère prédominant et la recherche d'efficacité comparative mentionnée précédemment.

■ **Pierre Cochat** illustre son propos avec deux exemples. En oncologie, pour les patients en dernière ligne de traitement avec une espérance de vie inférieure à six mois, un gain de survie de 1 à 2 mois au détriment de la qualité de vie n'est pas éthiquement acceptable. Dans ces cas, la qualité de vie devrait être le critère de jugement principal, et malheureusement ces données ne sont pas utilisables, car absentes ou seulement exploratoires.

Ensuite, pour les migraineux, le critère de jugement habituel du nombre de jours de migraine par mois ne reflète pas adéquatement l'impact sur la qualité de vie. La qualité de vie devrait être le critère principal pour évaluer ce type de traitement. Pour toutes les maladies, beaucoup de critères d'appréciation sont liées à la qualité de vie. Plusieurs aspects sont liés à l'administration des médicaments (fréquence, douleur, goût), ce qui affecte directement la qualité de vie des patients ; ces critères devraient être mieux intégrés dans l'évaluation des médicaments pour des raisons éthiques.

■ **Pierre Levy** demande si un médicament à administration moins fréquente, sans changement d'efficacité clinique, pourrait obtenir une ASMR 4. Cela ne semble pas correspondre à la doctrine actuelle, qui exige une taille d'effet significative.

■ **Pierre Cochat** confirme qu'une taille d'effet est nécessaire. Toutefois, si un produit démontre une efficacité équivalente avec une amélioration du parcours de soins, il peut être valorisé. Le problème réside dans la démonstration de ces effets, certains industriels négligeant parfois de comparer directement leurs différentes formulations.

■ **Un intervenant de la salle** commente l'utilisation de la qualité de vie comme critère de jugement en économie de la santé, notamment pour le ratio coût-différentiel-résultat (RDCR ou ICER en anglais). Il souligne la nécessité de développer des méthodologies plus robustes pour mesurer la qualité de vie de manière plus

précise. En outre, il évoque la difficulté de convertir certains événements évités en impact sur la qualité de vie, particulièrement dans des pathologies comme l'obésité. Les conséquences à long terme sur la santé peuvent être difficiles à appréhender pour le patient, alors que l'impact immédiat sur la qualité de vie (aspects psychologiques, fonctionnalité quotidienne) est plus tangible.

■ **Pierre Cochat** approuve le commentaire précédent, soulignant que pour les personnes souffrant d'obésité morbide, l'impact sur la qualité de vie est effectivement le plus immédiat et plus significatif.

■ **De la salle :** question sur l'utilisation des critères de jugement cliniquement pertinents, notamment sur la question des critères de substitution dans le contexte de traitements utilisés à des stades de plus en plus précoces de la maladie. La question est de savoir quelles preuves la Commission de Transparence serait prête à considérer pour réévaluer ces critères.

■ **Pierre Cochat** mentionne la question de la survie en oncologie. La survie globale s'est améliorée pour de nombreux cancers. Certains cancers à évolution lente, comme certains cancers de la thyroïde, nécessitent une approche différente. La commission peut analyser des cas particuliers et considérer d'autres critères comme la survie sans progression ou la progression d'imagerie ou d'histologie, si la justification est recevable. Néanmoins, la survie globale reste un critère essentiel dans la plupart des cas en oncologie.

■ **Pierre Levy** interroge sur l'utilisation d'endpoints composites dans d'autres aires thérapeutiques et demande s'il existe une doctrine générale concernant leur acceptabilité.

■ **Pierre Cochat** indique que les critères composites sont acceptables s'ils sont bien validés. Ils doivent être reconnus par la communauté scientifique et non créés spécifiquement pour un essai clinique. Des critères composites pertinents ont déjà été acceptés et valorisés pour certains produits.

■ **Pierre Levy** soulève la question de l'évaluation des vaccins en France. Il mentionne la complexité du système impliquant plusieurs commissions (CTV, CT, CEESP) et

QUESTIONS / RÉPONSES

s'interroge sur l'efficacité de cette organisation. Le taux de couverture vaccinale en France est jugé insuffisant. Pierre LEVY demande si l'organisation actuelle des différentes commissions en charge de l'évaluation et de la décision est jugée satisfaisante.

Pierre Cochat reconnaît la complexité du système d'évaluation des vaccins, impliquant quatre structures : CTV, CT, CEESP et collège de la HAS. Des situations paradoxales peuvent survenir, avec des évaluations pouvant sembler divergentes entre la CTV et la CT (par exemple, la recommandation par la CTV d'un vaccin auquel la CT aurait octroyé un SMR modéré). En effet, la CT évalue les vaccins comme les autres médicaments, mais les positionne selon les recommandations de la CTV. L'efficacité variable des vaccins, comme par exemple pour la grippe, complique l'évaluation. Une réflexion est en cours pour une évaluation plus globale au niveau des différentes structures de la HAS, mais une modification de la loi serait nécessaire pour changer le système actuel.

Pierre Levy demande si l'impact organisationnel potentiel de la grippe est pris en compte dans l'évaluation et si cette dimension est documentée dans les dossiers soumis.

Pierre Cochat confirme que l'impact organisationnel est pris en compte lorsqu'il est documenté. Cet aspect peut intervenir au niveau de l'ASMR ou de l'intérêt de santé publique. Les vaccins ont généralement toujours un intérêt de santé publique qui inclut ces aspects.

Martine Aoustin évoque le "cercle valeur santé" mis en avant il y a environ dix ans, qui soulignait l'importance des "résultats qui comptent pour le patient", notamment le confort de vie sous traitement. Elle demande si les acteurs professionnels et administratifs s'engagent suffisamment sur ce terrain ou s'il reste encore beaucoup de progrès à faire dans la prise en compte de ce qui est important pour le patient, en particulier le confort de vie.

Pierre Cochat souligne le manque de prise en compte de la qualité de vie dans les études, tant chez les industriels que les académiques. L'implication des patients et des associations dans les discussions est jugée fondamentale. Les auditions d'associations permettent de remettre en perspective certains aspects négligés dans les essais.

Pierre Levy interroge sur la satisfaction et l'usage effectif de l'accès des associations de patients aux dossiers soumis par les industriels.

Pierre Cochat exprime une satisfaction mitigée. Moins de 50 % des cas présentent des contributions de patients. Cette participation est particulièrement attendue pour certaines maladies rares. Les contributions sont utilisées pour évaluer le fardeau de la maladie, les attentes des patients en termes de qualité de vie, et l'impact organisationnel des traitements. Les auditions directes des associations lors de l'accès précoce sont enrichissantes.

De la salle : demande de conseil sur le choix des échelles de qualité de vie, notamment pour les pathologies sans échelle spécifique validée comme la migraine. Il s'interroge sur l'ouverture à des échelles spécifiques non validées ou l'utilisation d'échelles génériques.

Pierre Cochat préconise l'utilisation d'échelles standards internationales lorsque c'est possible. Pour les situations spécifiques, il recommande les échelles développées par les sociétés savantes, préférant celles validées en amont de l'étude en question. Il souligne la responsabilité des académiques dans le développement d'échelles mieux adaptées. Les difficultés particulières pour évaluer la qualité de vie chez les enfants et les personnes âgées dépendantes sont mentionnées, alors que ce sont eux qui ont souvent le plus besoin de ces échelles de qualité de vie.

Pierre Levy s'interroge sur la nécessité de comparateurs spécifiques pour chaque organe sur les essais basket en cancérologie

Pierre Cochat explique le principe des essais basket. L'avantage réside dans la possibilité de comparer l'effet d'une mutation sur différents types de cancers (indépendamment de la topographie ou de l'histologie), sans nécessiter la même proportion de chaque type dans le groupe comparateur. Cette approche est basée sur la qualité de la corrélation préalablement établie entre la mutation et l'efficacité du traitement. L'exemple de la mutation HER2 est donné. Malgré sa présence dans de nombreux cancers, son polymorphisme empêche l'application de l'essai basket.

POINT SUR L'ACTUALITÉ JURISPRUDENTIELLE DE L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT

Marine DEVULDER
Avocat Associé – GD Avocats



Chiffres et tendances, conséquences sur l'évaluation

au décisionnaire (ministres ou CEPS) d'avoir pris une position différente de la CT ou au contraire d'avoir suivi la position de la CT.

La transcription des débats de la CT est en revanche difficilement invocable au contentieux car le juge considère que les propos tenus n'engagent que le membre qui s'est exprimé.

En cas de censure d'une décision basée sur un avis de la CT, cette dernière doit réévaluer le dossier, le juge ne se substituant pas à son expertise.

une monothérapie pour une combo-thérapie, ou même un dispositif médical s'il a la même place dans la stratégie thérapeutique que le médicament. En revanche, il ne peut pas s'agir d'un médicament indiqué à un autre niveau de la stratégie ou d'un médicament indiqué pour une forme différente de la maladie.

ACTES ATTAQUABLES DEVANT LE JUGE

Marine Devulder présente une perspective juridique sur l'évaluation de la HAS en général et de la CT plus spécifiquement.

L'analyse porte sur une dizaine de jurisprudences concernant l'évaluation de la CT. Ce type de jurisprudence représente près de la moitié des cas relatifs à l'accès au marché.

Les décisions d'accès précoce peuvent être contestées par les industriels, soit par recours gracieux devant la HAS, soit devant le juge. En revanche, les avis de la CT ne sont pas directement contestables car ils ne lient pas le décisionnaire. L'avis de la CT n'oblige pas les ministres et le CEPS à le suivre. Cependant, ces avis peuvent être indirectement remis en question lors de la contestation des décisions ministérielles sur le remboursement ou de la décision/convention de prix du CEPS. Les laboratoires peuvent reprocher

CONTRÔLE DU JUGE

Le juge a un contrôle étendu qui peut porter sur tout l'avis. Il peut contrôler par exemple l'erreur de droit, vérifiant si l'appréciation de la CT est conforme au Code de la Sécurité sociale. L'erreur manifeste d'appréciation sur la base des données du dossier et l'égalité de traitement entre spécialités étroitement comparables sont également examinées par le juge.

Choix du comparateur

Concernant le choix du comparateur, le juge considère qu'un comparateur cliniquement pertinent est un médicament qui occupe la même place dans la stratégie thérapeutique que le médicament évalué. Cela peut inclure un médicament hors AMM s'il est utilisé en pratique courante,

SMR

Pour le SMR, le juge considère que la CT doit prendre en compte les données disponibles au moment de l'évaluation, et non au moment du dépôt du dossier. Par ailleurs, l'absence de données comparatives avec d'autres traitements peut conduire à un SMR dégradé. Le risque de mésusage peut également être sanctionné via le SMR ou faire l'objet de recommandations de la CT. Pour les combo-thérapies, l'absence de données évaluant la contribution de chaque composante peut dégrader le SMR.

Sur le SMR, le juge a par exemple retenu une erreur manifeste d'appréciation sur un médicament qui ne présentait pas d'amélioration de la survie globale mais une survie sans progression supérieure à 18 mois.

La faible prévalence, pour le juge, ne justifie pas à elle seule la dépréciation de l'intérêt de santé publique ou du SMR. Enfin, le juge tient compte de la place qu'occupe le médicament dans la stratégie thérapeutique, considérant que toutes choses égales

POINT SUR L'ACTUALITÉ JURISPRUDENTIELLE DE L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT

par ailleurs, il n'est pas cohérent de considérer qu'un médicament en première ligne a un SMR insuffisant alors qu'un médicament en deuxième ligne aurait un SMR modéré. Enfin, le juge a validé le fait que le niveau de SMR obtenu dans une autre indication ne peut pas être pris en compte.

ASMR

Concernant l'ASMR, le juge considère qu'elle peut être dégradée même en l'absence d'alternative et même pour une maladie grave. Pour les combo-thérapies, il considère que l'ASMR peut être dégradée si le laboratoire ne fournit pas de données sur les effets indésirables de chaque composante de la combo-thérapie. Cependant, le juge estime qu'on ne peut pas dégrader une ASMR en se basant sur un « mauvais » comparateur, c'est-à-

dire un médicament non indiqué au même niveau de la stratégie thérapeutique.

Recommandations de la CT

Concernant enfin le contrôle des recommandations de la CT, une jurisprudence récente a établi que la CT n'est pas liée par l'objet principal d'une étude post-inscription qu'elle a demandée. Elle peut en extraire d'autres données pour formuler ses conclusions lors d'une réévaluation. Le juge a également précisé que les recommandations de la CT doivent être suffisamment justifiées pour être édictées. Par exemple, une restriction de remboursement à certains prescripteurs doit être justifiée par des considérations apparaissant soit dans l'avis, soit dans la décision des ministres.

PRATIQUE DE L'ACCÈS PRÉCOCE

Concernant l'accès précoce aux médicaments, les décisions peuvent faire l'objet de recours devant la HAS ou le juge dans un délai de deux mois. Théoriquement, un industriel pourrait agir contre l'accès précoce octroyé à un concurrent, bien que l'intérêt pratique puisse être discutable.

Il existe des exemples de recours gracieux devant la HAS, notamment un cas dans lequel la HAS a dû revoir sa décision en raison du non-respect de la phase contradictoire, et un cas dans lequel l'indication acceptée pour l'accès précoce a été étendue suite à un recours gracieux. À ce jour, il n'existe pas de jurisprudence sur l'accès précoce, probablement en raison des délais importants qu'implique un contentieux, peu compatibles avec la nature rapide de l'accès précoce.



« QUESTIONS / RÉPONSES »



■ **Pierre Cochat** demande des précisions sur la fréquence des réévaluations en droit commun pour contentieux, n'ayant pas souvenir d'en avoir eu depuis qu'il est en poste.

■ **Marine Devulder** répond en évoquant une jurisprudence Takeda concernant l'intérêt de santé publique. Dans ce cas, les ministres ont suivi la CT, mais ont été censurés par le juge. Ils ont ensuite repris la même décision sans reconsulter la CT, ce qui a été critiqué par le juge.

■ **Pierre Cochat** apporte deux commentaires. Premièrement, concernant les comparateurs, il souligne qu'ils doivent non seulement être utilisés en pratique courante, mais aussi être disponibles. Deuxièmement, il questionne l'affirmation selon laquelle le juge ne retiendrait pas la possibilité d'avoir un SMRi en première ligne et mieux qu'un SMRi en deuxième ligne.

Le SMR tient compte des effets secondaires (bénéfice/risque relatif) et que le risque peut varier d'une ligne à l'autre, ce qui pourrait justifier des situations où il y aurait un SMRI en première ligne, mais pas en deuxième ligne.

■ **Marine Devulder** précise la jurisprudence concernant l'évaluation du SMR. Le juge a rappelé que l'efficacité et la tolérance étaient semblables pour les deux médicaments comparés. Il a ainsi été considéré illogique d'attribuer un SMR modéré en deuxième ligne et un SMRi en première ligne, à tolérance équivalente.

■ **Pierre Levy** apporte une précision sur les comparateurs acceptables. Au-delà des produits de santé, il est possible de prendre en compte des procédures chirurgicales comme comparateur.

■ **Marine Devudler** confirme qu'il est possible d'inclure des procédures comme comparateurs.

Charlotte MASIA
Cheffe du Service Évaluation
des Médicaments – HAS

ACCÈS PRÉCOCE

*Conditions méthodologiques requises
pour la prise et levée d'un pari*

Point d'étape du groupe de travail

Bilan de la réforme des AP, à 3 ans

Charlotte Masia présente un bilan de la réforme des accès précoces après trois ans. Plus de 120 000 patients en situation d'impasse thérapeutique ont reçu un traitement pris en charge dans le cadre d'un accès précoce. La HAS a pris 176 décisions d'accès précoce pour des premières demandes, dont 122 favorables (70 %), et 50 défavorables. Le délai d'instruction médian est d'environ 80 jours. Les médicaments restent en moyenne 13 mois en accès précoce avant leur inscription au remboursement de droit commun.

Sur les 122 décisions favorables d'accès précoce, 105 évaluations de droit commun étaient disponibles : dans 80 % des cas, la Commission de la Transparence a reconnu que le produit apportait un progrès thérapeutique avec la répartition suivante : 2 % d'ASMR II, 37 % d'ASMR III, et 40 % d'ASMR IV.

Contexte de mise en place et objectifs du GT

Les dossiers d'évaluation, de remboursement ou d'accès précoce, sont déposés de plus en plus tôt, avec une certaine pression sociétale et industrielle pour accélérer les procédures d'évaluations dans un contexte de moindre niveau de preuve. L'évaluation est complexe lorsqu'il s'agit d'évaluer des traitements ciblant des populations vulnérables en situation d'impasse thérapeutique. La HAS

cherche à établir un cadre plus clair concernant la prise de décision des accès précoces en situation d'incertitude, afin de garantir un niveau de preuve acceptable, tout en préservant l'accès rapide aux patients pour les médicaments présumés innovants.

Des préoccupations similaires sont partagées par la FDA aux États-Unis. Un retour d'expérience réalisé par la FDA après 30 ans de procédures accélérées révèle que 40 % des essais confirmatoires attendus ne sont toujours pas terminés, et un tiers des médicaments approuvés n'ont pas confirmé leur efficacité présumée. La FDA constate également une diminution du niveau de preuve, avec une baisse de la proportion de dossiers comportant deux études pivotales (passée de 80 % dans les années 90, à 50 % dans les années 2010). Le recours croissant aux critères intermédiaires est souligné, avec plus de la moitié de ces critères pour les maladies chroniques non cancéreuses n'ayant jamais été scientifiquement validés.

Entre 2008 et 2012, sur 36 anticancéreux approuvés par la FDA, seuls 5 d'entre eux ont démontré une efficacité en termes de survie globale après 4,4 ans de recul moyen. La FDA a engagé par suite une révision de ses guidances, et publié récemment une guidance sur les conditions d'octroi des procédures accélérées, mettant l'accent sur la nécessité d'obtenir des données confirmatoires et ce dans un délai précis.

Charlotte Masia présente l'objectif d'encadrer de manière plus transpa-

rente le pari lors de l'octroi d'un accès précoce en situation d'incertitude. Ces situations concernent les accès précoces pré-AMM, leurs renouvellements, et les post-AMM lorsque l'AMM a été accordée de manière conditionnelle. La HAS propose d'analyser le plan de développement clinique de l'industriel en prenant en compte les données préliminaires soumises, et les données probantes attendues. L'objectif est de donner à la CT et au collège de la HAS les garanties nécessaires pour que l'incertitude sur l'appréciation du bénéfice clinique au moment de la prise du pari, qui peut être acceptable dans certaines situations d'impasse thérapeutique, soit levée à terme.

Le groupe de travail s'est attaché à définir ce qu'on entend par plan de développement adapté, qui est un des critères pris en compte par la HAS pour apprécier la présomption d'innovation dans le cadre de l'accès précoce.

Les situations d'incertitude sont multiples :

- des données ne ciblant pas spécifiquement la population visée par la demande d'accès précoce ;
- des schémas d'études exposés aux biais, comme peuvent l'être les études observationnelles, les comparaisons indirectes, les données fondées sur une série de patients ou une étude monobras, ou encore lorsque les résultats sont uniquement exploratoires ;
- des critères de jugement non cliniques ou composites pouvant

regrouper des éléments de pertinence clinique différente ;

- l'utilisation d'un comparateur qui n'est pas celui utilisé en pratique courante ;
- une taille d'effet sans pertinence clinique ou insuffisante au regard du profil de sécurité.

Le GT vise à préciser les attentes sur le plan de développement clinique de

l'industriel, concernant les données disponibles au moment de la prise du pari, et celles qui permettront de lever l'incertitude dans un second temps le cas échéant.

Deux documents seront mis en consultation publique (*) :

- un document synthétisant les évolutions proposées pour la doctrine des accès précoces,

- et une annexe méthodologique détaillant les repères méthodologiques en matière de comparaisons indirectes, ou encore de critères de jugement alternatifs aux critères cliniques pour que les attentes de la HAS soient claires pour tous.



(*) la consultation publique est désormais ouverte : lien ci-après :

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3590730/fr/consultation-publique-definition-des-conditions-methodologiques-requises-pour-la-prise-d-un-pari-lors-d-une-demande-d-acces-precoce-pre-amm-ou-post-amm-conditionnelle-et-sa-levee

QUESTIONS / RÉPONSES

■ **Une intervenante** demande si le plan de développement clinique adapté deviendra un critère à part entière dans la future doctrine d'accès précoce.

■ **Charlotte Masia** explique que la loi précise les critères pour octroyer un accès précoce sans en détailler les modalités d'appréciation. La HAS tient compte du plan de développement clinique, du besoin médical et du changement substantiel dans la prise en charge pour évaluer la présomption d'innovation. L'objectif est d'apporter plus de lisibilité et de transparence sur les attentes de la HAS concernant l'appréciation de la présomption d'innovation. Le focus est mis sur le plan de développement, souvent sujet à discussion dans les dossiers. La HAS accepte de prendre un pari en situation d'incertitude, notamment en cas de développement clinique précoce, d'absence de comparateur, d'impasse thérapeutique. Cependant, cette prise de risque est conditionnée à la possibilité d'évaluer ultérieurement et de manière fiable le progrès réel du médicament administré au patient.

■ **De la salle :** question d'un intervenant portant sur l'équilibre entre incertitude, efficacité et risque dans le contexte thérapeutique. Il s'interroge sur la prise en compte de ces notions dans les réflexions de la HAS, notamment concernant l'incertitude.

■ **Charlotte Masia** confirme que ces aspects font partie intégrante des réflexions sur le progrès thérapeutique. Ce progrès est évalué non seulement en matière d'efficacité, mais aussi de tolérance et de qualité de vie. L'appréciation du progrès tient également compte du niveau de confiance que l'on peut avoir dans les résultats présentés. Par exemple, en oncologie, une amélioration moyenne de la survie sans progression d'un mois accompagnée d'une augmentation des effets indésirables durant le traitement pose question quant à son bénéfice réel pour le patient. Les questions de tolérance et de qualité de vie sont pleinement intégrées dans ces réflexions.

■ **Pierre Levy** revient sur les chiffres présentés concernant le devenir des médicaments en accès précoce. Il demande si le fait que moins de la moitié des accès précoces obtiennent un ASMR de 1 à 3, considéré comme une véritable innovation, est une source de déception ou si c'est un résultat attendu lié à la notion de pari.

■ **Pierre Cochat** exprime une légère déception face aux résultats des réévaluations lors du passage en droit commun. Il explique que de nombreux dossiers sont soumis simultanément pour l'accès précoce et le droit commun. Si une démonstration peu robuste peut être acceptée pour l'accès précoce, elle ne suffit pas pour obtenir un meilleur classement lors du passage en droit commun. Généralement, ces cas reçoivent un ASMR de 5 avec possibilité de réévaluation selon le plan de développement. Cette situation, bien que logique, est malgré tout considérée comme décevante.

■ **Martine Aoustin** demande si un retour d'expérience est disponible concernant la mise en place et la gestion des paris thérapeutiques.

■ **Charlotte Masia** indique que le retour d'expérience actuel se base sur les PUT-RD (Protocoles d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil des Données), les décisions de renouvellement, et les niveaux d'ASMR obtenus in fine. Un rapport gouvernemental plus exhaustif sur le bilan du dispositif depuis 2021 est attendu. Ce rapport a pour objectif de mesurer l'impact de la refonte du système des accès dérogatoires : a-t-il atteint ses objectifs en matière de simplification et d'efficacité pour l'accès aux innovations ? La consultation publique (relative au pari) à venir devrait également fournir des retours d'associations de patients et de sociétés savantes sur leur perception du dispositif, bien que le groupe de travail se concentre spécifiquement sur les situations d'incertitude, ce qui ne couvre pas toutes les décisions d'accès précoce.

■ **Pierre Levy** s'interroge sur la recréation d'un service d'évaluation économique à la HAS. Il demande les raisons de ce retour à une structure similaire au SEESP (Service d'Évaluation Économique et de Santé Publique) et s'inquiète de l'impact sur les effectifs actuels.

■ **Charlotte Masia** explique que la création d'un service d'évaluation économique s'inscrit dans le cadre des nouvelles ambitions de la HAS pour les cinq prochaines années. Face aux contraintes financières du pays, la médico-économie est considérée comme essentielle pour éclairer les choix des décideurs. La création d'un service dédié vise à répondre à ce besoin. Il est précisé qu'aucun impact négatif sur les ETP actuellement dédié à la médico-technique n'est à craindre.

ÉVALUATION COMMUNE EUROPÉENNE

Alexandre BEAUFILS

Adjoint à la Cheffe de Service
Évaluation des Médicaments – HAS



Alexandre Beaufils présente le règlement européen sur l'évaluation des technologies de santé. Ce règlement vise à réduire la duplication des efforts entre autorités nationales et industriels en centralisant le dépôt et l'analyse des données cliniques au niveau européen. Il prévoit la production de rapports cliniques publics et transparents, ainsi que la création d'un cadre de coopération durable en matière d'évaluation des technologies de santé.

Le règlement, adopté en 2021 et entré en vigueur en janvier 2022, s'appliquera progressivement à partir du 12 janvier 2025. Dans un premier temps, il concernera les médicaments de nouvelles substances actives en oncologie et les médicaments de thérapie innovante (MTI). En janvier 2028, il s'élargira aux nouveaux médicaments orphelins, puis en janvier 2030, il couvrira tous les médicaments.

*Implications de la Transparence,
P.I.C.O.*

Impact sur l'accès précoce

Ce règlement s'appuie sur un groupe de coordination des États membres, structuré en sous-groupes spécialisés : évaluations cliniques communes (JCA), consultations scientifiques communes, identification des technologies de santé émergentes, et guides méthodologiques. La HAS participe activement à tous ces sous-groupes, en collaboration avec le secrétariat de la Commission européenne pour les aspects administratifs, techniques et informatiques.

Alexandre Beaufils présente les changements liés à l'évaluation européenne des technologies de santé. Cette évaluation impliquera un réseau de parties prenantes, incluant patients, associations de patients, développeurs et professionnels de santé.

À partir de 2025, et de manière progressive, en plus du rapport d'AMM, un Joint Clinical Assessment (JCA) détaillera méthodologiquement les données cliniques soumises au niveau européen. Le JCA ne contiendra aucune conclusion sur l'intérêt ou non de rembourser le médicament au niveau national. Sur la base des données du JCA, la commission de la transparence (CT) conservera son rôle de délibération sur le SMR, l'ASMR et sur les autres éléments qui forment l'avis de la CT.

Le PICO (Population, Intervention, Comparator and Outcomes) structurera les JCA, définissant le cadre et le périmètre d'évaluation. Il est réalisé en amont du dépôt des données cliniques par l'industriel et reflète les attentes des agences HTA. Chaque pays soumettra son PICO au niveau européen, qui sera consolidé et communiqué aux entreprises.

Il existe une volonté que le rapport JCA soit rédigé en parallèle de la demande AMM.

Les principaux changements pour l'évaluation par la CT incluent :

- la définition préalable des besoins *via* le PICO ;
- l'accès aux données cliniques de l'évaluation européenne, avec l'impossibilité de resoumettre au niveau national des données déjà soumises au niveau européen ;
- l'appropriation du rapport JCA, qui sera une synthèse des données cliniques comparatives probantes par la CT pour formuler les conclusions SMR et ASMR.

Des ressources utiles, notamment des guides méthodologiques et des liens vers le règlement d'évaluation des technologies de santé sont partagés.

« QUESTIONS / RÉPONSES »



■ **Pierre Levy** s'interroge sur l'absence du "S" pour Study Design dans le PICO, alors qu'il existait dans la variante PICOS utilisée auparavant pour les revues de littérature.

■ **Charlotte Masia** apporte un élément de contexte concernant la temporalité. Le PICO est remonté par les États membres et consolidé au niveau européen après la fin de l'étude clinique, en parallèle de la demande d'AMM. Les discussions sur le design de l'étude ont lieu en amont, au niveau des JSC le cas échéant, où les États membres peuvent exprimer leurs attentes en matière de design de l'étude.

■ **Pierre Levy** soulève la question de l'acceptation d'un contrôle externe par différents pays dans le cas d'un essai monobras.

■ **Alexandre Beauflis** explique que l'évaluation européenne repose sur des données comparatives. Des guides méthodologiques européens, cohérents avec les éléments français, définissent les exigences pour différentes approches comparatives, y compris les bras de contrôle externe. L'importance réside dans la nature comparative des données et le respect des exigences méthodologiques propres à chaque mode de comparaison. Les rapports JCA décriront les limites de l'approche méthodologique de la comparaison présentée.

■ **Pierre Levy** demande des précisions sur la répartition des tâches entre le service d'évaluation des médicaments et la commission de la transparence pour l'élaboration du PICO français. Il s'interroge par ailleurs sur la possibilité de demander des données complémentaires si un élément du PICO a été oublié lors de la réception du rapport JCA.

■ **Alexandre Beauflis** explique que la HAS portera son PICO au niveau européen. Une réflexion est en cours pour impliquer efficacement le service et la CT, en tenant compte des délais serrés. L'objectif est d'adopter un processus efficient, répondant dans les temps et engageant le maximum de parties prenantes. Il est prévu de pouvoir demander des éléments complémentaires dans le cadre de l'instruction.

■ **Un intervenant** souhaite savoir si les PICO remontés à la HAS seront partagés aux industriels. Il demande par ailleurs s'il existe une phase contradictoire dans le processus EU HTA, notamment une possibilité d'audition orale et quelle sera la structure de la matrice du dossier de CT à déposer.

■ **Alexandre Beauflis** indique que la question du partage des PICO est en discussion. La HAS souhaite être transparente, mais réfléchit au moment et à la manière de partager ces informations. Concernant la phase contradictoire, une relecture ou un partage est prévu à la fin des JCA, mais les détails restent à définir. Pour le modèle des dossiers de CT, la HAS travaille à fournir rapidement des informations, mais souligne la difficulté de décorréler les éléments tant que l'ensemble n'est pas finalisé. Des grands principes sont à retenir, notamment que les données soumises au niveau européen ne doivent pas être resoumises au niveau national.

■ **Martine Aoustin** soulève la question de la difficulté de mise en place d'une méthodologie adaptée répondant aux exigences de la HAS. Elle s'interroge sur la capacité de la HAS à intervenir dans l'approche méthodologique au niveau européen et sur les potentielles contraintes entre les regards européen et national dans l'évaluation.

■ **Alexandre Beauflis** reconnaît la pertinence de la question sur les aspects méthodologiques. Il souligne que la HAS participe aux groupes de travail européens et défend ses positions. Les guides et positions méthodologiques semblent cohérents entre les différents pays. Il exprime sa confiance quant aux aspects méthodologiques, tout en reconnaissant que la pratique pourrait révéler des situations imprévues.

■ **Martine Aoustin** s'interroge sur les potentielles lacunes du rapport de synthèse européen. La question de la prise en compte des spécificités nationales, notamment françaises, dans l'approche européenne est soulevée. Par ailleurs, les implications juridiques potentielles entre les méthodes européennes et françaises sont questionnées.

■ **Alexandre Beauflis** explique que le JCA est fondamentalement comparatif. Cependant, des données non comparatives peuvent être acceptées au

« QUESTIONS / RÉPONSES »



niveau national. L'évaluation européenne se basera sur des données comparatives, mais des données complémentaires spécifiques à chaque pays pourront être prises en compte. In fine, c'est la CT qui déterminera le niveau de SMR et d'ASMR en considérant l'ensemble des éléments.

■ **Pierre Levy** interroge **Pierre Cochat** sur l'impact potentiel de l'évaluation européenne sur la charge de travail de la HAS. Il demande si cela permettra de consacrer plus de temps à d'autres aspects comme les interactions avec les associations de patients.

■ **Pierre Cochat** répond que l'impact sur la charge de travail est incertain pour le moment. La contribution à la construction des protocoles européens pourrait initialement augmenter la charge de travail. Pour l'instant, il n'y a pas de gain de temps permettant d'approfondir d'autres aspects envisagés.

■ **Une participante** s'interroge sur la procédure à suivre dans le cadre d'un accès précoce lorsque le rapport

JCA n'est pas disponible dans le mois suivant l'obtention de l'AMM. Elle demande s'il faut soumettre une note d'intérêt économique sans le rapport JCA ou s'il est possible de soumettre le dossier plus tard.

■ **Alexandre Beaufiles** explique que, pour le moment, les règles actuelles s'appliquent et qu'il faudra soumettre le dossier de droit commun dans le mois suivant l'AMM. Bien que le rapport JCA ne soit pas disponible, les données soumises au niveau européen seront connues des deux parties. La HAS devra déterminer comment évaluer ces situations au cas par cas.

■ **Charlotte Masia** souligne que le règlement européen stipule que l'évaluation clinique commune ne doit pas retarder l'évaluation nationale. Actuellement, les dossiers de remboursement sont déposés sans le rapport JCA. Cette pratique pourrait continuer si cela est nécessaire, permettant le dépôt de dossiers de remboursement nationaux même en l'absence du rapport final.

Pierre LEVY
Coordinateur



CONCLUSION

Pierre Levy conclut en soulignant des évolutions notables plutôt qu'une révolution. Il mentionne le développement des accès précoces en France, l'évolution de la doctrine de la Commission de la Transparence, et l'alignement avec les tendances européennes. La position de la France en termes de délais d'accès aux médi-

caments semble s'améliorer par rapport aux autres pays européens. La HAS est activement impliquée dans la construction de l'évaluation des technologies de santé (HTA) européenne. Un processus d'apprentissage collectif est anticipé avec la mise en place progressive du nouveau système.