
Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants

27 janvier 2020

Ce document est téléchargeable sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – janvier 2020

Depuis quelques années, en France et dans le monde, des innovations médicamenteuses sont annoncées en nombre, notamment en cancérologie, en particulier grâce au déploiement de la thérapie génique et cellulaire. Cette révolution est rendue possible par la meilleure connaissance des gènes et des cellules.

Environ 2 000 essais cliniques ont été réalisés ou sont en cours depuis 1989 en thérapie génique, dont la très grande majorité en cancérologie (65 %), mais aussi dans des maladies neurologiques (Duchenne), ophtalmologiques (amaurose congénitale de Leber), hématologiques (hémophilie, bêta-thalassémie). Pour les seules années 2020-2021, plus de 20 thérapies géniques vont arriver sur le marché.

Parce qu'elles permettraient de guérir et plus seulement de maintenir en vie, les thérapies géniques vont créer une rupture dans l'attitude générale vis-à-vis de maladies graves et/ou chroniques souvent mortelles.

Au-delà de l'espoir inédit que ces thérapies représentent, leur développement et leur autorisation de mise sur le marché (AMM) sont précoces. Elles sont essentiellement testées selon des modèles nouveaux, rapides et non conventionnels, principalement dans des études non comparatives et sur de petits effectifs.

Ces développements soulèvent des enjeux scientifiques nouveaux : il s'agit désormais de suivre l'efficacité en vie réelle, d'identifier les patients répondeurs, de comprendre et anticiper des toxicités, de maîtriser le bon usage et d'accompagner l'impact organisationnel.

Ces incertitudes engendrent également un basculement de la preuve sur le post-AMM et ne pourront être levées que par des réévaluations successives, ce qui doit d'ores et déjà être intégré dans nos principes d'évaluation.

Les promesses sont fortes ; elles devront être tenues et vérifiées sur du plus long terme. C'est pourquoi des données doivent être recueillies, notamment en vie réelle, pour permettre les réévaluations.

Paradoxalement, alors que les incertitudes sont nombreuses, les prix revendiqués par les laboratoires sont très élevés et toujours en hausse. Cette dynamique interroge sur la capacité du système d'assurance maladie à maintenir un accès à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

Le rôle de la Haute Autorité de santé (HAS) est précisément de favoriser l'accès des patients à des innovations prises en charge en distinguant les innovations décisives de la simple nouveauté et en s'assurant que les promesses initiales sont tenues.

La HAS a déjà instauré des mesures en faveur de l'innovation et a souhaité poursuivre ses engagements dans le respect de ses valeurs fondamentales : rigueur scientifique, transparence et indépendance.

La HAS a ainsi déployé un plan médicament composé de 6 mesures dans l'objectif d'anticiper, accélérer et accompagner le déploiement d'innovations utiles et sécurisées au service du patient.

1. Rendre des avis conditionnels, le temps de lever les incertitudes

Dès 2015, dans le rapport sur la réforme de l'évaluation de Dominique Polton, la HAS a porté la mise en place d'un mécanisme de prise en charge temporaire conditionnelle pour certains médicaments n'apportant pas encore toutes les garanties usuellement requises pour l'évaluation en vue de leur prise en charge. Ces prises en charge temporaires concernaient des situations limitées aux seules maladies graves avec un besoin médical non couvert. Dans ces situations, l'évaluation peut être amenée à faire « des paris » qui devront être levés, à court terme, par des données à venir.

Cette volonté s'est plus récemment traduite dans [la doctrine de la commission de la transparence \(CT\) de la HAS](#) (décembre 2018).

La CT y reconnaît la nécessité de mettre à disposition certains médicaments dans des maladies graves avec un besoin médical non couvert, mais sous condition d'un réexamen précoce, d'un suivi des patients traités et de la bonne information des patients et des professionnels de santé. Dans ces situations complexes, par définition temporaires et réversibles, l'implication et la bonne information de tous, tout particulièrement des patients, sont plus que jamais nécessaires pour une prise de risque partagée.

Aujourd'hui, les propositions de la HAS vont être ajoutées dans des textes réglementaires. La CT aura alors la possibilité d'accorder une prise en charge dérogatoire dans l'attente de données nouvelles.

Le délai pour lever les incertitudes et conforter ou contredire la promesse sera court (< 3 ans) et à la main de la commission.

2. Suivre les médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales

Les études observationnelles sont une source d'information indispensable pour toutes les évaluations réalisées par la CT.

La CT est également pourvoyeuse de données en vie réelle qu'elle commande auprès des industriels et analyse lors de réévaluations décidées.

En termes de philosophie de prise en compte de ces données, il convient d'être clair sur les attentes de la HAS : elles sont complémentaires des essais cliniques et permettent, en premier lieu, d'observer dans quelle mesure les conditions des essais sont vérifiées dans la vraie vie.

Elles sont fondamentales pour la promotion du bon usage et permettent de mieux positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, confirmer ou infirmer les doutes sur la mauvaise tolérance, connaître les caractéristiques des populations effectivement traitées, conclure sur l'impact du médicament sur l'organisation des soins...

Le besoin d'études en vie réelle va s'accroître avec un nombre croissant de ces médicaments qui arrivent sur le marché avec un niveau d'incertitude élevé sur leur efficacité et leurs effets indésirables en conditions réelles d'utilisation.

Les évaluations conditionnelles impliquent précisément que les promesses initiales puissent être rediscutées rapidement et mettent l'accent sur le nécessaire recueil de nouvelles données, notamment des données d'utilisation en vie réelle, à commencer par les données d'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Cette mise à disposition très précoce, autorisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour tous les patients qui en ont besoin, doit être une opportunité pour collecter les premières données d'utilisation de ces médicaments en vie réelle (données d'usage, de tolérance ou d'efficacité). Ce recueil est aujourd'hui non efficient : les données sont rarement déposées par les industriels au moment de l'évaluation par la HAS en vue d'une prise en charge.

La HAS préconise donc de renforcer la continuité de l'accès afin que chaque étape d'accès précoce alimente la suivante – de l'obtention de l'ATU à l'évaluation en vue d'une prise en charge – et travaille avec les autorités compétentes pour que les données soient systématiquement déposées et exploitées.

3. Renforcer l'agilité de la HAS pour mieux accompagner l'innovation

a. Se concentrer sur des évaluations à forte valeur ajoutée

La HAS est la seule institution au monde à assurer une réévaluation systématique tous les 5 ans de l'ensemble de la pharmacopée. Elle rend ainsi entre 600 et 800 avis par an là où les autres agences européennes se concentrent sur une cinquantaine d'évaluations. Cette activité importante, de pertinence clinique faible, est un frein à son agilité.

La HAS a proposé de recentrer son travail sur les seules évaluations à forte valeur ajoutée, c'est-à-dire l'évaluation des nouveaux médicaments et leur réévaluation à court terme. La HAS a proposé l'arrêt des réévaluations systématiques tous les 5 ans de médicaments connus qui ne soulèvent aucun problème d'efficacité, de tolérance ou de place dans la stratégie thérapeutique.

Ces mesures, en libérant du temps, permettront à la HAS de s'adapter aux nouveaux développements qui imposent des réévaluations à court terme, en améliorant sa réactivité.

Ces préconisations ont été entendues et des évolutions réglementaires sont attendues.

b. Réaliser des rencontres précoces pour accompagner les développements cliniques

Depuis 2010, la HAS réalise des rendez-vous précoces avec les entreprises qui développent des médicaments pour les aider à concevoir des essais cliniques pertinents. Cette mission a été renforcée à la suite de la loi de modernisation du système de santé de 2016.

L'objectif de ces rencontres précoces est de fournir aux entreprises qui le sollicitent des recommandations sur la dernière phase de développement d'un médicament (étude[s] pivot[s]). Ces recommandations permettent de mieux appréhender le type de données répondant aux exigences de la HAS.

Les recommandations sont données par les services de la HAS et reflètent l'état des connaissances médicales au moment du rendez-vous. Elles ne constituent donc pas une évaluation et ne préjugent pas des conclusions finales de la CT et/ou de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP), autre commission spécialisée de la HAS.

Elles peuvent se dérouler au niveau national (avec la HAS uniquement) ou au niveau européen (avec la HAS et les autres agences de *Health Technology Assessment* [HTA], dans le cadre du réseau européen EUnetHTA, avec ou sans l'Agence européenne du médicament [EMA]).

En 2018, 41 rendez-vous précoces ont été sollicités pour des médicaments en cours de développement et 21 ont été acceptés par les équipes de la HAS. Six demandes acceptées concernaient des médicaments de thérapie innovante et 9 des médicaments orphelins.

Fort de cette expérience, la HAS met à jour les modalités d'échange des rencontres précoces pour en renforcer la pertinence. Un nouveau guide sur les rencontres précoces nationales sera publié en avril 2020 ; il introduira notamment deux procédures d'évaluation et impliquera les patients.

c. Promouvoir les procédures d'évaluation accélérées (dites de *fast-tracking*)

La HAS met à disposition des industriels deux modalités d'évaluation anticipée qui permettent à la CT de démarrer l'évaluation d'un médicament au plus tôt, afin d'en favoriser l'accès à tous les patients plus rapidement.

Ces procédures permettent de réduire considérablement les délais. À titre d'exemple, ces procédures ont été utilisées pour les thérapies géniques par cellules CAR-T qui ont été évaluées en moins de 90 jours après leur AMM, phases contradictoires incluses. Elles sont néanmoins sous-utilisées voire non utilisées, ce qui est regrettable.

Afin de les rendre plus attractives, la HAS a pris des engagements en 2019 et a défini une procédure souple, lisible et prévisible pour les laboratoires, [disponible sur son site Internet](#).

d. Améliorer l'efficience collective

Parce que l'innovation est aussi un état d'esprit, les services de la HAS s'organisent pour renforcer leur agilité et promouvoir l'innovation dans le respect de leurs valeurs fondamentales que sont la rigueur scientifique, la transparence et l'indépendance.

La HAS s'est engagée dans plusieurs mesures opérationnelles en faveur de l'innovation :

- augmentation du nombre de réunions de la commission chaque année pour atteindre 25 séances en 2019, soit presque 3 commissions de 7 heures par mois ;
- réorganisation des séances de la commission en séances dédiées spécifiquement aux examens ou aux auditions avec mise en ligne annuelle des dates prévues de commission ;
- priorisation des dossiers (notamment médicaments avec ATU) ;
- mise en place d'un dépôt dématérialisé qui permet aux laboratoires de simplifier et fluidifier toutes les demandes de prise en charge. Cette procédure a vocation à être élargie à tous les échanges entre industriels et HAS, notamment les dépôts des résultats des études en vie réelle et les rencontres précoces dès 2020 ;
- lancement d'un audit de l'ensemble des commissions réglementées afin de déterminer des marges de gain de délai possibles.

La HAS s'est aussi engagée dans la réalisation d'intercommissions en application de l'article [R.161-77, II](#) du Code de la sécurité sociale.

4. Impliquer systématiquement les patients et usagers

La prise en compte de l'avis des patients au sein des évaluations des produits de santé, dont le médicament, est une volonté forte de la HAS qui a été renforcée ces dernières années. Concernant l'évaluation des médicaments cela se traduit :

- par la présence de deux puis trois membres votants représentant des associations de patients et usagers au sein de la CT ;
- par la possibilité pour toute association de patients et d'usagers depuis 2016 de fournir, à l'occasion de l'évaluation d'un médicament, une contribution écrite transmise à l'ensemble des membres de la commission. Des consultations publiques sont également régulièrement mises en œuvre.

La doctrine de la CT a également mis en avant la prise en compte des données de qualité de vie des patients pour l'évaluation en vue de la prise en charge des médicaments. La commission a considéré que ces données étaient complémentaires des données d'efficacité et de tolérance et que la démonstration d'un gain de qualité de vie pourrait conduire à une reconnaissance d'un progrès thérapeutique.

Aujourd'hui, la HAS renforce cette implication, notamment dans les situations d'incertitude précitées et, plus en amont, lors des rencontres précoces nationales qu'elle met en place (cf ci-dessus).

5. Renforcer la transparence

a. Sur les délais

La HAS publie toutes ses productions ainsi que les sténotypies des débats. Elle s'est engagée à une transparence totale de ses délais d'évaluation. Un indicateur de suivi vient d'être publié sur son site Internet. Il sera amélioré pour devenir dynamique et actualisé régulièrement.

b. Sur les études post-inscription

En novembre 2019 et afin de valoriser les études en vie réelle et leurs résultats, la HAS a publié la liste des médicaments faisant l'objet d'une demande d'étude post-inscription, permettant à tous les acteurs de prendre connaissance des données nécessaires pour une évaluation de qualité. Deux tableaux sont proposés. Le premier tableau porte sur les médicaments avec une demande d'étude post-inscription en cours et le second sur ceux pour lesquels les résultats d'une telle étude figurent dans un avis de la CT les concernant. La HAS précise dans chaque tableau le nom du produit, sa classe thérapeutique, la date de l'avis dans lequel l'étude a été demandée ou dans lequel les résultats de l'étude sont mentionnés (avec un lien vers l'avis concerné) ainsi que les objectifs de l'étude (conditions de prescription ou d'utilisation, efficacité, impact de morbi-mortalité, impact sur le système de soins...).

6. Renforcer la coopération européenne pour mutualiser les savoirs

Coopérer avec ses homologues européens est une forte volonté de la HAS, permettant d'échanger, d'anticiper, d'accompagner et d'évaluer ensemble des produits de santé parmi les plus innovants.

Dans l'attente d'un règlement européen – actuellement en cours de discussion – sur la collaboration européenne en matière d'évaluation des technologies de santé, la HAS s'est fortement investie dans le projet européen EUnetHTA, préfigurant l'organisation future si celle-ci était décidée.

Ainsi, la HAS est vice-présidente de l'*executive board* de EUnetHTA. La HAS a mis en place, pilote et coordonne l'ensemble des activités européennes d'*early dialogues* (rendez-vous précoces européens) et de recueil de données post-lancement (*post launch evidence generation*). Elle évalue de nouveaux médicaments en collaboration avec les autres agences du réseau, notamment dans le domaine de la cancérologie et de l'infectiologie.

Enfin, toujours au niveau européen, la HAS s'investit dans les activités en faveur de l'implication des patients et usagers dans les travaux communs, les procédures de gestion des conflits d'intérêts, les travaux d'*horizon scanning*, les réflexions de méthodologie, notamment relatives au suivi en vie réelle des médicaments.