



# RAPPORT

# D'ACTIVITÉ 2018

Commission de  
la transparence (CT)

**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ  
sanitaire, social et médico-social

- 04 Présentation
- 06 Activité
  - 09 Accès ou maintien au remboursement
  - 19 Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation
  - 21 Expertise externe et contributions des associations de patients et d'usagers
  - 22 Innovation et activités internationales
  - 28 Informations
- 30 Annexe
- 32 Doctrine

## ÉDITO



**Christian Thuillez**  
Président de la commission de la transparence

L'arrivée sur le marché de médicaments potentiellement innovants s'accélère depuis quelques années. Ils font naître beaucoup d'espoirs chez les patients et les prescripteurs. La commission de la transparence (CT) se doit alors de distinguer la "vraie" innovation de l'innovation "éphémère" et de permettre un accès rapide et sécurisé pour les patients.

C'est dans ce contexte et pour faire face à l'augmentation des demandes d'évaluation en situation d'incertitudes importantes, aux développements des études en vie réelle, et à la prise en compte du mode de prise en charge des patients et des parcours de soins que la CT a précisé ses méthodes d'évaluation. Elle a ainsi actualisé sa doctrine, en octobre 2018, dans laquelle elle décrit la nécessaire évolution des critères guidant ses décisions, dans un souci de reproductibilité, de lisibilité, d'équité et parfois de prise de risque.

Ce n'est qu'au prix d'une évaluation précise, juste, réactive et prenant en compte le bénéfice apporté par l'innovation, mais aussi les risques potentiels liés au traitement, que les patients bénéficient au mieux des nouveaux médicaments et que les industriels sont encouragés à innover.

L'année 2018 a ainsi été marquée par une augmentation de 40 % du nombre de nouveaux médicaments évalués par la CT. Nous avons montré notre capacité à réaliser des évaluations en intégrant les incertitudes ou en les écartant grâce à des réévaluations régulières et à analyser des données en vie réelle. Vingt-sept médicaments évalués par la CT ont ainsi fait l'objet de demandes d'études post-inscriptions et neuf ont été réévalués en intégrant les résultats de ces études. Au total, en 2018, vingt-trois protocoles d'études post-inscription ont été analysés. Ce rapport rend état de l'activité de la CT au service des patients et des progrès thérapeutiques liés aux nouveaux médicaments.

Bonne lecture

# Présentation

La commission de la transparence (CT) est une commission d'experts, composée de médecins, généralistes ou spécialistes, de pharmaciens, de méthodologistes et d'adhérents d'associations de patients ou d'usagers du système de santé. Ses missions sont assurées par les avis qu'elle donne sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) des médicaments et sur les documents d'information qu'elle élabore sur leur bon usage. L'évaluation réalisée par cette commission porte sur les nouveaux médicaments ou les nouvelles indications de médicaments déjà sur le marché mais réside aussi en la réévaluation soit quinquennale de tous les médicaments remboursés délivrés en pharmacie de ville, soit à la demande ou sur sa propre saisine de tout médicament ou groupe de médicaments ciblant la même indication.

Pour cela, elle se fonde sur les principes et les modalités d'évaluation qu'elle a définis dans sa doctrine et dans son règlement intérieur.

Les missions, la composition et les critères d'évaluation de la CNEDiMTS sont régis par le Code de la sécurité sociale.

## Missions

→ **Donner** un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par l'Assurance maladie et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, contribuant ainsi à la gestion dynamique du panier de biens remboursables.

→ **Évaluer** le progrès thérapeutique apporté en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance par rapport aux thérapies déjà disponibles, éclairant ainsi la décision de fixation du prix des médicaments.

→ **Se prononcer** sur toute question touchant à la consommation, au remboursement, à la prise en charge et aux conditions d'utilisation des médicaments.

→ **Contribuer** au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

► Consultez les articles R.163-3, 4, 8, 18, 19, 20 et 21 du Code de la sécurité sociale

## Composition

### Président

Pr Christian Thuilliez

### Vice-présidents

Pr Michel Clanet et Dr Françoise Degos

— vingt-deux membres titulaires ayant voix délibérative nommés par le Collège de la HAS pour une durée de 3 ans renouvelable deux fois, et sept suppléants :

→ dont un président choisi par le Collège de la HAS, deux vice-présidents et deux membres adhérents d'une association de malades et d'usagers du système de santé

— sept membres suppléants ayant voix délibérative et nommés dans les mêmes conditions dont un membre adhérent d'une association de malades et d'usagers du système de santé

— six membres ayant voix consultative (ou leur représentant, qu'ils désignent) dont :

→ quatre membres de droit :

le directeur de la Sécurité sociale, le directeur général de la santé, le directeur général de l'offre de soins et le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, chacun d'entre eux pouvant se faire accompagner par une personne de ses services

→ les directeurs de la Caisse nationale de l'assurance maladie et de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole

► Consultez la composition de la CT : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

► Consultez l'article R 163-15 du Code de la Sécurité Sociale

# Activité

**En 2018, la CT a évalué ou réévalué environ 650 médicaments au moins une fois, dans tout ou partie de leurs indications. Soixante-quatre évaluations ont concerné des demandes d'accès au remboursement pour des nouveaux médicaments. Parmi eux, 21 ont été reconnus comme apportant une avancée thérapeutique par rapport à l'existant, dont 1 présentait un progrès important, 7 un progrès modéré et 13 un progrès mineur. La commission a également recommandé de ne pas rembourser 9 nouveaux médicaments.**

Près d'une cinquantaine de médicaments déjà remboursables ont fait l'objet d'un examen approfondi suite à l'obtention de nouvelles indications. Trois de ces médicaments ont obtenu une nouvelle indication reconnue comme apportant un progrès modéré.

Près de 300 médicaments ont été réévalués dans tout ou partie de leurs indications. Parmi eux, 14 ont reçu un avis défavorable au maintien de leur remboursement (dont 9 contenant la même molécule).

Le délai moyen de traitement de ces demandes a été de 100 jours.

- 09 Accès ou maintien au remboursement
- 19 Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation
- 21 Expertise externe et contributions des associations de patients et d'usagers
- 22 Innovation et activités internationales
- 28 Informations



## 650 médicaments évalués ou réévalués

au moins une fois dans tout ou partie de leurs indications

### 790 AVIS

Aires thérapeutiques les plus concernées

Infectiologie

15 %

Oncologie

12 %

Cardiovasculaire

9 %

## 64 nouveaux médicaments évalués

Avis favorables au remboursement  
(Service médical rendu - SMR - suffisant)

### 86 %

de nouveaux médicaments



Progrès thérapeutique quand avis favorable au remboursement  
(Amélioration du service médical rendu - ASMR)

ASMR

34 : absente  
13 : mineure  
7 : modérée  
1 : importante

## 100 jours

délai moyen de traitement des demandes d'inscription

### 27

demandes de suivi en vie réelle

### 21

rencontres précoces avec des industriels

## Accès ou maintien au remboursement

**En 2018, la CT a évalué ou réévalué environ 650 médicaments dans 790 avis. Parmi eux, 186 ont été instruits en procédure complète, reflétant le nombre de nouveaux médicaments, de nouvelles indications et/ou de réévaluations choisies. Concernant les demandes d'inscription, 64 sur 308 ont été traitées en procédure complète (nouveaux médicaments) ainsi que 48 des 73 demandes d'inscription d'une nouvelle indication.**

La CT évalue les demandes déposées par les entreprises pharmaceutiques auprès de la HAS et les demandes émanant de saisines du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ou de ses directions. Elle réalise également des réévaluations par autosaisine en tenant compte de l'évolution du contexte scientifique et médical, des nouveautés, des innovations substantielles survenues ou des informations venant modifier la prise en charge des malades, répondant ainsi à sa mission de gestion dynamique du panier de biens et services remboursables (évaluations dites choisies).

Les entreprises qui souhaitent voir les médicaments qu'elles exploitent inscrits ou maintenus sur la liste des médicaments remboursables ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités doivent soumettre leur demande à la CT en déposant un dossier auprès de la HAS.

La CT s'est réunie à 24 reprises au cours de l'année 2018, examinant en moyenne une trentaine de dossiers par séance.

Au 31 décembre 2018, 514 demandes étaient en cours d'instruction, plus de la moitié (265 - 51,5 %) concernait des demandes de renouvellement d'inscription.

### Les différentes procédures d'instruction

L'instruction en procédure simplifiée (PIS) concerne les dossiers pour lesquels tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis sont disponibles et qui ne posent pas de questions particulières, notamment dans les cas suivants :

— l'entreprise ne demande pas de modification des conclusions de l'avis précédent ;



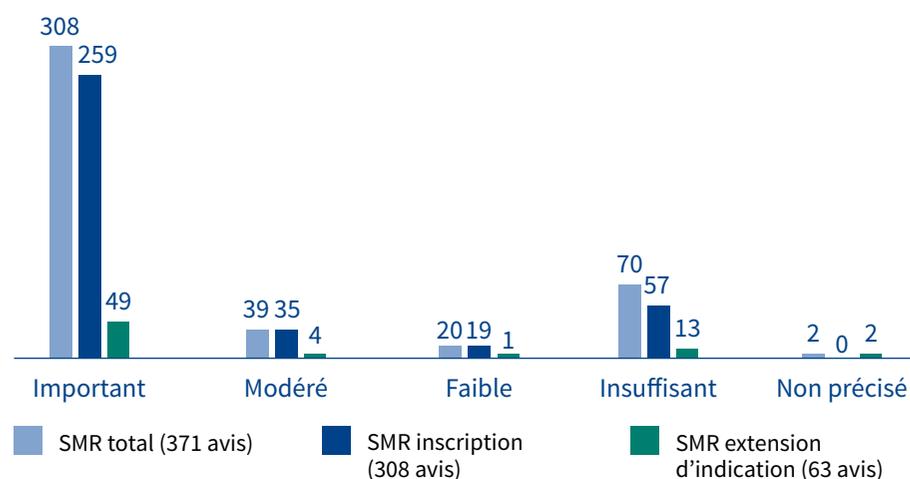
## Inscription et extension d'indication

**308 avis**  
avis rendus sur  
des 1<sup>er</sup> inscriptions

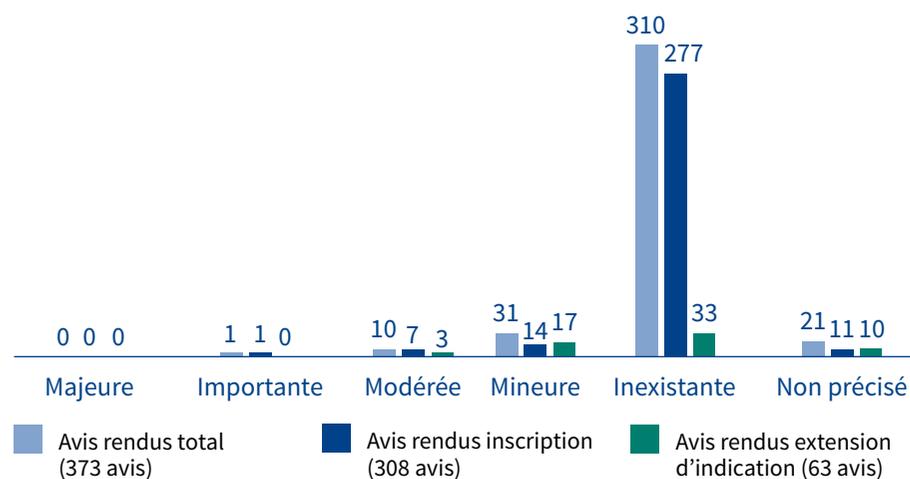
Les inscriptions nécessitent en moyenne 100 jours et en médiane 72 jours depuis la validation du dossier déposé par l'industriel jusqu'à la remise de l'avis définitif au décideur. Ainsi 60 % des demandes sont traitées en moins de 90 jours.

63 avis rendus sur des demandes d'inscription dans une extension d'indication plus 10 avis sur des extensions d'indication que l'entreprise ne souhaitait pas porter au remboursement.

SMR attribués en 2018 pour tout ou partie des indications en première inscription ou pour une nouvelle indication (toutes procédures)



ASMR attribuées en 2018 aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)



Médicament s'étant vu reconnaître une ASMR importante en 2018, dans tout ou partie de ses indications

MÉDICAMENT	INDICATION
HEMLIBRA Emicizumab (inscription)	Prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII

Médicaments s'étant vu reconnaître une ASMR modérée en 2018, dans tout ou partie de leurs indications

MÉDICAMENT	INDICATION
BRINEURA Cerliponase alpha (inscription)	Céroïde lipofuscine neuronale de type 2, également appelée déficit en tripeptidyl peptidase-1
DUPIXEN Dupilumab (inscription)	La dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique
HARVONI Ledipasvir/sofosbuvir (extension d'indication)	L'hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans
KYMRIAH Tisagenlecleusel (inscription)	Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus
LUTATHERA 177 Lutécium oxodotréotide (inscription)	Tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de la somatostatine chez les adultes
OCREVUS Ocrelizumab (inscription)	Patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente, définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie
SOVALDI Sofosbuvir (extension d'indication)	Hépatite C chronique chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans
SPINRAZA Nusinersen (inscription)	Amyotrophie spinale 5q
YESCARTA Axicalstage ciloleucel (inscription)	Patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique
ZYTIGA Acétate d'abiraterone (extension d'indication)	En association avec la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique

Lorsque le médicament a un **service médical rendu (SMR)** suffisant (important, modéré ou faible), il peut être inscrit sur les listes des médicaments remboursables (pharmacie de ville) ou agréés à l'usage des collectivités (hôpital).

Le SMR étant apprécié indication par indication, un médicament ayant plusieurs indications peut avoir des SMR différents. Le nombre de SMR attribués chaque année est donc supérieur au nombre d'avis rendus.

Le SMR d'un médicament peut être considéré comme insuffisant pour une prise en charge dans toutes ses indications. Dans ce cas, la CT donne un avis défavorable à son inscription. Ce fut le cas en 2018 pour 9 médicaments (sur les 308 demandes d'inscription ayant fait l'objet d'un avis définitif).

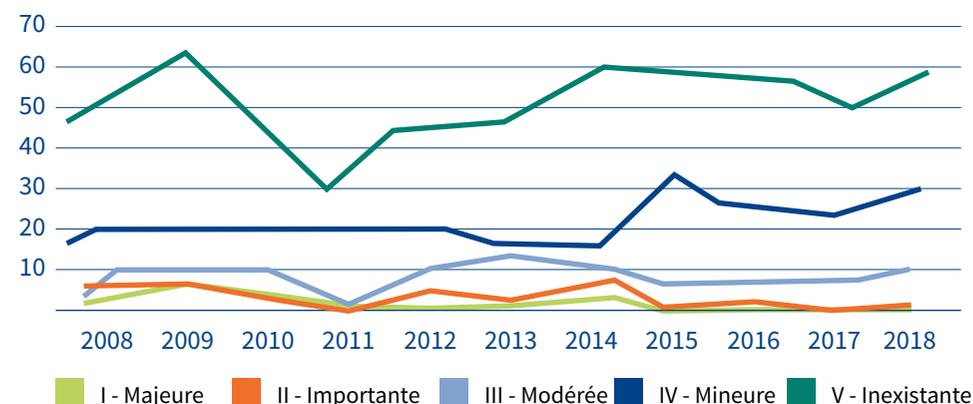
Parmi les 63 avis rendus dans le cadre de l'examen d'une extension d'indication, le SMR a été considéré comme insuffisant pour 8 médicaments et un avis défavorable à l'inscription au remboursement de cette nouvelle indication a été octroyé par la CT.

Lorsque le médicament a un SMR suffisant, la CT apprécie l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'il apporte. Il s'agit d'une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes. L'ASMR est quantifiée et selon l'importance du progrès apporté elle est qualifiée de majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV). En l'absence de progrès l'ASMR est de V. Le libellé de l'ASMR précise la population ou sous-population susceptible de bénéficier de ce progrès et ce sur quoi porte ce progrès.

L'ASMR pouvant donc être octroyée dans tout ou partie d'une indication, un médicament peut recevoir plusieurs ASMR dans son avis. Chaque niveau est comptabilisé une fois dans chaque catégorie concernée, ce qui explique que le nombre d'ASMR attribuées soit différent du nombre d'avis rendus.

Depuis 10 ans, on constate une stabilité des appréciations de la CT en termes d'ASMR. Les modifications du nombre des ASMR octroyées témoignent davantage des qualités des médicaments évalués que d'une sélectivité variable de la commission.

Nombre d'ASMR attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (procédure complète uniquement)



### Réévaluation (renouvellement, saisine et autosaisine)

Si la CT examine les médicaments en vue de leur accès au remboursement, elle est également amenée à se prononcer sur l'opportunité de leur maintien dans le panier de biens remboursables. Ceci peut avoir lieu dans différents contextes :

- 226 avis sur une demande de renouvellement d'inscription dont 215 avis favorables au maintien du remboursement dans les mêmes conditions ;
- 66 avis de réévaluation dont 55 portant sur le SMR et/ou l'ASMR, les autres avis concernant par exemple la place dans la stratégie thérapeutique. Sur ces 55 avis, 24 ont été favorables au maintien du remboursement dans les mêmes conditions. L'origine des demandes est :
  - 9 à l'initiative de l'entreprise du médicament,
  - 31 sur autosaisine et 15 à l'initiative du ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale.

#### Un renouvellement d'inscription

Alors que l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (médicaments pris en charge à l'hôpital) est valable sans limitation de durée, celle sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (médicaments remboursés délivrés en pharmacie de ville) est valable pour une durée de 5 ans, renouvelable.

Les entreprises du médicament sont donc tenues de déposer auprès de la CT une demande de renouvellement d'inscription sur cette liste. De ce fait, tous les 5 ans, l'ensemble de la pharmacopée de ville remboursable est systématiquement réévalué par la commission.

À cette occasion, la commission se prononce sur le maintien ou la modification du service médical rendu en prenant en compte à la fois des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles et des données acquises, des évolutions des pratiques pour les pathologies et les stratégies thérapeutiques des indications concernées.

En 2018, la CT a rendu 226 avis répondant à une demande de renouvellement d'inscription. Dans la majorité des cas (215 avis – 95 %), les données analysées ont justifié le maintien du SMR attribué précédemment par la CT. Dans tous les cas de modification, les conclusions de la CT ont été une révision à la baisse de son appréciation antérieure.

### Réévaluation

Les médicaments peuvent être réévalués à tout moment et ce à l'initiative :

- de l'entreprise du médicament
- de la CT (autosaisine)
- du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ou du Collège de la HAS.

Le périmètre de la réévaluation est le plus souvent le SMR et/ou l'ASMR. Ainsi 46 des 64 avis rendus pour des réévaluations ont porté sur l'un et/ou l'autre de ces critères. Ceci correspond à 36 médicaments (deux médicaments ayant fait l'objet de deux avis et neuf avis concernaient la même molécule).

Pour ces médicaments, la réévaluation a :

- dans 17 cas maintenu l'évaluation antérieure ;
- dans 3 cas revu à la hausse son évaluation précédente ;
- dans 16 cas dégradé son appréciation antérieure.

Au total, à l'issue d'une réévaluation sur le SMR et/ou l'ASMR l'avis de la CT a donc été modifié dans 53 % des cas (19/36).

Comme lors des années précédentes, les réévaluations choisies donnent plus souvent lieu à une modification des appréciations de la CT que lors des renouvellements d'inscription (53 % versus 5 %).

Le faible taux de changement des conclusions de la CT lors des renouvellements d'inscription questionne l'intérêt de réaliser des renouvellements d'inscription systématiques, tous les 5 ans.

## Phases contradictoires et recours

### Phases contradictoires

Lors de l'audition qu'elle a sollicitée dans le cadre de la phase contradictoire, l'entreprise du médicament expose ses arguments portant sur ces principaux points de désaccord avec l'appréciation de la CT. Ces points portent le plus souvent sur le SMR, l'ASMR ou sur l'estimation de la population cible. L'entreprise du médicament peut se faire accompagner d'experts de son choix, qui se différencient des experts choisis par la CT. À l'issue de l'audition, la CT délibère à nouveau, tenant compte, le cas échéant, des arguments et éclairages présentés par l'entreprise du médicament, puis vote. Son avis devient alors définitif.

En 2018, la CT a accordé 54 auditions occupant un équivalent de 4 séances complètes et remplaçant l'examen de 36 nouveaux médicaments. Dans 31 cas (57 %), il s'agissait de demandes de modification des conclusions de l'avis dans le cadre d'une primo-inscription et dans 8 cas (15 %) il s'agissait de l'inscription d'une nouvelle indication.

DEMANDE D'AUDITION	NOMBRE D'AVIS
Première inscription	31
Inscription dans une extension d'indication	8
Renouvellement d'inscription ou réévaluation du SMR ou de l'ASMR à l'initiative de la commission/HAS ou des entreprises ou suite à une saisine	15

Quarante-huit des 54 auditions effectuées en 2018 concernaient le SMR et/ou l'ASMR.

À l'issue de 21 de ces 48 auditions, les conclusions ont été modifiées, totalement ou partiellement, et en conformité ou non avec les revendications des entreprises (44 %).

Les 6 autres auditions ne concernaient ni le SMR ni l'ASMR. Elles ont porté sur l'intérêt de santé publique, la place dans la stratégie thérapeutique et/ou le choix des comparateurs ou la population cible.

### Recours

Lorsque le ministre envisage de radier un médicament ou que l'UNCAM envisage de modifier un taux de prise en charge, l'entreprise concernée peut présenter des observations écrites ou demander à être entendue par la CT. Elle se prononce alors sur le bien-fondé de la radiation ou du changement du taux de participation de l'assuré.

En 2018, ce droit a été exercé à 11 reprises, dans 9 cas contre l'intention du ministre de radier et dans 2 cas contre une baisse du taux de prise en charge. Les entreprises du médicament ont présenté des observations écrites dans 8 cas et demandé à être entendues dans les 3 autres cas. Suite à ces recours, la CT a maintenu son avis favorable à la radiation ou à la baisse de taux.

### Délais

Plusieurs analyses des délais pris par la commission de la transparence pour rendre ses avis ont été communiquées, par l'EORTC\* dans le domaine de la cancérologie (hors hématologie) ou par le LEEM, favorable pour l'une, défavorable pour la seconde au temps pris par la CT pour rendre un avis.

La HAS a analysé le temps réellement nécessaire à ses travaux d'évaluation sur une période plus complète, 3 ans (du 1<sup>er</sup> juin 2015 au 31 mai 2018), et portant sur l'ensemble des demandes d'inscription, toutes aires thérapeutiques confondues, pour les médicaments évalués en procédure complète. Sur les 724 avis rendus sur la période d'étude, 184 concernaient des nouveaux médicaments (*ie* nouvelle molécule, nouvelle classe thérapeutique). Pour ces nouveaux médicaments, le délai d'examen imputable à la HAS a été de 151 jours en moyenne : 50 % des médicaments ont été évalués en 144 jours.

Ces délais incluent le temps depuis la date de la validation de la demande de l'industriel jusqu'à l'envoi de l'avis définitif de la commission de la transparence au CEPS, excluant les interruptions de calendrier dues à des demandes de données ou informations complémentaires nécessaires ou aux demandes d'audition faites par les laboratoires. Ils doivent être mis en perspective de la complexification des dossiers, des exigences et de la multiplicité des missions attribuées à la CT.

\* EORTC : organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

## Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation

Lors de l'évaluation initiale d'un médicament, les données disponibles sont essentiellement issues des essais cliniques et les données obtenues en conditions réelles d'utilisation sont rares. La CT peut donc identifier des incertitudes ou des questions concernant l'intérêt clinique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives, le mésusage, ainsi que les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population.

En vertu de l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, la CT peut alors demander le recueil de données complémentaires, sous la forme d'une étude post-inscription (EPI), dont l'objectif sera de combler les incertitudes ou de répondre à ces questions.

Ces demandes peuvent concerner tout médicament et interviennent généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication mais peuvent également être réalisées lors d'une réévaluation.

La responsabilité de mettre en place les moyens pour réaliser ces études revient aux entreprises qui exploitent les médicaments pour lesquels ces demandes sont formulées. La HAS s'assure de l'adéquation de la méthodologie à l'objectif de l'étude afin d'anticiper sur sa capacité à répondre aux questions posées par la CT.

Les conditions de réalisation de ces études peuvent être reprises dans les accords-cadres signés par le CEPS avec les entreprises du médicament (LEEM) et le comité de suivi CEPS-HAS est chargé de coordonner et de faciliter leur mise en œuvre. En cas de non-réalisation ou de retard à la réalisation de ces études, des sanctions peuvent être prises, réglementaires ou financières.

Dans sa doctrine actualisée en octobre 2018, la CT rappelle que les demandes de la CT ont le plus souvent pour objectif de documenter :

- les modalités d'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation : caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d'arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc. ;
- l'efficacité en conditions réelles d'utilisation (ou *effectiveness*) dans le cadre d'une étude observationnelle ;
- la tolérance (bien que cet objectif ne soit jamais l'objectif unique d'une demande d'EPI dans la mesure où le suivi de la tolérance des médicaments

relève des missions de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM).

La méthodologie des EPI dépend de la demande de la CT. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles descriptives permettant d'évaluer l'usage et l'impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur des durées prolongées ou des critères différents de ceux des études cliniques disponibles au moment de l'évaluation initiale.

La CT peut demander, si elle le juge nécessaire et possible, la réalisation d'études cliniques randomisées ou d'études observationnelles analytiques.

Enfin la CT a souhaité rappeler que bien qu'elles soient rarement adaptées en termes de niveau de preuve à la revendication d'une ASMR supérieure à celle obtenue initialement sur la base de données expérimentales, ces données contribuent à augmenter les connaissances médicales sur le bon usage des médicaments.

En 2018, 27 médicaments évalués par la CT ont fait l'objet de demandes d'étude post-inscription et 9 médicaments ont été réévalués en intégrant les résultats d'études post-inscription.

23 protocoles d'études post-inscription ont été analysés dont un tiers d'études basées sur le système national des données de santé.

Le suivi de la mise en œuvre et de la réalisation de ces études se fait en coordination avec le CEPS dans le cadre d'un comité de suivi des études en vie réelle (CSEVR). Les règles de ce comité sont étendues par l'accord CEPS-LEEM du 31 décembre 2015. En 2018, 4 réunions de ce comité se sont tenues.

## Expertise externe et contributions des associations de patients et d'usagers

### Expertise externe

Lorsque le dossier nécessite une expertise particulière : maladie rare, maladie ou évolution naturelle de la maladie encore mal décrites dans la littérature, place d'un produit dans la stratégie thérapeutique, question de méthodologie, identification difficile des comparateurs, population cible pour laquelle les données épidémiologiques ne sont pas disponibles, la CT fait appel à une expertise extérieure. Les experts sollicités font état de leur analyse et répondent aux questions de la commission.

72 expertises

externes ont été sollicitées pour 68 dossiers.

La commission applique une politique de choix d'experts n'ayant pas de lien majeur avec les entreprises du médicament concernées par l'évaluation en cours, à l'exception de cas particuliers dûment motivés, validés par le comité de validation des déclarations d'intérêts de la HAS.

### Contributions des associations de patients et d'usagers

Considérant que les patients disposent d'un savoir spécifique sur leur maladie, la HAS a souhaité prendre en compte leur point de vue dans ses évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux. Depuis novembre 2016, elle publie sur son site Internet la liste des évaluations de médicaments à venir pour lesquelles la contribution des patients est possible. Seules les « procédures d'instruction complète » sont visées, c'est-à-dire les évaluations approfondies, qui peuvent porter sur un nouveau médicament, une nouvelle indication d'un médicament déjà pris en charge ou le réexamen d'un produit déjà disponible.

Les associations de patients et d'usagers peuvent soumettre une contribution en utilisant le questionnaire type de recueil. Les contributions associatives sont transmises à tous les membres de la CT, et sont rendues publiques.

42 contributions

portant sur 144 dossiers reçues et intégrées

# Innovation et activités internationales

## Remboursements dérogatoires

— Post autorisation temporaire d'utilisation (ATU) - Article 48

12 avis  
rendus sur des ATU

La HAS a pour mission d'identifier, pour certains médicaments sous ATU, leurs alternatives dans la partie de l'indication de l'AMM qui n'a pas fait l'objet d'ATU.

Cette identification permet ensuite au décideur de prendre en charge l'élargissement de l'accès précoce au médicament, en cas d'absence d'alternative.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2018, 12 avis ont été rendus suite à une saisine de l'ANSM. Les délais d'examen par le Collège de la HAS ont été en moyenne de 33 jours avec une publication effectuée dans un délai de 3 semaines supplémentaires du fait de l'attente de la publication des AMM validées par la Commission européenne.

Depuis la mise en place de ce dispositif début 2014, 70 avis ont été émis par le Collège de la HAS, avec un délai moyen de 34 jours.

Il est à noter que l'article 97 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 a étendu le champ d'intervention de la HAS en envisageant la détermination d'alternative thérapeutique prise en charge à un médicament en ATU en vue de mettre fin, le cas échéant, à l'ATU par arrêté ministériel.

## — Recommandation temporaire d'utilisation (RTU)

La HAS doit se prononcer sur le bien-fondé du remboursement d'un médicament qui ferait l'objet d'une RTU décidée par l'ANSM. Cette décision concerne les médicaments pour lesquels il n'y a pas d'alternative appropriée et lorsque le médicament est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

En 2018, pour l'ensemble des RTU soumises par l'ANSM, 9 avis du Collège ont été rendus dans un délai moyen de 30 jours :

- AVASTIN (bevacizumab) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge dans sa forme néovasculaire (renouvellement de RTU) ;
- EPLERENONE dans le traitement de l'hyperaldostérionisme primaire en cas d'intolérance à la spironolactone chez l'adulte ;
- GYMISO et MISOONE (misoprostol) dans la prise en charge des fausses couches précoces du premier trimestre (avant 14 SA) en cas de grossesses arrêtées et dans la prise en charge des interruptions médicales de grossesses (IMG) et des cas de mort fœtale *in utero* (MFIU) au-delà de 14 SA, en association à la mifépristone ;
- KEYTRUDA (pembrolizumab) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III, après résection complète ;
- OPDIVO (nivolumab) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III ou IV, après résection complète ;
- TAFINLAR (dabrafenib), MEKINIST (trametinib) dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète ;
- M-M-RVAXPRO, PRIORIX (virus de la rougeole, de la rubéole et des oreillons) dans la vaccination en post-exposition des nourrissons de 6 à 8 mois révolus en contact d'un cas de rougeole (dans les 72 heures) et dans la vaccination des nourrissons de 6 à 8 mois révolus devant voyager dans une zone de forte endémicité ;
- VYNDAQEL dans le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III.

À noter que, depuis 2014, 27 décisions de prise en charge ont été émises par le Collège de la HAS dans un délai moyen de validation de 32 jours à partir de la saisine par l'ANSM.

## Procédures d'évaluation accélérées

Soucieuse des enjeux associés aux délais de l'accès au marché, la HAS a mis plusieurs outils à disposition des industriels afin qu'ils puissent déposer les dossiers le plus rapidement possible et *in fine* favoriser l'évaluation rapide des médicaments au bénéfice des patients.

Deux processus d'évaluation anticipée existent à la HAS depuis de nombreuses années : l'évaluation accélérée ciblée sur des médicaments présumés innovants et l'évaluation anticipée de tout médicament lorsque l'entreprise en fait la demande.

### Les médicaments présumés innovants

Les industriels peuvent solliciter auprès du bureau de la commission le caractère présumé innovant pour un nouveau médicament. Ces médicaments viennent traiter une maladie grave où le besoin médical est non couvert et les premières données laissent présumer de leur efficacité. Il doit être souligné que cette reconnaissance n'est en rien une évaluation.

S'ils répondent à ces critères, les médicaments présumés innovants peuvent bénéficier d'une instruction anticipée dès la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), avant l'avis positif du CHMP\*, soit plus de 6 mois avant la décision d'AMM. Alors que ce processus existe depuis 2005 à la HAS, moins de 3 industriels en font la demande chaque année.

En 2018, 2 industriels ont sollicité la reconnaissance du caractère présumé innovant pour 3 médicaments dans 4 indications et l'ont tous obtenu en moins de 30 jours après la demande. Deux de ces médicaments ont été évalués par la commission respectivement en 60 jours et 79 jours (audition incluse) ; le troisième sera évalué prochainement.

Néanmoins, la commission regrette que, pour ces 3 médicaments, aucun des laboratoires concerné n'ait fait valoir la procédure : les 3 dossiers ont été déposés après l'avis positif du CHMP, environ 1 mois avant l'obtention de l'AMM. La procédure accélérée a donc été portée uniquement par la commission. Face à ce constat, et pour 2019, la HAS mettra en place des mesures plus engageantes pour les industriels du médicament.

### La procédure d'évaluation anticipée

La HAS met à disposition des entreprises un processus d'évaluation anticipée qui leur permet de déposer leur dossier dès l'obtention d'un avis favorable du CHMP, soit environ 2 à 3 mois avant l'obtention de l'AMM.

En 2018, parmi les 112 dossiers de primo-inscription et d'extension d'indication déposés et instruits en procédure d'instruction complète, seuls 12,5 % (14/112) ont été déposés dans le cadre de cette procédure d'évaluation anticipée. Le délai d'instruction des inscriptions avec pré-dépôt a été

nettement plus rapide que celui du dépôt classique, avec une réduction du délai moyen d'instruction de 2,5 mois.

La HAS regrette le faible recours des acteurs industriels à ce processus efficace d'accélération de la procédure et de réduction des délais.

### Les méthodes de priorisation des dossiers de la HAS

La commission de la transparence rend 500 à 800 avis chaque année dont environ 200 concernent des nouveaux médicaments ou des nouvelles indications de médicaments. Pour faire face à ces nombreuses demandes, la HAS a mis en place des méthodes de priorisation des dossiers qui sont centrées sur le besoin médical des patients avec une volonté assumée d'évaluer plus rapidement les médicaments présumés innovants, les médicaments ayant été mis à disposition anticipée par une ATU de cohorte, les nouveaux médicaments en pédiatrie ou les réévaluations pour problématique de tolérance.

Ces priorisations peuvent cependant se heurter à d'autres problématiques comme la recherche d'experts externes sans lien les plaçant en situations de conflit d'intérêts ou le temps d'instruction nécessairement plus long pour apprécier l'efficacité et la valeur ajoutée des médicaments complexes, présentés comme innovants, lorsque les données sont précoces et encore peu robustes.

### Rendez-vous précoces

Depuis 2010, la HAS réalise des rendez-vous précoces avec les entreprises qui développent des médicaments dans l'objectif de répondre à leurs questions sur la manière dont elles peuvent concevoir les essais cliniques. Ces rendez-vous concernent des nouveaux médicaments, afin de conduire l'entreprise du médicament à fournir des données d'un standard de qualité répondant aux exigences de l'évaluation des technologies de santé (HTA). Depuis 2016, il s'agit d'une mission ajoutée, renforcée par la loi de modernisation du système de santé qui précise que la HAS est chargée de : « Organiser des consultations précoces avec ses services à la demande des entreprises développant des spécialités pharmaceutiques, des produits ou prestations innovants du fait de leur nouveau mécanisme d'action et d'un besoin médical insuffisamment couvert, avant la mise en œuvre des essais cliniques nécessaires à l'évaluation [...] ». »

Les rendez-vous précoces sont réalisés par le service évaluation des médicaments, sans intervention de membres de la CT afin de garantir l'indépendance entre les recommandations faites sur leur plan de développement et l'appréciation de la CT après l'autorisation de mise sur le marché.

\* CHMP : comité des médicaments à usage humain

En règle générale, plusieurs années séparent le rendez-vous précoce de l'appréciation par la CT compte tenu des délais de développement clinique. Ces rendez-vous peuvent se dérouler au niveau national (avec la HAS) ou au niveau international (avec la HAS et les autres agences HTA, dans le cadre du réseau européen EUNetHTA), avec ou sans l'Agence européenne du médicament (EMA). Cela permet la poursuite des efforts sur l'intégration des exigences de la HAS dans le contexte international de l'évaluation des technologies de santé.

**21**  
rdv précoces organisés

Ces procédures sont ni obligatoires, ni liantes, gratuites et confidentielles. Les modalités de dépôt sont publiées sur le site de la HAS pour les demandes nationales ou sur le site d'EUNetHTA pour les demandes européennes.

Ces rendez-vous précoces concernent la phase finale du développement clinique sur laquelle reposera l'évaluation du médicament par la HAS. Il s'agit le plus souvent d'essais de phase III. Toutefois, compte tenu des mises sur le marché de plus en plus anticipées pour des molécules innovantes dans des situations où le besoin n'est pas couvert, des demandes à des stades plus précoces du développement peuvent également être acceptées. Les aspects abordés sont :

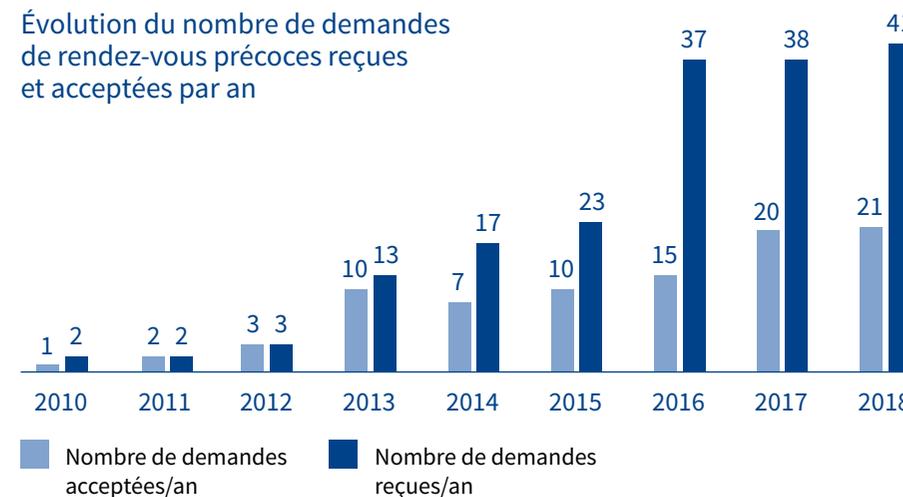
- le contexte médical et les connaissances concernant la pathologie ciblée, les modalités de prise en charge, les traitements existants et le positionnement possible du médicament et les évaluations déjà réalisées ;
- les spécificités du médicament faisant l'objet de la rencontre précoce ;
- les données d'efficacité et de tolérance du médicament déjà collectées ;
- les essais cliniques envisagés.

En 2018, 41 rendez-vous précoces ont été sollicités et 21 ont été acceptés, il s'agissait :

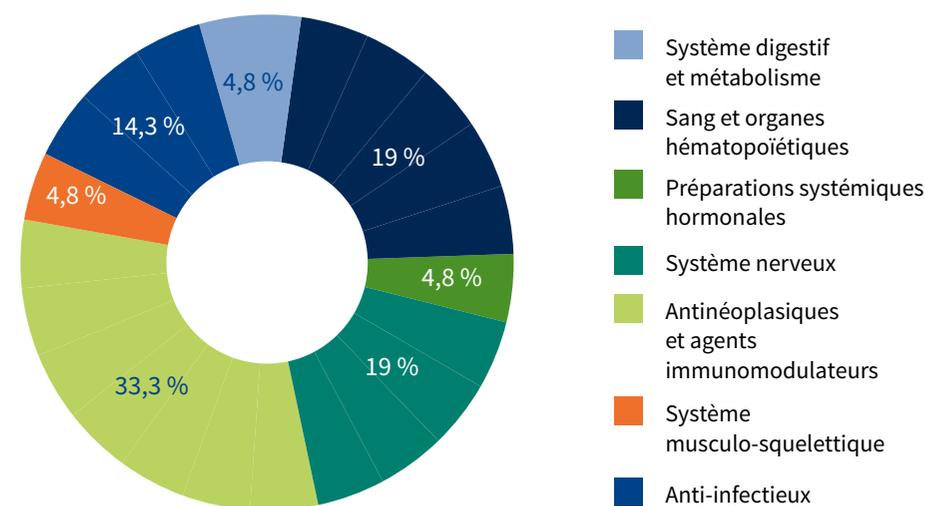
- d'une demande de rencontre au niveau national dans 47 % des cas dont une procédure pilote de rendez-vous précoce simplifié ;
- d'une demande de rencontre *via* le réseau EUNetHTA dans 53% des cas avec principalement des rendez-vous précoces associant les agences HTA à l'EMA et une seule demande concernant uniquement des agences HTA. Le service a été rapporteur dans 45 % de ces rendez-vous précoces européens.

Ces 21 demandes ont majoritairement concerné des antinéoplasiques et agents immunomodulateurs (33 %), des maladies du sang et des organes hématopoïétiques (19 %) et des médicaments du système nerveux (19 %).

Évolution du nombre de demandes de rendez-vous précoces reçues et acceptées par an



Répartition des rendez-vous précoces acceptés par classe anatomique, thérapeutique et chimique (ATC)



### Évaluations communes

Quatre demandes de participation à une évaluation commune via le réseau EUNetHTA ont été reçues en 2018. Parmi elles, le service évaluation des médicaments a accepté d'en réaliser 1 en tant que co-auteur et 1 en tant que relecteur. Ces évaluations sont actuellement en cours et seront finalisées au cours de l'année 2019. Les rapports d'évaluation seront transmis à la commission lors de son travail d'appréciation des médicaments concernés.

# Informations

## Synthèses d'avis

132  
synthèses d'avis

La CT diffuse des synthèses d'avis qui visent à éclairer les prescripteurs dans leur décision thérapeutique. Elles concernent notamment les nouveaux médicaments proposés au rembourse-

ment par les entreprises et, pour les médicaments déjà remboursés, leurs nouvelles indications.

Elles visent à informer les prescripteurs sur l'intérêt du médicament dans une indication précise, notamment au regard des alternatives thérapeutiques disponibles.

Certaines synthèses d'avis concernent aussi des médicaments qui sont disponibles uniquement à l'hôpital.

Elles sont directement accessibles avant que la visite médicale des entreprises du médicament ne débute chez le praticien, sur le site de la HAS.

Pour les recevoir chacun peut aussi souscrire librement à un abonnement par courriel afin d'en être systématiquement destinataire. La parution d'une nouvelle synthèse fait l'objet d'une information *via* Twitter.

## Fiches bon usage du médicament

Les fiches « bon usage du médicament » sont rédigées pour des médicaments ou un ensemble de médicaments disposant de la même indication, dont la population cible est importante, la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être explicitée ou rappelée ou pour lesquels on anticipe un risque de mésusage.

Ces fiches de bon usage ont pour objectif de faire connaître les résultats de l'évaluation ou de la réévaluation d'un médicament ou d'un groupe de médicaments et de livrer au plus grand nombre le message clé résultant de son analyse.

Les performances du médicament, le progrès susceptible d'être apporté aux patients (ou pour certains groupes de patients) et la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique par rapport aux moyens déjà disponibles sont les principaux axes d'information. Ces fiches visent ainsi à apporter des informations essentielles au bon usage de ces médicaments par les professionnels de santé concernés.

Consultez les 4 fiches de bon usage des produits de santé/fiches classe publiées en 2018 :

Anticoagulants oraux

- [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2851086/fr/](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851086/fr/)

Benzodiazépines dans l'anxiété

- [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2863043/fr/](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2863043/fr/)

Solutions pour perfusion de glucose

- [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2891259/fr/](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891259/fr/)

IVG médicamenteuse

- [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2857715/fr/](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2857715/fr/)

## Fiches d'information thérapeutique

Certains médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises » ne sont pris en charge qu'après information du contrôle médical de l'Assurance maladie. Pour cela, une fiche d'information thérapeutique est établie par la CT qui rappelle les indications thérapeutiques remboursables et les modalités d'utilisation préconisées du médicament.

Ces médicaments font l'objet d'une prescription sur une ordonnance spécifique. La prescription doit préciser l'indication pour laquelle le médicament est prescrit afin que soit vérifié qu'elle entre dans « l'indication précise ».

Les 18 fiches d'information thérapeutique réalisées en 2018 sont une aide au prescripteur afin qu'il puisse effectuer ces prescriptions de manière adaptée.



# ANNEXE

# Doctrine

## 1. INTRODUCTION

En France, l'évaluation scientifique et médicale des médicaments, en vue de leur remboursement, est réalisée par une instance scientifique réglementée, la commission de la transparence (CT) de la HAS.

Le présent document explicite les principaux éléments et critères pris en compte par cette commission lors de ses évaluations<sup>1</sup>.

### 1.1 Définitions

#### Définition générale

Le terme « doctrine » peut être défini comme les principes de base sur lesquels s'appuient une stratégie, des actions et les conceptions théoriques, adoptés afin de guider les actions ou aider à interpréter les faits.

La doctrine décrite ci-après ne comprend pas de dimension idéologique ou dogmatique.

#### Définition de la doctrine de la CT

La doctrine est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels.

La doctrine explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical. Cette doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques ou réglementaires.

### 1.2 Contexte

L'explicitation des méthodes d'évaluation mises en œuvre par la CT est :

- d'une part, une volonté de la CT d'énoncer les fondamentaux de ses appréciations et tout particulièrement de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans un cadre suffisamment souple pour préserver l'équilibre nécessaire entre généralité et contexte singulier de chaque médicament ;
- d'autre part, une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des laboratoires.

L'objectif poursuivi est d'assurer une évaluation lisible, reproductible et équitable.

L'évaluation médicale de la CT se fonde sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. L'évaluation est par définition temporaire ; elle correspond à un instantané susceptible d'évoluer au regard des nouvelles données médicales d'efficacité et de tolérance.

De nombreux travaux nationaux récents – dont le rapport de Dominique Polton en 2015<sup>2</sup> – ont mis en évidence l'importance d'accroître la reproductibilité et la lisibilité de l'évaluation en vue du remboursement et tout particulièrement de celle de l'ASMR qui impacte directement la négociation des prix des médicaments. En effet, si les textes fixent explicitement la liste des critères qui fondent l'appréciation du service médical rendu (SMR), ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève d'une appréciation globale du progrès apporté par le médicament par rapport aux stratégies existantes.

Par ailleurs, depuis quelques années, la CT est confrontée à une augmentation des demandes d'évaluation de nouveaux médicaments en situation d'incertitude importante (gains cliniques incertains, mal démontrés compte tenu de la précocité des données) ou de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives. Face à la multiplication de ces situations qui ne répondent pas aux exigences méthodologiques habituelles, la CT a jugé utile de préciser l'essentiel de ses principes d'évaluation et de ses attentes. Cette démarche de clarification et de transparence s'inscrit également dans un contexte international de comparaison des méthodes d'évaluation et d'analyse des fondements des décisions prises dans les différents pays.

## 2. AMÉLIORATION DU SERVICE MÉDICAL RENDU

### 2.1 Déterminants de l'ASMR

Selon l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la CT comporte une appréciation de l'ASMR. L'ASMR est une évaluation du

<sup>1</sup>• Le cadre réglementaire de l'évaluation du médicament est fixé aux articles R. 163-1 et suivants du Code de la sécurité sociale ainsi que dans le règlement intérieur de la CT.

<sup>2</sup>• Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015. Disponible en ligne sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_polton\\_-\\_evaluation\\_medicaments.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf)

progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant. Cette appréciation est un instantané dans un environnement qui peut évoluer. Elle peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique. L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation du prix.

Une attention particulière est portée sur les critères suivants :

1. la qualité de la démonstration qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc. ;
2. la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
3. la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;  
eu égard au besoin médical.

Les principales attentes de la CT pour ces trois critères sont détaillées ci-dessous.

### Qualité de la démonstration

#### La comparaison et le choix du comparateur

L'ASMR étant une approche relative, la première étape d'appréciation de la qualité de la démonstration présuppose donc que :

1. une comparaison soit disponible ;
2. un comparateur cliniquement « pertinent » ait été identifié ;
3. et que les données disponibles permettent d'apprécier l'apport du médicament par rapport à ce comparateur.

Un comparateur cliniquement « pertinent » peut être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

Ainsi, un médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou utilisé hors AMM en pratique courante dans l'indication évaluée peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

La comparaison au comparateur cliniquement pertinent correspond à une étape importante du raisonnement de la CT dans l'appréciation de l'ASMR.

Une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible.

Les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament. En effet, seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma thérapeutique donné. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement, etc.

L'absence de comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent devra être justifiée par l'industriel et pourra être acceptée par la CT dans certaines situations telles que les développements concomitants, des populations particulières pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité peut être réalisée sur la base de données de pharmacocinétique ou de données en vie réelle, etc.

En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte, réalisée sur des bases méthodologiques définies et validées, peut être prise en compte<sup>3,4</sup>. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ces méthodes ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR. En revanche, les nouvelles méthodes de

comparaison indirecte peuvent être utilisées, pour préciser le positionnement dans la stratégie thérapeutique par exemple.

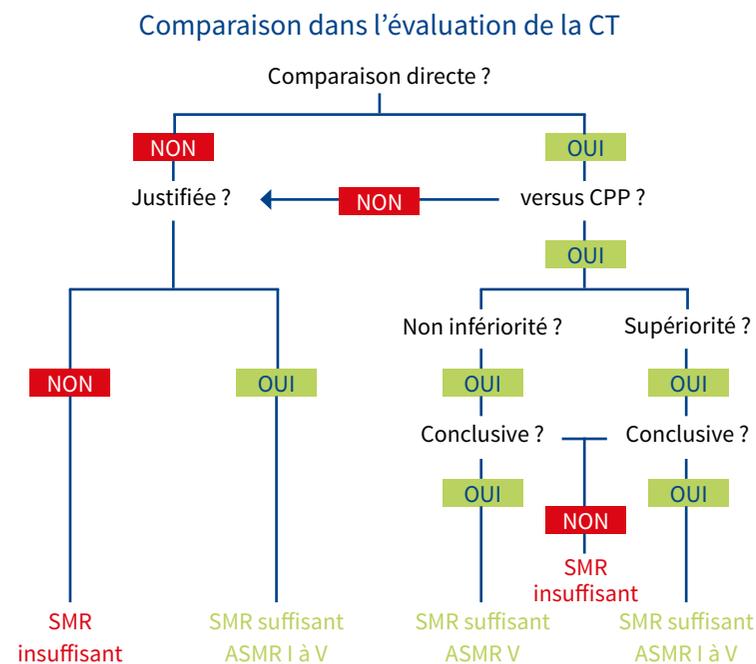
Les données issues d'études en vie réelle peuvent également être prises en compte (cf. Études en vie réelle).

En pratique, le raisonnement de la CT suit généralement celui présenté dans la figure ci-dessous. Ce raisonnement n'est pas figé et s'adapte au contexte de chaque évaluation.

L'absence de comparaison directe, alors que la CT estime qu'elle était possible, pourra conduire à une ASMR V. Dans ce contexte, le SMR pourra toutefois être considéré comme suffisant si une perte de chance peut être écartée (cf. paragraphe « SMR insuffisant »).

### Critère de jugement

La CT considère que le critère de jugement principal d'une étude doit être un critère clinique pertinent dès lors qu'il est possible de le recueillir.



<sup>3</sup> • Haute Autorité de santé. Rapport de synthèse. Les comparaisons indirectes. Méthode et validité. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite)

Dans le cas où un critère clinique pertinent n'a pas été utilisé dans les essais, un argumentaire de l'industriel visant à expliquer ce choix est attendu.

Le recours à un critère de substitution et notamment à un biomarqueur est considéré comme critère clinique pertinent sous réserve que le lien avec un critère clinique de morbi-mortalité ait été démontré dans la maladie concernée, conformément à la définition d'un critère de substitution.

Le recours à un critère intermédiaire (sans démonstration de lien avec un critère clinique pertinent) peut être pris en compte dans l'appréciation de l'ASMR.

Par exemple, en oncologie, la CT peut prendre en compte la survie sans progression dans les situations où la survie globale ne peut être documentée à court ou moyen terme (espérance de vie longue, modalités thérapeutiques ultérieures multiples, etc.) ou lorsqu'un lien a été démontré entre ces deux critères.

### Le schéma d'étude

Le schéma d'étude doit être en cohérence avec l'objectif et, dans la mesure du possible, le plan d'analyse statistique doit prévoir un contrôle approprié du risque alpha.

### Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique

La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative seule pouvant ne pas être cliniquement pertinente).

La quantité d'effet supplémentaire est appréciée au cas par cas par la CT au regard, notamment, des modalités suivantes :

- lorsque le critère de jugement est une variable qualitative dichotomique, par la réduction absolue du risque et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable de type délai d'apparition d'un événement, par la différence des médianes de durée de survenue et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable quantitative distribuée selon la loi normale, par la différence des moyennes et son intervalle de confiance ;

<sup>4</sup> • EUnetHTA. Guideline. Comparators and comparisons : direct and indirect comparisons. Adapted version 2015. Disponible en ligne : <https://www.eunetha.eu/comparators-comparisons-direct-and-indirect-comparisons-amended-ja1-guideline-final-nov-2015/>

— lorsque le critère de jugement est une variable quantitative non distribuée selon la loi normale, par la différence des médianes et son intervalle de confiance.

S'agissant de la pertinence clinique de cet effet, elle est appréciée au cas par cas en fonction du contexte médical. Ainsi, la CT ne souhaite pas prédéfinir de seuils de pertinence clinique ni les corrélés systématiquement à des niveaux d'ASMR, considérant que cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation.

La quantité d'effet et sa pertinence clinique sont aussi appréciées au regard de la tolérance du médicament et du besoin médical dans l'indication évaluée. Par exemple, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR V lorsque le besoin médical est couvert ou à une ASMR supérieure à V<sup>5</sup> lorsque le besoin médical ne l'est pas. De même, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR supérieure à V<sup>5</sup> en cas d'amélioration cliniquement pertinente de la tolérance et/ou de la qualité de vie. Cependant, il est à noter qu'à la date de l'évaluation initiale, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est toujours l'intérêt du patient qui primera dans les conclusions de la CT.

### Qualité de vie

Les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament.

En complément des données d'efficacité et de tolérance et selon le contexte médical, la démonstration d'un gain de qualité de vie pourra conduire à une ASMR supérieure à V<sup>5</sup> dans les situations où elle se fonde sur :

- l'utilisation d'échelles validées et adaptées à l'objectif (préférentiellement spécifiques) ;
- une méthodologie rigoureuse : objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés au protocole, double aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence, temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses.

Les données de qualité de vie recueillies différemment peuvent être utiles à l'évaluation, mais ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR.

L'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, la fin de vie.

### Besoin médical

L'évaluation de l'ASMR est réalisée au regard du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin non ou mal couvert peut être pris en compte favorablement, sans être le seul argument permettant de conclure à une ASMR supérieure à V<sup>5</sup>.

La réponse à un besoin médical non couvert est un élément pris en compte dans l'évaluation à trois niveaux :

- comme un élément d'appréciation du SMR et donc dans l'accès au remboursement (nombre d'alternatives, intérêt de santé publique) ;
- comme un critère éclairant les données cliniques, au sein de l'ASMR ;
- comme un élément en faveur d'une procédure d'instruction anticipée.

### 2.2 Détails sur les niveaux d'ASMR

#### Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)

Un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments de nouveau mécanisme d'action, qui ont démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité par rapport au comparateur cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave.

Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT.

<sup>5</sup>• Une ASMR supérieure à V peut correspondre à une ASMR I (majeure), II (importante), III (modérée) ou IV (mineure).

**Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)**

Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance.

L'ASMR modérée ou importante vient qualifier la valeur clinique ajoutée selon son intensité, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.

**Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)**

L'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimales au vu du contexte médical.

Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance. À l'inverse, il peut s'agir d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible ou démontrée de façon non optimale mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance. Il peut également s'agir d'une amélioration majeure des conditions de soins démontrée ou attendue par la CT (cf. Focus).

**Absence de progrès thérapeutique (ASMR V)**

La CT peut être amenée à conclure à l'absence de progrès, notamment dans l'une des situations suivantes :

- une démonstration fondée sur une étude de non-infériorité ;
- un médicament générique, un biosimilaire ou venant en tant que complément de gamme.

En l'absence d'alternative thérapeutique ou lorsque les alternatives sont limitées, l'ASMR V peut aussi traduire un défaut ou une incertitude liés au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou à sa pertinence clinique qui ne relèveraient pas d'un SMR insuffisant (cf. paragraphe « SMR insuffisant »).

**2.3 Libellé d'ASMR**

L'ASMR est libellée par rapport au(x) comparateur(s) ou dans la stratégie thérapeutique.

Le libellé précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier du progrès identifié. Il résume le plus souvent l'argumentaire du niveau d'ASMR obtenu, notamment au vu de la qualité de la démonstration, de la quantité d'effet et de la pertinence clinique, de la tolérance et/ou des conditions de soins ou du besoin médical.

Si la quantification de l'ASMR de I à V permet de traduire l'apport d'un médicament, le libellé de l'ASMR vient l'éclairer. Par exemple, une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR II diffère, en termes d'apport supplémentaire, d'une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR V. Dans le premier cas, le médicament apporte un bénéfice mineur par rapport à un médicament ayant un bénéfice important, dans le second l'apport est mineur par rapport à une absence de progrès. Le libellé et le niveau d'ASMR doivent donc être conjointement pris en compte.

La CT souligne par ailleurs qu'elle peut considérer que deux médicaments ont un niveau d'ASMR identique dans les situations suivantes :

- les réévaluations de classes thérapeutiques ;
- les développements concomitants.

**Libellé d'ASMR lors de réévaluations de classes thérapeutiques**

Lors de la réévaluation d'une classe thérapeutique, la CT se prononce sur l'intérêt à disposer des médicaments de cette classe ainsi que sur leur intérêt relatif dans la stratégie thérapeutique. Elle peut donc considérer que plusieurs médicaments ont un intérêt similaire et leur attribuer le même niveau d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Par exemple, un médicament disposant d'une ASMR V par rapport à son comparateur cliniquement pertinent qui a lui-même obtenu une ASMR supérieure à V<sup>5</sup> lors de son évaluation initiale pourrait obtenir la même ASMR dans la stratégie thérapeutique suite à une réévaluation de classe. Ce même niveau d'ASMR signifie alors que ces deux médicaments ont un apport équivalent dans la stratégie sans que les données cliniques ne permettent de les hiérarchiser à l'issue de la réévaluation.

### Libellé d'ASMR en cas de développement concomitant

Des niveaux d'ASMR identiques peuvent être attribués à des médicaments ayant fait l'objet d'un développement concomitant.

Par exemple, la CT considère que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période de temps ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.

En pratique, ces médicaments peuvent être cités parmi les comparateurs cliniquement pertinents au moment de l'évaluation mais une comparaison directe ne sera pas attendue lors de l'évaluation initiale

### 2.4 Évaluation de l'innovation

Les éléments caractérisant l'innovation en santé sont notamment :

- la nouveauté du mécanisme d'action dans l'indication concernée ;
- et l'existence d'un besoin médical insuffisamment couvert ;
- et la réponse au besoin médical grâce à une efficacité supplémentaire démontrée et cliniquement pertinente pour les patients.

Par exemple, en oncologie, le médicament devrait apporter une réponse en termes de survie globale et de qualité de vie.

Un nouveau médicament peut être considéré comme une innovation dès lors qu'il sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave ou évolutive dans un contexte de besoin médical mal couvert (pas d'alternative ou alternatives peu efficaces).

Le caractère « nouveau » d'un médicament ne peut donc, à lui seul, définir l'innovation. De même, la réponse au besoin n'est pas, à elle seule, un critère d'éligibilité systématique à l'innovation.

## 3. SERVICE MÉDICAL RENDU

### 3.1 Déterminants du SMR

Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le service médical rendu par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :

- 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 le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- l'intérêt de santé publique du médicament.

### 3.2 Focus sur certains déterminants du SMR

#### Place dans la stratégie thérapeutique

Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'attache à décrire la stratégie thérapeutique pour la maladie concernée et précise la place du médicament dans cette stratégie. Par exemple, et selon les données cliniques disponibles, une hiérarchisation ou une mise en perspective de la place du médicament évalué par rapport aux autres thérapeutiques disponibles peut être réalisée.

Cette appréciation est dépendante du contexte de l'évaluation et donc évolutive. Elle est ainsi reconsidérée à chaque nouvelle évaluation et notamment lors des réévaluations de classes thérapeutiques.

La place dans la stratégie thérapeutique représente également un vecteur de valorisation d'un médicament, notamment dans les situations où la qualité de la démonstration et la quantité d'effet ne permettent pas de valoriser l'ASMR.

#### Intérêt de santé publique

L'intérêt de santé publique (ISP) a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives.

La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce

qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources (cf. tableau).

Les différentes dimensions pouvant permettre l'appréciation de l'ISP sont notamment :

- le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible ;
- l'impact potentiel supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ;
- l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage.

Lorsque le besoin est partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s)), l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport au(x) comparateur(s). Dans ce cas, lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence élevée, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP sont notamment :

- la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
- une modification importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

Lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence faible de la population cible, la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité associé à une amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie est, par exemple, en faveur de la reconnaissance d'un ISP.

Lorsque le besoin n'est pas couvert, l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport à la prise en charge habituelle (ou *best supportive care*) indépendamment de la prévalence. Par exemple, lorsque l'indication concerne une maladie grave, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP peuvent être :

- la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
- une modification importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

### Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte

CRITÈRES ISP	BESOIN PARTIELLEMENT COUVERT (existence de comparateur cliniquement pertinent)		BESOIN NON COUVERT (absence de comparateur cliniquement pertinent)
	Prévalence élevée (> 1/200 ; > 30 000)	Prévalence faible (< 1/2 000 ; < 30 000)	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	<p>Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie</p> <p>Cas 2 : modification importante du parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité</p>	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie	<p>Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie</p> <p>Cas 2 : modification importante du parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité</p>
Gravité moindre	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie
Cas particulier	<p>- Vaccins et traitements préventifs</p> <p>- Développement concomitant de 2 médicaments comparables</p> <p>- Autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT</p>		

Se fondant sur les critères détaillés ci-dessus, la CT apprécie, au cas par cas, si le médicament est susceptible ou non d'avoir un impact sur la santé publique. Dans certaines situations (impact négatif sur l'organisation des soins sans bénéfice de morbidité ou de mortalité, augmentation de la toxicité par rapport aux traitements disponibles), la CT peut estimer qu'un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu pour le médicament.

En général, un médicament indiqué dans une maladie non grave n'est pas éligible à un ISP, quelles que soient sa population cible et son efficacité.

### 3.3 Détails sur les niveaux de SMR

#### SMR insuffisant

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont notamment :

— une perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, définie par :

- une efficacité jugée trop faible et/ou sans pertinence clinique et/ou mal établie par rapport à celle du comparateur, même si la maladie est grave et le besoin médical important.

Il peut s'agir de :

- une étude comparative non statistiquement significative (« étude négative »), et *a fortiori* plusieurs études négatives,
- une étude comparative à un comparateur non cliniquement pertinent sans justification acceptable de ce choix,
- une démonstration moins robuste que celle réalisée avec les comparateurs cliniquement pertinents, ne pouvant faire écarter une perte de chance pour le patient,
- une étude non comparative alors qu'une étude comparative était réalisable,
- une démonstration d'efficacité dans une population particulière sélectionnée dont la transposabilité à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée,
- une démonstration d'efficacité sur un critère de jugement jugé non pertinent pour quantifier l'efficacité pour les patients,
- le cumul de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients,
- une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
- et/ou une toxicité non acceptable, d'autant plus si elle est supérieure en gravité ou en fréquence à celle du ou des comparateurs ou en regard d'une efficacité modeste ;
- une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT, incluant toutes les situations où la CT considère qu'il existe un risque de perte de chance pour les patients (cf. ci-dessus) ;
- un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre.

Un seul de ces facteurs peut conduire à l'obtention d'un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant, ils sont appréciés au regard du besoin médical (c'est-à-dire la présence ou l'absence d'alternative et la qualité de celle-ci). En effet, le besoin médical vient éclairer l'efficacité, les effets indésirables ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique du médicament évalué. Ainsi, une quantité d'effet sera appréciée en fonction du contexte médical. À titre d'exemple, un médicament ayant une démonstration d'efficacité de qualité moyenne, faible ou incertaine, et/ou une quantité d'effet faible, pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'alternative alors qu'il pourrait ne pas en avoir en présence d'alternatives recommandées et/ou mieux étudiées, afin d'éviter une potentielle perte de chance pour le patient.

Un SMR insuffisant ne signifie pas qu'aucun patient ne peut tirer de bénéfice de ce médicament ; néanmoins, à l'échelon collectif et au regard des alternatives, ce médicament ne présente pas un intérêt médical suffisant pour que la solidarité nationale y contribue financièrement.

#### SMR suffisant

Les situations cliniques non couvertes par les cas suscités peuvent conduire à attribuer un SMR suffisant. En pratique, il s'agit de tout médicament ayant fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance acceptable avec un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique (c'est-à-dire une efficacité fondée sur un schéma d'étude adapté en termes de population, comparateur, critère de jugement et durée notamment).

Le niveau de SMR est modulé, au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet et les effets indésirables.

### 3.4 Appréciation du SMR en cas d'incertitudes importantes

L'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces et encore limitées, dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel de ces derniers. De plus, le profil de tolérance de ces médicaments est généralement associé à de fortes incertitudes, tout particuliè-

rement à moyen et long terme, compte tenu de la précocité des données. Dans ce cas, la CT peut considérer que des données complémentaires seront indispensables pour la réévaluation du médicament. Elle peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le laboratoire.

Dans l'attente de données nouvelles, un SMR pourra être attribué dans les situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires est susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients :

- maladie grave, quelle que soit sa prévalence, et
- besoin médical non couvert, et
- données initiales présageant d'un intérêt clinique pour le patient, et
- plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme sur la base :
  - d'études cliniques : dans ce cas le plan de développement doit être prédéfini par l'industriel et connu au moment de l'évaluation initiale pour permettre à la CT d'apprécier s'il permettra de lever les incertitudes,
  - et/ou d'études en vie réelle, à même de lever les incertitudes.

La réévaluation pourra intervenir dès que les données cliniques attendues seront disponibles et dans un délai maximal de 5 ans.

Le renouvellement du SMR suffisant à l'issue de la réévaluation ne pourra alors être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale.

#### 4. ESTIMATION DE LA POPULATION CIBLE

Une des missions de la CT consiste à estimer la population cible du médicament susceptible d'être prise en charge. Elle est calculée pour la population correspondant au SMR suffisant qui peut parfois être plus restreinte que celle de l'indication de l'AMM.

La détermination de la population cible est fondée sur :

- les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement,

le nombre de patients en affection de longue durée, la littérature scientifique, etc.) ;

- un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement.

Le choix de l'incidence ou de la prévalence pour cette estimation est réalisé au cas par cas en fonction des modalités effectives d'utilisation du médicament : la population cible d'un médicament utilisé une fois sur un temps court peut s'appuyer sur l'incidence alors que dans le cas d'une utilisation chronique, la prévalence sera nécessaire.

Les données de population rejointe ne sont en général pas utilisées sauf dans certaines situations, par exemple lorsque la stratégie thérapeutique est bien établie.

Une modélisation dynamique de la population cible peut être réalisée à titre exceptionnel et sur demande du Comité économique des produits de santé (CEPS).

#### 5. ÉTUDES EN VIE RÉELLE

##### **Demandes d'étude post-inscription par la CT**

Lors de l'évaluation initiale d'un médicament, les données disponibles sont essentiellement issues des essais cliniques et les données obtenues en conditions réelles d'utilisation sont rares. La CT peut donc identifier des incertitudes ou des questions concernant l'intérêt clinique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives, le mésusage, ainsi que les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population.

En vertu de l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, la CT peut alors demander le recueil de données complémentaires, sous la forme d'une étude post-inscription (EPI), dont l'objectif sera de combler les incertitudes ou de répondre à ces questions. Ces demandes peuvent concerner tout médicament et interviennent généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication mais peuvent également être réalisées lors d'une réévaluation.

La demande d'étude est fortement liée au caractère indispensable de ces données pour une réévaluation à venir et à la faisabilité de l'étude.

### Objectifs

Ces demandes de la CT ont le plus souvent pour objectif de documenter :

- les modalités d'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation : caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d'arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc. ;
- l'efficacité en conditions réelles d'utilisation (ou *effectiveness*) dans le cadre d'une étude observationnelle ;
- la tolérance (bien que cet objectif ne soit jamais l'objectif unique d'une demande d'EPI dans la mesure où le suivi de la tolérance des médicaments relève des missions de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

### Libellé des demandes

Lorsqu'elle sollicite une EPI, la CT porte une attention particulière à :

- limiter le nombre d'objectifs ;
- rationaliser le nombre d'études en vie réelle en encourageant le recours à toute étude déjà en cours qui serait susceptible de répondre aux questions posées (étude du plan de gestion des risques [PGR], analyses secondaires de données de cohortes ou registres académiques, études à partir du système national des données de santé [SNDS], toutes études pré-identifiées) ;
- préciser l'échéance des résultats qui sont, le plus souvent, attendus dans un délai maximal de 5 ans.

### Méthodologie des études

La méthodologie des EPI dépend de la demande de la CT<sup>6</sup>. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles descriptives permettant d'évaluer l'usage et l'impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur des durées prolongées ou des critères différents de ceux des études cliniques disponibles au moment de l'évaluation initiale. La CT peut demander, si elle le juge nécessaire et possible, la réalisation d'études cliniques randomisées ou d'études observationnelles analytiques.

### Évaluation des études

Les résultats de ces études sont systématiquement évalués et contribuent à la réévaluation des médicaments par la CT.

La CT porte donc une attention particulière à ces données qui viennent étayer les données obtenues en conditions expérimentales et compléter les connaissances concernant les modalités effectives d'utilisation, le potentiel mésusage, les stratégies thérapeutiques éventuellement modifiées, les modalités d'instauration ou d'arrêt des traitements, etc. Bien qu'elles soient rarement adaptées en termes de niveau de preuve à la revendication d'une ASMR supérieure à celle obtenue initialement sur la base de données expérimentales, ces données peuvent contribuer à une valorisation ou au maintien du SMR ou de l'ASMR et apportent généralement des informations cruciales pour recommander les modalités de bon usage des médicaments.

### Autres données de vie réelle

Indépendamment des demandes d'EPI, les données de vie réelle et notamment les données d'ATU contribuent aux évaluations (ISP, population cible, stratégie thérapeutique, etc.) et peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR, par exemple dans les situations où la CT considère qu'une étude clinique comparative ne peut être réalisée (cf. paragraphe « Qualité de la démonstration »).

La CT rappelle qu'il n'y a pas lieu d'opposer les études cliniques randomisées aux études observationnelles. L'étude clinique randomisée reste le schéma de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament<sup>7</sup>. Cela signifie que les études observationnelles ne peuvent se substituer aux études cliniques dans les situations où ces dernières sont attendues ou apporter la preuve d'une efficacité que les études cliniques auraient échoué à démontrer.

Les études observationnelles sont toujours analysées au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles sur le traitement et peuvent être l'un des éléments conduisant la CT à valoriser ou maintenir une ASMR.

<sup>6</sup>• Modèles de documents relatifs aux études post-inscription demandées par la Haute Autorité de santé. Disponibles en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1725427/fr/modeles-de-documents-relatifs-aux-etudes-post-inscription-demandees-par-la-haute-autorite-de-sante](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1725427/fr/modeles-de-documents-relatifs-aux-etudes-post-inscription-demandees-par-la-haute-autorite-de-sante)

<sup>7</sup>• L'essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle assure le meilleur niveau de preuve scientifique pour imputer l'écart de résultat au médicament et reste, sauf exception, le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation initiale.

## 6. FOCUS

### Améliorations des conditions de soins

Les améliorations potentielles des conditions de soins liées, par exemple, à des modalités nouvelles d'administration, de galénique, de suivi, etc. sont prises en compte par la CT lors de ses évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins (amélioration du parcours de santé, diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance, etc.) est démontrée ou attendue par la CT.

### Associations fixes

L'évaluation par la CT des associations fixes de principes actifs déjà disponibles isolément prend en compte le caractère logique de l'association ainsi que la preuve de l'équivalence pharmacodynamique de l'association fixe par rapport à l'association libre des principes actifs aux mêmes doses (ou de leur synergie lorsque les doses sont inférieures).

Ces associations pourront être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en termes d'efficacité, d'observance ou de tolérance est démontrée.

### Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte

Dans certains cas l'utilisation du médicament à évaluer peut être associée à un dispositif médical ou à un acte professionnel (par exemple, une insuline à utiliser spécifiquement avec une pompe, un radio-pharmaceutique utilisé dans le cadre d'un examen d'imagerie, un test à réaliser afin d'identifier les patients à traiter, etc.). Dans ce cas, si le dispositif médical ou l'acte professionnel n'est pas inscrit sur la (les) liste(s) des produits et prestations remboursables par l'Assurance maladie, son évaluation est réalisée par la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) et/ou le Collège de la HAS parallèlement à celle du médicament.

### Thérapies ciblées

Les thérapies ciblées peuvent être entendues de deux manières :

- un médicament dont le mécanisme d'action vise une cible spécifique ;
- un médicament destiné à des malades spécifiques, identifiés par un marqueur qui est, le plus souvent, biologique.

En oncologie, les thérapies ciblées désignent des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal est hétérogène et repose sur une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement<sup>8</sup>.

L'identification des patients éligibles à une thérapie ciblée peut reposer sur un test diagnostique associé (ou « test compagnon ») permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament, en termes d'efficacité ou de tolérance. L'évaluation du médicament et celle du test doivent alors être réalisées de façon conjointe sur les fondements exposés dans le guide méthodologique de la HAS<sup>9</sup>. Ce guide présente la méthode idéale vers laquelle le développement d'un test compagnon doit tendre. Les écarts à la mise en œuvre de cette méthode doivent être justifiés.

Les exigences de la CT concernant les thérapies ciblées sont communes à l'ensemble des médicaments et leur évaluation repose sur les mêmes critères (cf. parties Amélioration du service médical rendu et Service médical rendu). Ainsi, comme pour les autres médicaments, la CT considère qu'une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible.

Le fait d'être une thérapie ciblée n'octroie pas, *de facto*, une recommandation favorable au remboursement.

<sup>8</sup> • Institut national du cancer. Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015. État des lieux et enjeux. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015-Etat-des-lieux-et-enjeux>

<sup>9</sup> • Haute Autorité de santé. Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-d-evaluation-guide-methodologique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-d-evaluation-guide-methodologique)

**Photos**

iStock,  
Maya Angelsen,  
Patrick Sordoillet

**Design graphique**

Thibault Geffroy

**Conception-réalisation**

Sabine Marette et Julie Monrose,  
Service communication et information de la HAS

**Impression**

Imprimerie Centrale

ISSN : 2825-2756

Dépôt légal : juin 2019

Haute Autorité de santé

5, avenue du Stade de France

93218 Saint-Denis La Plaine Cedec

Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Abonnez-vous au webzine de la HAS, le magazine  
en ligne des bonnes pratiques professionnelles,  
[webzine.has-sante.fr](http://webzine.has-sante.fr)

Découvrez et comparez le niveau de qualité  
des hôpitaux et cliniques sur  
[www.scopesante.fr](http://www.scopesante.fr)

