



CT

Commission  
de la transparence

RAPPORT  
D'ACTIVITÉ

20  
22



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



# Sommaire

---

<b>Édito</b>	<b>4</b>
<b>1. Missions et valeurs de la commission au service des patients</b>	<b>5</b>
1.1. Avis sur les demandes de prise en charge par la collectivité	5
1.2. Rigueur scientifique, transparence et indépendance	7
<b>2. Multiples activités dans l'intérêt des patients</b>	<b>8</b>
2.1. Grands chiffres clés de l'activité de guichet	8
2.2. Accès ou maintien au remboursement	15
2.2.1. Détails sur les inscriptions et extensions d'indication de droit commun	17
2.2.2. Réévaluation (saisine et auto-saisine)	20
2.2.3. Phases contradictoires et recours	22
2.2.4. Détails sur l'accès précoce	22
2.2.4.1. Accès précoce pré-AMM	23
2.2.4.2. Accès précoce post-AMM	23
2.2.4.3. Continuité d'accès précoce	25
2.2.5. Médicaments de la Covid-19	25
2.3. Mise à jour de la doctrine de la commission de la transparence	26
2.4. Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation	27
2.5. Évaluation européenne et consortium EUnetHTA 21	28
2.6. Rencontres précoces	28
2.7. Expertise externe et contribution des associations de patients et d'usagers	30
2.8. Information des professionnels	31
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>33</b>

# Édito

L'année 2022 a été l'année de la consolidation de l'activité liée à l'accès précoce. En juillet 2021, la Haute Autorité de santé (HAS) s'est vu confier la mission d'octroi des accès précoces en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Plusieurs séances additionnelles de la commission ont dû être organisées face aux nombreuses demandes d'autorisation d'accès précoce, parfois dans des délais extrêmement contraints, notamment pour répondre aux enjeux liés à la crise sanitaire. Je tiens à souligner la mobilisation et le professionnalisme de l'ensemble des équipes de la HAS, des experts en évaluation de la commission de la transparence, des experts externes et des associations de patients, qui ont fait preuve d'un engagement sans faille. Tous ont contribué à ce que le dispositif d'autorisation d'accès précoce soit réellement un levier important pour accélérer l'accès aux traitements présumés innovants. **Ainsi, des dizaines de milliers de patients ont pu accéder à des traitements présumés innovants, notamment en oncologie, et ce près d'un an avant leur disponibilité de droit commun chez nos voisins européens.**

Je tiens également à rappeler que la mission d'évaluation des médicaments est indispensable pour assurer aux patients l'accès aux meilleurs traitements. Tout nouveau médicament, dès lors qu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché, doit faire la démonstration scientifique qu'il rend un service médical suffisant pour que la collectivité le prenne en charge financièrement, mais aussi qu'il apporte un progrès par rapport aux traitements existants.

La commission travaille ainsi pour le bien des patients avec toute la rigueur nécessaire pour assurer l'accès à des médicaments utiles apportant une réelle plus-value.

Alors que l'année 2023 s'annonce encore dense, c'est avec force, vigueur et conviction que nous allons continuer d'avancer avec l'ensemble des acteurs, toujours dans l'intérêt et au bénéfice du patient.



**Pr Pierre Cochat**

**Président de la commission de la transparence (CT), membre du Collège de la HAS**

# 1. Missions et valeurs de la commission au service des patients

La HAS a notamment pour mission d'évaluer les médicaments à la demande des industriels qui souhaitent les voir **pris en charge par la solidarité nationale**. C'est le rôle de sa **commission de la transparence (CT)**, une commission scientifique composée d'experts indépendants, qui sont médecins, pharmaciens et membres d'associations de patients et d'usagers, de rendre des avis sur ces demandes.

## 1.1. Avis sur les demandes de prise en charge par la collectivité

Les missions, la composition et les [critères d'évaluation de la CT](#) sont régis par le Code de la sécurité sociale.

- **Activité de guichet dite de « droit commun » pour le remboursement par l'Assurance maladie**

Tout nouveau médicament, dès lors qu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché, doit ainsi faire la démonstration scientifique qu'il rend un service médical suffisant (SMR, service médical rendu) pour que la collectivité le prenne en charge financièrement, mais aussi qu'il apporte un progrès par rapport aux traitements existants (ASMR, amélioration du service médical rendu). De l'ampleur de ce progrès démontré dépendra, après négociation avec l'État, le prix auquel le laboratoire pourra vendre son médicament.

Les avis médico-scientifiques de la CT ont donc vocation à :

- **éclairer la décision de l'État sur le bien-fondé du remboursement d'un médicament par l'Assurance maladie ;**
- **et à le guider dans la négociation de son prix en appréciant la valeur ajoutée démontrée du produit dans la stratégie thérapeutique au regard des alternatives disponibles.**

La commission de la transparence est ainsi une commission « de la comparaison » en se prononçant sur le degré de progrès apporté par un nouveau médicament.

La mission d'évaluation des médicaments est indispensable pour assurer l'accès aux meilleurs traitements pour les patients.

- **Activité de guichet liée aux autorisations d'accès précoce**

Les avis médico-scientifiques de la CT ont également vocation à éclairer le Collège de la HAS dans ses **décisions d'accès précoce, dispositif quasi unique dans le monde, qui permet aux patients atteints de pathologies graves, rares ou invalidantes, sans solution thérapeutique adaptée, de bénéficier le plus rapidement possible de médicaments présumés innovants** avant même qu'ils disposent d'une autorisation de mise sur le marché. Dans ces situations, les données sont partielles mais permettent d'étayer une présomption d'efficacité lorsque le besoin médical est insuffisamment couvert, tout en garantissant la sécurité des patients.

- **Bon usage du médicament**

La commission participe à un juste usage du médicament via notamment les fiches « bon usage du médicament » (BUM) et les recommandations qu'elle présente dans ses avis.

Les fiches BUM sont des documents d'information élaborés par la HAS, à destination des professionnels de santé et/ou des patients, sur les bonnes règles d'utilisation et sur le risque de mésusage de médicaments remboursables.

Elles permettent de préciser et synthétiser les messages clés issus des évaluations des médicaments et de la stratégie thérapeutique recommandée en particulier dans les avis de la CT. Ces fiches étaient initialement réservées à des médicaments visant une large population. Plus récemment, des fiches BUM pour des médicaments concernant un nombre restreint de patients ont été élaborées. La fiche BUM doit permettre un accès à une information simple, claire et lisible pour un usage raisonné de spécialités remboursables.

La commission peut également définir des recommandations dans ses avis qui ont pour objectif une juste prescription (recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament : recommandation de restriction de qualification ou compétence des prescripteurs, statut médicament orphelin...).

### **Missions**

- Contribuer à la gestion dynamique du panier de soins remboursables. La CT rend un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale qui éclaire le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par l'Assurance maladie.
- Éclairer la décision de fixation du prix des médicaments en évaluant le progrès thérapeutique apporté en matière d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance par rapport aux thérapies déjà disponibles.
- Évaluer les demandes d'autorisation d'accès précoce en vue des décisions du Collège permettant à des patients en impasse thérapeutique, ou lorsqu'aucune option thérapeutique n'est satisfaisante par rapport au médicament candidat, de bénéficier rapidement de certains médicaments présumés innovants dans une indication thérapeutique précise.
- Contribuer au bon usage du médicament en publiant des informations scientifiques pertinentes et indépendantes sur les médicaments.

### [En savoir plus](#)

Consultez la [doctrine de la CT](#) pour l'évaluation en vue du remboursement et la [doctrine de la HAS pour les autorisations d'accès précoce aux médicaments](#).

## 1.2. Rigueur scientifique, transparence et indépendance

La commission de la transparence exerce son activité dans le respect des trois valeurs de la HAS : rigueur scientifique, transparence et indépendance.

La **rigueur scientifique** d'abord : les avis de la commission se fondent sur une analyse critique des données cliniques disponibles, complétée de l'avis d'experts externes et de contributions d'associations de patients et d'usagers.

La **transparence** est la deuxième valeur cardinale de la HAS. Sur la base de critères réglementaires, la doctrine de la commission est publique comme l'est la retranscription de ses débats. Après avoir fait l'objet d'une phase contradictoire avec les industriels, les avis sont publiés sur le site internet de la HAS en parallèle de leur transmission au ministère.

Troisième valeur et non des moindres : **l'indépendance**. Les médicaments sont examinés dans le cadre d'une politique stricte de prévention des conflits d'intérêts, confiée à la responsabilité du déontologue de la HAS. Tous les agents de la HAS qui instruisent les dossiers, tous les membres de la commission, ainsi que les experts externes, qui prennent part à l'évaluation d'un médicament ou d'une classe de médicaments sont ainsi indemnes de conflits d'intérêts, notamment avec les laboratoires qui les exploitent, depuis au moins trois ans.

## 2. Multiples activités dans l'intérêt des patients

### Zoom sur

#### Faits marquants 2022

L'année 2022 a été une fois encore une année dense et diversifiée, marquée notamment par :

- la consolidation de la mission liée aux autorisations d'accès précoce, impliquant la commission de la transparence (avis) et le Collège de la HAS (décision). Les délais d'instruction ont été inférieurs à ceux prévus par les textes ;
- 85 % (23/27) des médicaments innovants présentant une amélioration du service médical rendu au moins modérée (ASMR I à III) en 2022 étaient déjà accessibles via l'accès précoce ;
- un nombre de commissions aussi élevé qu'en 2021 pour absorber l'activité de guichet importante ;
- la tenue de 3 séminaires de la commission pour des mises à jour de la doctrine de droit commun. La publication de cette mise à jour a eu lieu début 2023 ;
- la tenue d'un séminaire de la commission pour une mise à jour de la doctrine HAS d'accès précoce publiée en mai 2022 ;
- des contributions des patients lors des évaluations toujours aussi nombreuses ;
- un délai d'instruction médian des demandes d'inscription, d'extension d'indication et d'accès précoce de 87 jours, conforme aux délais d'évaluation prévus par la directive transparence.

### 2.1. Grands chiffres clés de l'activité de guichet

La commission de la transparence s'est réunie à 34 reprises au cours de l'année 2022, dont 4 séances extraordinaires totalement dédiées aux demandes d'autorisation accès précoce. En moyenne, 17 dossiers sont étudiés par séance. À noter qu'une intercommission CT/CNEDiMTS (commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) s'est tenue le 8 juin 2022 en application de l'article R. 161-77, II du Code de la sécurité sociale. Cette intercommission a concerné l'évaluation de 4 médicaments diagnostiques.

#### Augmentation du nombre de dossiers déposés

**En 2022, 548 dossiers ont été déposés pour une évaluation par la CT afin d'accéder à une prise en charge : 122 dossiers dans le cadre de l'accès précoce et 426 dossiers dits de droit commun dont 256 dossiers de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables/d'extension de prise en charge.**

**Au total, le nombre de dossiers d'accès précoce ou de demande d'inscription ou extension de prise en charge déposés est en hausse de près de 10 % par rapport à 2021 (368 versus 342 dossiers déposés), dont plus d'un doublement des dépôts dans le cadre de l'accès précoce (55 dossiers déposés en 2021 sur 6 mois, soit une hausse de 10 % sur une année entière).**

Durant l'année 2022, parmi les 122 demandes d'accès précoce reçues, 40 concernaient des demandes d'accès précoce pré-AMM (33 %), 66 des demandes d'accès précoce post-AMM (54 %) et 16

des demandes de continuité de prise en charge (13 %). À noter, 24 dossiers déposés concernaient des demandes de renouvellement d'accès précoce.

Motif de la demande	Nombre de demandes déposées (n = 112)
Première demande d'accès précoce	80
<i>dont accès précoce post-AMM</i>	42
<i>dont accès précoce pré-AMM</i>	38
Renouvellements	24
Nouvelles données	2
Continuité d'accès précoce	16

### Répartition des demandes déposées

	2022	2021	2020	2019	2018
<b>Demande d'accès précoce (début : juillet 2021)</b>	122	45	NA	NA	<b>NA</b>
Dossiers de droit commun					
<i>Instruction en procédure complète (tous motifs)</i>	178	232	174	168	<b>165</b>
<b>Première inscription*</b>	191*	198*	253*	270	<b>305</b>
<b>Inscription dans une extension d'indication</b>	65	89	79	72	<b>68</b>
<b>Réévaluation du SMR ou de l'ASMR/saisine</b>	45	117**	51	47	<b>27</b>

\* Depuis août 2020, la HAS ne voit plus un certain nombre de dossiers : renouvellement, génériques et biosimilaires dès lors que le princeps est pris en charge...

\*\* Les importantes réévaluations de classe lancées en dermatologie et diabétologie expliquent en grande partie ce chiffre élevé.

### Augmentation des avis rendus

Au total, la commission de la transparence (CT) a rendu 450 avis en 2022, dont notamment 98 dans le cadre de l'accès précoce et 254 dans le cadre de demandes d'inscription sur la liste des médicaments remboursables/d'extension de prise en charge. L'activité relative aux demandes d'inscription/d'extension de prise en charge et d'accès précoce a ainsi augmenté de 36 % par rapport à 2021 (352 avis rendus en 2022 et 258 en 2021). **Cette augmentation s'explique principalement par la forte hausse d'activité dans l'évaluation des demandes d'accès précoce (+ 81 avis), tout en conservant une activité importante dans l'évaluation des dossiers en droit commun.**

Au total, 98 avis de la commission en vue d'une décision de la HAS sur une autorisation d'accès précoce ont été rendus en 2022. Parmi ces avis, 33 concernaient des avis sur les demandes d'accès précoce pré-AMM (dont 32 concernaient des premières demandes), 54 sur les demandes d'accès précoce post-AMM (dont 49 concernaient des premières demandes) et 11 sur les demandes de continuité d'accès précoce.

### Répartition des avis rendus

	2022	2021	2020	2019	2018
<b>Demande d'accès précoce (début : juillet 2021)</b>	98	17	NA	NA	<b>NA</b>
Dossiers de droit commun					
<b><i>Instruction en procédure complète (tous motifs)</i></b>	171*	227	191	157	<b>186</b>
<b>Première inscription</b>	188	158	264	250	<b>309</b>
<b>Inscription dans une extension d'indication</b>	66	83	70	68	<b>73</b>
<b>Réévaluation du SMR ou de l'ASMR/saisine</b>	45	84	49	20	<b>59</b>
<b>* L'arrivée de l'accès précoce sur une année entière impacte nettement de fait l'activité de droit commun.</b>					

### Des délais d'accès patient aux produits innovants raccourcis pour les patients grâce au dispositif d'accès précoce

Grâce à ce dispositif d'accès précoce, les délais d'accès aux médicaments par les patients sont raccourcis. 85 % des médicaments innovants et présentant une amélioration du service médical rendu au moins modérée (ASMR I à III) en 2022 étaient ainsi déjà accessibles via l'accès précoce.

Le dispositif d'autorisation d'accès précoce constitue bien un levier important pour accélérer l'accès aux traitements innovants dans des situations d'impasse thérapeutique et atteint ainsi la cible.

Parmi les 98 médicaments ayant fait l'objet d'une décision d'accès précoce en 2022, 67 ont également fait l'objet d'un avis de la commission dans le cadre du droit commun (donnée au 15 mars 2023). Lorsqu'une décision favorable à l'accès précoce avait été octroyée (n = 59), 77 % (46/59) des dossiers ont obtenu une ASMR II à IV, avec 44 % une ASMR II ou III (26/59).

### Des délais d'instruction conformes aux délais d'évaluation prévus par la directive transparence

L'indicateur « délai d'instruction » est devenu moins « stratégique » du fait des accès dérogatoires disponibles en France permettant l'accès aux patients en amont de l'inscription de droit commun même s'il continue à être suivi.

**Le délai d’instruction médian des demandes d’inscription, d’extension d’indication et d’accès précoce est de 87 jours en 2022. Ainsi, malgré une hausse de l’activité, les délais d’instruction restent stables par rapport à l’année 2021 (délai médian de 84 jours en 2021) et conformes aux délais d’évaluation prévus par la directive transparence.**

Le délai médian de traitement des demandes d’inscription et extension d’indication a été de 106,5 jours, en augmentation par rapport au délai médian de 2021 (91 jours), 89 jours pour les seules inscriptions.

Le délai médian de traitement des demandes d’accès précoce a été de 74 jours (85 jours pour les 33 demandes d’accès précoce pré-AMM et 70 jours pour les 54 demandes d’accès précoce post-AMM)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Délais réglementaires de la phase transitoire : entre 3 et 4 mois, selon les cas.

# CHIFFRES CLÉS

## ACCÈS AU REMBOURSEMENT

**254** avis rendus  
d'inscription  
et d'extension  
d'indication



Parmi les **66 nouveaux médicaments** ayant reçu un avis favorable au remboursement,

**un progrès thérapeutique a été identifié dans**

**34**

**situations cliniques**

amélioration du service médical rendu - ASMR

**1**

**ASMR importante**

**15**



**ASMR modérées**

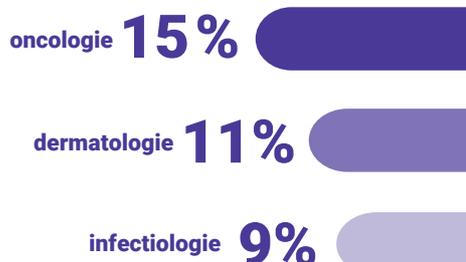
**18**



**ASMR mineures**

# CHIFFRES CLÉS

## AIRES THÉRAPEUTIQUES LES PLUS CONCERNÉES



autres **65%**

# 352

**avis rendus au total**

(dont 171 avis en procédure complète)

# 8

**rencontres précoces nationales avec des industriels**

# 107

**jours**

**délag médian de traitement des demandes d'inscription et extension d'indication**



# 11

**études de suivi en vie réelle demandées**

concernant 10 spécialités

# 82

**dossiers**

ayant reçu au moins

**1 contribution**

# 157

**dossiers ouverts à contributions**



# 122 demandes reçues

**66** post autorisations de mise sur le marché (AMM)

**40** pré-AMM

**16** continuités de prise en charge

# 98

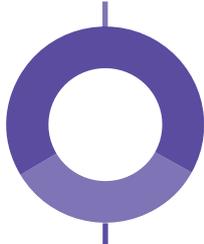
## décisions d'accès précoce rendues

**33** pré-AMM

**54** post-AMM

28 décisions favorables

44 décisions favorables



5 décisions défavorables



10 décisions défavorables

**11** continuités

**84** appels à contributions

Recours à

**65** expertises externes pour **56** dossiers

Contributions association patients reçues

pour **45** dossiers examinés

Auditions association patients

pour **10** dossiers examinés

Auditions partie prenante

pour **7** dossiers examinés

**74** jours

délai médian de traitement de ces demandes :

**85 jours** pour les **33** demandes d'accès précoce pré-AMM

**70 jours** pour les **54** demandes d'accès précoce post-AMM

**60**

**rendez-vous** en amont de dépôts d'autorisation d'accès précoce ont été réalisés en 2022, **2 demandes annulées ou refusées.**

	2021	2022
<b>Dossiers déposés (inscription (INS), extension d'indication (EXT), AAP)</b>		
INS/EIT	288	256
AAP	55	122
<b>Total</b>	<b>343</b>	<b>378</b>
<b>Avis rendus (inscription (INS), extension d'indication (EXT), AAP)</b>		
INS/EIT	241	254
Dont AP préalable	12	50*
Dont sans audition	195	217
AAP	17	98
<b>Total</b>	<b>258</b>	<b>352</b>
<b>Délai médian</b>		
CT	91 jours	106,5 jours
Dont AP préalable*	36 jours	137 jours
Dont sans audition	80 jours	95 jours
AP	36 jours	74 jours
<b>Total</b>	<b>84 jours</b>	<b>87 jours</b>
<b>Délai moyen</b>		
CT	99 jours	114 jours
Dont AP préalable*	41 jours	134 jours
Dont sans audition	88 jours	105 jours
AP	41 jours	68 jours
<b>Total</b>	<b>95 jours</b>	<b>101 jours</b>

\* Donnée recueillie au 1er mai 2023

## 2.2. Accès ou maintien au remboursement

Les entreprises qui souhaitent que leurs médicaments soient inscrits 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 commission évalue les demandes de remboursement de médicaments des entreprises pharmaceutiques et du ministère chargé de la Santé. Elle réalise également des réévaluations par auto-saisine 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 soins et services remboursables (réévaluations dites « choisies »).

### Les différentes procédures d'instruction de l'activité dite de « droit commun »

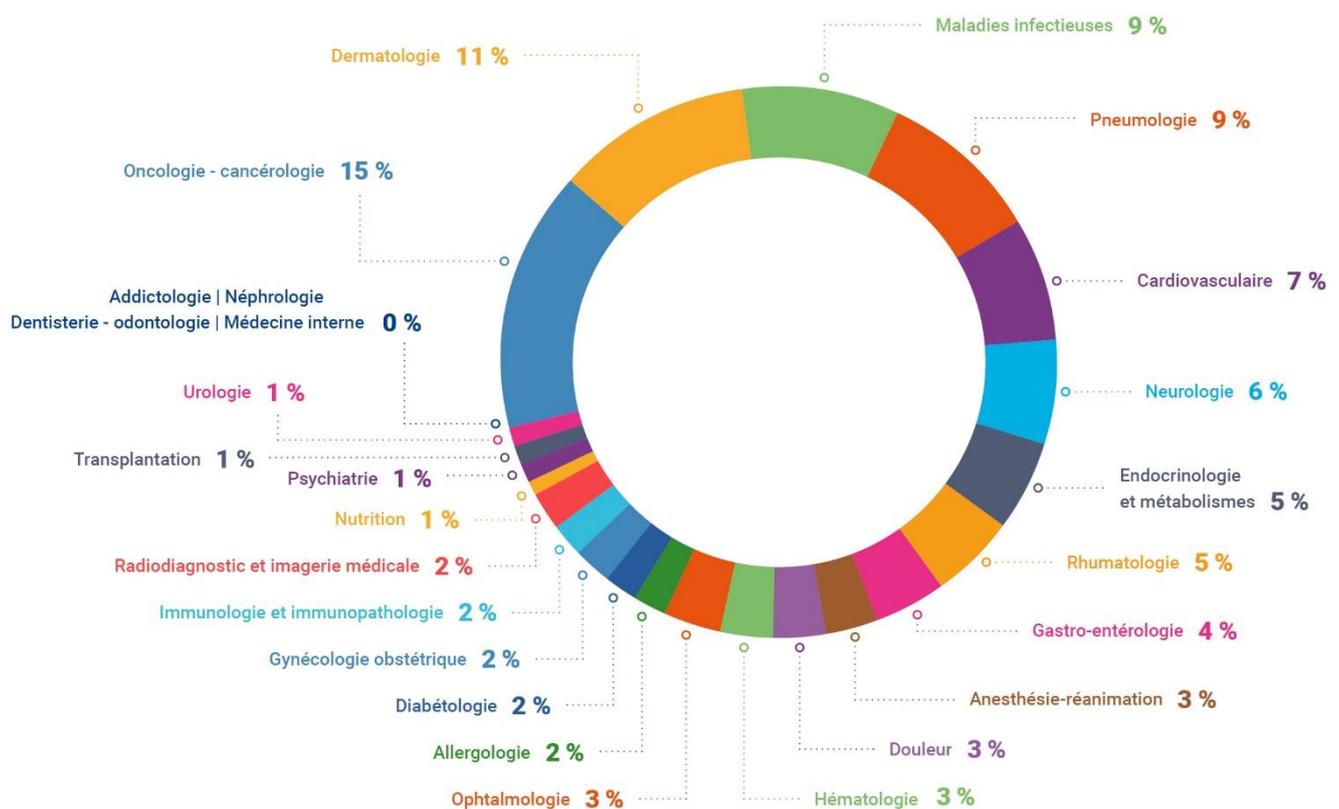
L'instruction en procédure simplifiée (PIS) concerne les dossiers pour lesquels tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis sont disponibles et qui ne posent pas de questions particulières, notamment dans les cas suivants :

- certaines réévaluations ou actualisations d'avis ;
- les demandes d'inscription d'un complément de gamme ;
- les hybrides et certains génériques ou biosimilaires ;
- les modifications de résumé des caractéristiques du produit (RCP).

L'instruction en procédure complète (PIC) concerne tous les autres cas, 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.

### Répartition des avis rendus dans le cadre du droit commun par domaine thérapeutique

Les avis de la commission de la transparence ont été rendus dans 26 domaines thérapeutiques différents, avec une dominante pour la cancérologie (15 %), la dermatologie (11 %), les maladies infectieuses (9 %) et la pneumologie (9 %).



Enfin, l'année a également été marquée par 4 SMR dont le maintien a été conditionné à une réévaluation rapide, conformément au plan d'action de la HAS pour les médicaments innovants et à la doctrine de la CT (WEGOVY [sémaglutide], GAVRETO [pralsétinib], LUMYKRAS [sotorasib], MINJUVI [tafasitamab]).

Durant l'année 2022, la CT a réévalué deux dossiers qui bénéficiaient d'un SMR conditionnel (l'association TAFINLAR-MEKINIST [dabrafénib-tramétinib] et IMCIVREE [setmélanotide]). La conditionnalité a été levée lors de cette réévaluation pour les deux dossiers avec un relèvement du niveau de l'ASMR pour l'un et un maintien des niveaux de SMR et d'ASMR pour l'autre.

### 2.2.1. Détails sur les inscriptions et extensions d'indication de droit commun

Les avis rendus ont concerné 188 demandes de première inscription et 66 demandes d'inscription dans une extension d'indication.

Le SMR d'un médicament peut être considéré comme insuffisant pour une prise en charge dans toutes ses indications. Dans ce cas, la commission de la transparence donne un avis défavorable à son inscription. Ce fut le cas en 2022 pour 8 médicaments (sur les 188 demandes d'inscription ayant fait l'objet d'un avis définitif). Pour 42 médicaments, un SMR insuffisant a été attribué uniquement dans une partie de l'indication.

Parmi les 66 avis rendus dans le cadre de l'examen d'une extension d'indication, le SMR a été considéré comme insuffisant dans l'ensemble de la population ciblée pour 6 médicaments, un avis défavorable à l'inscription au remboursement de cette nouvelle indication ayant été octroyé par la commission de la transparence. Pour 14 autres médicaments, un SMR insuffisant a été octroyé uniquement dans une partie de l'indication.

Les inscriptions et extensions d'indication ont été instruites en moyenne en 114,4 jours et en médiane en 106,5 jours depuis la validation du dossier déposé par l'industriel jusqu'à la remise de l'avis définitif au décideur. Ainsi, 41 % des demandes (105/254) ont été traitées en moins de 90 jours.

Le dispositif du pré-dépôt de dossier a été utilisé pour seulement 9 % (22/254) des demandes d'inscription et d'extension d'indication. Le délai d'instruction des inscriptions/extensions de prise en charge avec pré-dépôt a été plus court que celui du dépôt classique, avec une moyenne de 102 jours et une médiane de 95 jours.

#### Médicament s'étant vu reconnaître une ASMR II (importante) en 2022, dans tout ou partie de leurs indications (inscriptions et extensions)

Médicament	Indication
<b>KAFTRIO</b> élexacaftor, ivacaftor, tezacaftor (extension d'indication pédiatrique) (inscription d'un complément de gamme)	En association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR ( <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ).
<b>KALYDECO</b> ivacaftor (extension indication pédiatrique)	En association avec élexacaftor/ivacaftor/tezacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i> ).

Ces produits bénéficiaient déjà d'un accès précoce. Ce dispositif a permis un accès aux patients français 9 mois avant l'inscription dans le cadre du droit commun. Le Collège et la CT avaient toutefois regretté que le laboratoire n'ait pas déposé une demande d'accès précoce dans l'entièreté de l'indication.

#### Médicament s'étant vu reconnaître une ASMR III (modérée) en 2022, dans tout ou partie de leurs indications (inscriptions et extensions de prise en charge)

Médicament	Indication
<b>ASPAVELI</b> 1 080 mg Pegcetacoplan (inscription)	Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) chez les patients adultes anémiques après un traitement par inhibiteur de C5 pendant au moins 3 mois.
<b>DELTYBA</b> 25 mg ET 50 mg Délamanid (extension d'indication)	En association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons ayant un poids corporel supérieur ou égal à 10 kg, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.
<b>ENSPRYNG</b> 120 mg Satralizumab (inscription)	En monothérapie ou en association avec un traitement immunosuppresseur (TIS) dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont séropositifs pour les IgG anti-aquaporine-4 (AQP4 IgG).
<b>EVUSHELD</b> Tixagévimab/cilgavimab (inscription) (extension d'indication)	<p>Prophylaxie pré-exposition de la Covid-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations en vigueur ;</li> <li>• OU non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de Covid-19.</li> </ul> <p>Traitement de la Covid-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui ont un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.</p>
<b>IDEFIRIX</b> 11 mg Imlifidase (inscription)	Traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé. L'utilisation d'Idefirix doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.
<b>KEYTRUDA</b> Pembrolizumab (extension d'indication)	<p>En association à une chimiothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résécable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS = 10 et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique.</p> <p>En association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie.</p> <p>En association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1.</p> <p>En monothérapie, dans le traitement adjuvant des patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou de stade III, ayant eu une résection complète".</p> <p>En monothérapie, dans le traitement des patients [...] et adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique).</p>

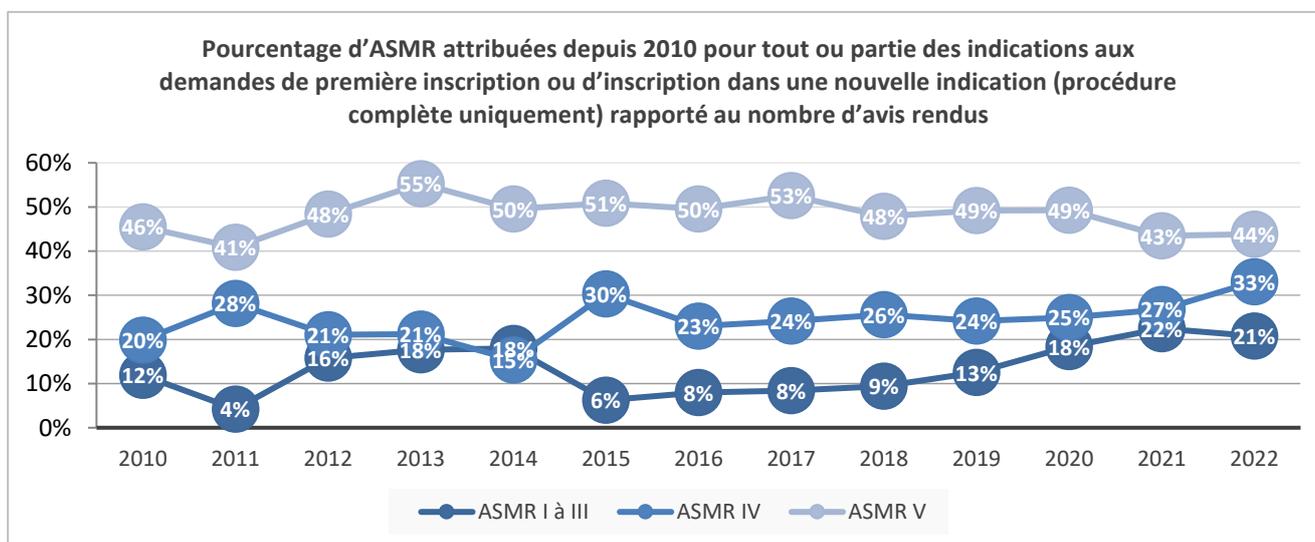
<b>KISPLYX</b> 4 mg – 10 mg Lenvatinib (inscription)	Traitement des adultes atteints d'un cancer rénal avancé uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires en association avec le pembrolizumab, en traitement de première ligne.
<b>LENVIMA</b> 4 mg – 10 mg Lenvatinib (extension d'indication)	En association avec le pembrolizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes de carcinome endométrial avancé ou récidivant présentant une progression de la maladie pendant ou à la suite du traitement ayant comporté une thérapie à base de platine quelle qu'en soit la ligne et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à la radiothérapie.
<b>OPDIVO</b> 10 mg/ml Nivolumab (extension d'indication)	<p>En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage avancé non résécable, récurrent ou métastatique dont les cellules tumorales expriment PD-L1 au seuil = 1 %.</p> <p>En association à une chimiothérapie combinée à base de fluoropyrimidine et de sels de platine, en première ligne de traitement, dans le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique, de la jonction œso-gastrique ou de l'œsophage avancé ou métastatique, HER-2 négatif, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (<i>Combined Positive Score</i> : CPS) = 5.</p>
<b>PAXLOVID</b> 150 – 100 mg Nirmatrelvir, ritonavir (inscription)	Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.
<b>QINLOCK</b> 50 mg Riprétinib (inscription)	Traitement des patients adultes atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) avancée, ayant reçu au préalable un traitement par au moins trois inhibiteurs de la tyrosine kinase, dont l'imatinib.
<b>ROACTEMRA</b> 20 mg/ml Tocilizumab (extension d'indication)	Traitement de la Covid-19 chez les patients adultes hospitalisés qui reçoivent des corticoïdes systémiques et qui nécessitent une oxygénothérapie ou une ventilation mécanique.
<b>RONAPREVE</b> Casirivimab, imdévimab (inscription)	<p>Traitement de la Covid-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la Covid-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie.</p> <p>Prévention de la Covid-19 chez les personnes âgées de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg répondant à un ou plusieurs des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• avoir été exposé ou à haut risque d'être exposé au SARS-CoV-2 ;</li> <li>• avoir une condition médicale rendant improbable une réponse à la protection vaccinale.</li> </ul>
<b>SUNLENCA</b> 300 mg – 464 mg Lénacavavir sodique (inscription)	En association avec un (d')autre(s) antirétroviral(aux), est indiqué pour le traitement des adultes ayant une infection à VIH1 multirésistante aux médicaments pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.
<b>TRODELVY</b> 200 mg Sacituzumab govitecan (inscription)	En monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein triple négatif (TNBC) non résécable ou métastatique ayant déjà reçu au moins deux traitements systémiques, dont au moins un pour une forme avancée de la maladie.
<b>UPLIZNA</b> 100 mg Inébilizumab (inscription)	En monothérapie dans le traitement des troubles du spectre de la neuromyéélite optique (TSNMO) chez les patients adultes qui sont séropositifs pour les immunoglobulines G antiaquaporine-4 (AQP4-IgG).

<b>VOXZOGO</b> 0,4 – 0,56 – 1,2 mg Vosoritide (inscription)	Traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d'achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié.
<b>XENPOZYME</b> 20 mg Olipudase alfa (inscription)	Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide ( <i>Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD</i> ) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
<b>XEVUDY</b> 500 mg Sotrovimab (inscription)	Traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19.

Depuis quelques années, on constate une augmentation significative de la reconnaissance d'une ASMR par rapport à l'existant, en particulier les ASMR I à III, dont le nombre est passé de 7 (6 %) à 27<sup>2</sup> (21 %) entre 2015 et 2022.

Parmi ces produits avec reconnaissance d'une ASMR I à III, 85 % (23/27) étaient disponibles aux patients avant leur évaluation en droit commun à l'aide du dispositif d'accès précoce.

### ASMR attribuées depuis 2010 pour tout ou partie des indications aux demandes de première inscription ou d'inscription dans une nouvelle indication (procédures complètes uniquement)



#### 2.2.2. Réévaluation (saisine et auto-saisine)

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 soins remboursables. Ceci peut avoir lieu dans différents contextes.

Ainsi, en 2022, 45 avis de réévaluation ont été rendus. L'origine des demandes est :

<sup>2</sup> La commission de la transparence a octroyé deux ASMR II à la spécialité KAFTRIO (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) : une dans le cadre de sa demande d'inscription d'un nouveau dosage et une autre dans le cadre de sa demande d'extension d'indication pour un dosage déjà évalué.

- 18 à l'initiative de l'entreprise du médicament ;
- 21 sur auto-saisine ;
- 6 à l'initiative des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale.

Au total, à l'issue d'une réévaluation sur le SMR et/ou l'ASMR, l'avis de la CT a été modifié dans 58 % des cas (26/45).

## Focus sur des réévaluations de classes thérapeutiques

### Réévaluation dans l'indication du psoriasis en plaques de l'adulte

En 2021, la commission a réévalué les quatre médicaments inclus dans l'étude post-inscription observationnelle PSOBIOTEQ 1, notamment sur la base des résultats intermédiaires de cette cohorte après trois ans de suivi, et a considéré que le SMR était devenu important dans l'ensemble de l'indication de l'AMM, incluant ainsi les formes modérées de psoriasis en plaques au périmètre de remboursement initialement restreint aux formes les plus sévères.

La CT a poursuivi en 2022 la réévaluation des autres traitements biologiques du psoriasis en plaques plus récents, en application de l'article R. 163-21 du Code de la sécurité sociale, et au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis la précédente évaluation de ces médicaments par la commission, dont les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ 2 après un an ou trois ans de suivi sur les cinq ans prévus par l'étude. Les conclusions de cette réévaluation de 8 spécialités ont été rendues en 2022, élargissant également le périmètre de remboursement à l'ensemble de l'indication de l'AMM.

Compte tenu de ces modifications, la commission a souhaité réévaluer également les médicaments biologiques du psoriasis en plaques de l'enfant et de l'adolescent (4 médicaments concernés). Cette réévaluation est programmée pour début 2023.

### Réévaluation des médicaments à base d'isotrétinoïne par voie orale dans le traitement de l'acné sévère

L'isotrétinoïne par voie orale est réservée au traitement de l'acné sévère, compte tenu des risques tératogènes et de troubles neuropsychiatriques qui lui sont associés, et sa prescription est encadrée par un plan de prévention des grossesses comportant de multiples mesures visant à éviter l'exposition en cas de grossesse.

Lors de l'évaluation d'un médicament à base d'isotrétinoïne en 2015 à l'occasion de son renouvellement d'inscription quinquennal, la commission avait noté le non-respect des mesures visant à éviter ces grossesses sous isotrétinoïne et souhaité réévaluer l'ensemble des spécialités à base d'isotrétinoïne. En parallèle, une évaluation des risques tératogènes et de troubles neuropsychiatriques a été menée par l'Agence européenne du médicament (EMA). Sur la base des conclusions de l'EMA, ainsi que des résultats d'une enquête effectuée par l'Assurance maladie (EPI-PHARE) sur les grossesses exposées à l'isotrétinoïne et leur issue et des enquêtes de pharmacovigilance, la commission a pu réévaluer en 2022 les 4 médicaments à base d'isotrétinoïne orale disponibles en France.

À l'issue de cette réévaluation, la commission a maintenu un avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM (SMR important), toutefois, des améliorations sont attendues en ce qui concerne la diminution des grossesses exposées à l'isotrétinoïne avec les nouvelles mesures renforçant le plan de prévention des grossesses, notamment en ce qui concerne la contraception des femmes en âge de procréer. L'évaluation européenne va se poursuivre, avec deux études de tolérance post-AMM

visant à évaluer les mesures de minimisation des risques mises en place, de même que l'étude française EPI-PHARE.

### 2.2.3. Phases contradictoires et recours

#### Phases contradictoires

L'entreprise pharmaceutique dispose d'un délai de 10 jours à compter de la date de réception du projet d'avis pour formuler d'éventuelles observations ou demander à être entendue par la commission afin d'exposer ses arguments au sujet des principaux points de désaccord avec l'appréciation de la commission.

Ces points portent le plus souvent sur le SMR, l'ASMR, les comparateurs cliniquement pertinents, la place dans la stratégie thérapeutique, la reconnaissance d'un intérêt pour la santé publique et l'estimation de la population cible. L'entreprise du médicament peut se faire accompagner d'experts de son choix, qui ne sont pas soumis à la charte de déontologie de la HAS (gestion des liens d'intérêts), contrairement aux experts externes choisis par la commission de la transparence. À l'issue de l'audition, la CT délibère à nouveau, tenant compte des arguments et éclairages présentés par l'entreprise du médicament, puis vote. Son avis devient alors définitif.

Depuis 2019, la commission de la transparence a fait le choix de réorganiser des séances de la commission en séances dédiées spécifiquement aux examens ou aux auditions pour donner suite au décret du 4 juin 2018 qui fixe un délai de 45 jours pour entendre un laboratoire qui en fait la demande. Tous ces éléments sont publics et disponibles sur le site internet de la HAS.

Dans le cadre des avis rendus en 2022, la CT a accordé 49 auditions.

Il s'agissait de demandes de modification des conclusions de l'avis dans le cadre d'une primo-inscription (23 cas ; 47 %) ou dans le cadre de l'inscription dans une extension d'indication (14 cas ; 29 %) ou dans le cadre d'une réévaluation (12 cas ; 24 %).

En 2022, les délais d'instruction ont été plus courts pour les dossiers n'ayant pas fait l'objet d'une audition par la CT en comparaison à ceux avec une audition, notamment pour les inscriptions et extensions d'indication avec un délai médian de 95 jours *versus* 164 jours.

Au total, l'audition a entraîné une modification des conclusions de la CT dans 22 % des cas (11/49 auditions).

#### Recours

Lorsque les ministres envisagent de radier un médicament ou que l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) envisage de modifier un taux de prise en charge, l'entreprise concernée peut désormais présenter uniquement des observations écrites (décret n° 2020-1090 du 25 août 2020). La commission se prononce alors sur le bien-fondé de la radiation ou du changement du taux de participation de l'assuré.

En 2022, ce droit n'a pas été exercé par une entreprise du médicament.

### 2.2.4. Détails sur l'accès précoce

Quatre-vingt-dix-huit décisions d'accès précoce ont été rendues en 2022 par la HAS : 33 concernaient des demandes pré-AMM, 54 des demandes post-AMM et 11 des continuités de prise en charge.

### 2.2.4.1. Accès précoce pré-AMM

Trente-trois décisions d'accès précoce pré-AMM ont été rendues durant l'année 2022, dont 32 décisions concernant des premières demandes. Les aires thérapeutiques les plus concernées étaient l'oncologie (14/33 soit 42 %), les maladies infectieuses (5/33 soit 15 %) et l'endocrinologie/métabolisme (3/33 soit 9 %).

Dans le cadre d'une première demande d'accès précoce pré-AMM, 27 décisions favorables (82 %) et 5 décisions défavorables ont été octroyées par le Collège de la HAS.

Pour rappel, pour ces demandes d'accès précoce pré-AMM, le silence gardé par la Haute Autorité de santé vaut décision d'acceptation en cas d'avis ANSM favorable, ou vaut décision défavorable en cas d'avis ANSM défavorable. Durant l'année 2022, ce cas ne s'est pas présenté.

Tableau1. Médicaments avec décision défavorable d'accès précoce pré-AMM en 2022 (premières demandes)

Médicament	Critère(s) non retenu(s)
<b>CICLOGRAFT collyre</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>DUPIXENT</b>	Maladie rare, grave et invalidante Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>RIZVERTI-NT-300</b>	L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée.
<b>XAV-19</b>	L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée.
<b>TEZEPELUMAB</b>	L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée.

Le délai médian d'instruction des 33 demandes d'accès précoce pré-AMM a été de 85 jours (min – max : 14 – 119 jours<sup>3</sup>).

Pour les 32 premières demandes d'accès précoce pré-AMM, le délai médian d'instruction était de 86 jours (min – max : 14 – 119 jours).

### 2.2.4.2. Accès précoce post-AMM

Cinquante-quatre décisions d'accès précoce post-AMM ont été rendues durant l'année 2022, dont 49 décisions concernant des premières demandes. Les aires thérapeutiques les plus concernées étaient l'oncologie (24/54 soit 44 %), l'endocrinologie et métabolisme (7/54 soit 13 %), l'hématologie et les maladies infectieuses (4/54 soit 7 % chacun).

Dans le cadre d'une première demande d'accès précoce post-AMM, 39 décisions favorables et 10 décisions défavorables ont été octroyées par le Collège de la HAS. Il est à noter que 25 des 49 décisions

<sup>3</sup> Délais réglementaires de la phase transitoire : entre 2 et 4 mois, selon les cas.

concernant des premières demandes d'accès précoce post-AMM faisaient l'objet d'un accès compassionnel préalable.

Les 5 décisions relatives aux demandes de renouvellement d'accès précoce ont toutes été favorables.

Tableau2. Médicaments avec décision défavorable d'accès précoce post-AMM en 2022 (premières demandes)

Médicament	Critère(s) non retenu(s)
<b>BRUKINSA</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>GAVRETO</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée
<b>RETSEVMO</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée
<b>BIMZELX</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>TABRECTA</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>VERZENIOS</b>	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>SPHEROX</b>	Présomption d'innovation
<b>FILSUVEZ</b>	La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>TECENTRIQ</b>	La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
<b>TEZSPIRE</b>	La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation

Le délai médian d'instruction des 54 demandes d'accès précoce post-AMM a été de 70 jours (min – max : 7 – 105 jours). En cas d'accès compassionnel préalable (25/54), le délai médian a été de 70 jours.

Pour les 49 premières demandes d'accès précoce post-AMM, le délai médian d'instruction était de 71 jours (min – max : 7 – 105 jours).

Pour rappel, pour ces demandes d'accès précoce post-AMM, le silence gardé par la Haute Autorité de santé vaut décision d'acceptation. Durant l'année 2022, ce cas ne s'est pas présenté.

### 2.2.4.3. Continuité d'accès précoce

Onze continuités d'accès précoce ont été octroyées durant l'année 2022. L'aire thérapeutique la plus concernée était l'oncologie (6/11 soit 55 %).

Aucune décision défavorable à la continuité d'accès précoce n'a été émise durant l'année 2022.

#### Zoom sur

##### Méthodes de priorisation des dossiers de la HAS

La commission rend plus de 400 avis chaque année, dont environ 200 relatifs à de nouveaux médicaments ou de nouvelles indications de médicaments.

Pour faire face à ces nombreuses demandes, la HAS a mis en place des méthodes de priorisation des dossiers. Cette priorisation est centrée sur le besoin médical des patients, avec une volonté assumée d'évaluer plus rapidement les demandes d'accès précoce (qui ciblent les maladies rares, graves ou invalidantes en impasse thérapeutique), les médicaments présumés innovants, les médicaments pris en charge dans le cadre de l'accès précoce, les nouveaux médicaments en pédiatrie, en infectiologie (notamment les urgences Covid), en oncologie et dans les maladies rares ou les réévaluations pour problématique de tolérance.

### 2.2.5. Médicaments de la Covid-19

Après avoir autorisé en janvier 2022 l'accès précoce au XEVUDY (sotrovimab) dans le traitement curatif de la Covid-19, la HAS a apporté en mai 2022 une précision sur le cadre de son utilisation. En effet, l'activité neutralisante de cet anticorps monoclonal semble fortement diminuée sur le sous-variant BA.2. La HAS a ainsi maintenu son autorisation d'accès précoce, mais seulement pour les patients atteints par une souche sensible autre que celle du variant Omicron.

La HAS a, par ailleurs, refusé en janvier l'accès précoce au XAV-19 dans le traitement des atteintes pulmonaires modérées dues à la Covid-19, chez des patients adultes hospitalisés, car son rapport bénéfices/risques n'a pas été validé par l'ANSM. Elle a ensuite autorisé l'accès précoce à EVUSHELD, association d'anticorps monoclonaux utilisée en traitement préventif destiné aux patients faiblement ou non répondeurs à la vaccination et à risque de forme grave de la maladie : il s'agit du seul traitement préventif efficace contre le variant Omicron.

En 2022, quatre médicaments ont vu leur évaluation progresser vers un avis favorable de remboursement de droit commun : RONAPREVE, indiqué en prévention, PAXLOVID, ROACTEMRA et DEXAMETHASONE KALCEKS dans le cas de traitement curatif de patients infectés par le SARS-CoV-2.

La HAS rappelle que les traitements médicamenteux contre la Covid-19 ne sont pas destinés à être utilisés en substitut à la vaccination.

## 2.3. Mise à jour de la doctrine de la commission de la transparence

La commission de la transparence de la HAS fait évoluer sa doctrine dans le cadre du droit commun sur différents points.

### – **Dégradations du niveau de preuve mesurées et encadrées dans certains cas et sous certaines conditions**

Le développement des nouveaux médicaments est parfois très rapide, avec des études non exclusivement comparatives (maladies rares et oncologie par exemple) et des autorisations de mise sur le marché (AMM) parfois conditionnelles.

La nouvelle approche proposée, recherchant l'équilibre entre développement clinique accéléré et maîtrise du niveau d'incertitudes au bénéfice des patients, fait l'objet d'un article publié dans le *British Medical Journal Evidence-Based Medicine* le 16 février 2023.

Si le *gold standard* reste l'essai contrôlé randomisé (design le plus sûr pour les patients), la commission accepte désormais, sous certaines conditions justifiées, de dégrader le niveau de preuve exigé pour le remboursement des produits de santé, en valorisant des comparaisons indirectes sous réserve de leur qualité méthodologique. Les résultats d'une étude sans bras comparateur peuvent ainsi désormais être acceptés, sous 3 conditions essentielles :

- impossibilité dûment justifiée d'évaluer le nouveau médicament dans un essai comparatif ;
- choix du comparateur externe décidé en amont durant la rédaction du protocole de l'étude fournie et non pas adapté et déterminé au vu des résultats de l'essai monobras ;
- réalisation d'un appariement rigoureux.

La nouvelle doctrine s'ouvre ainsi aux données de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique ou encore à celles issues de groupe contrôle, à condition qu'elles soient expliquées et justifiées en amont par l'industriel.

### – **Incertitudes : des nuances dans l'ASMR pour mieux éclairer le décideur public**

Dès lors qu'il s'agit de recommander le remboursement d'un nouveau traitement, la commission continuera à exiger une méthodologie rigoureuse pour que ses avis puissent toujours être qualifiés de scientifiques, indiquant le cas échéant quand elle estimera que les données ne sont pas suffisantes pour donner un éclairage complet. Dans cette optique, la nouvelle doctrine reconnaît que les ASMR V peuvent correspondre à plusieurs types de situations, notamment celles où l'absence de valeur ajoutée est avérée et celles où un plan de développement, avec un calendrier donné à l'industriel, pourrait permettre de lever l'incertitude. Cette précision et cette finesse supplémentaires dans la doctrine permettront d'éclairer les négociations tarifaires.

### – **Antibiotiques dits « de derniers recours »**

La participation à différentes actions menées dans le cadre du Plan national antibiorésistance, en particulier sur le groupe de travail (MESURE 9) – Valoriser et préserver les produits contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, a permis la réalisation d'une analyse de l'évaluation médico-scientifique des nouveaux antibiotiques systémiques examinés par la CT (2016-2020).

Ces travaux ont abouti à l'ajout dans la doctrine des déterminants de la valorisation des antibiotiques dits « de derniers recours » et les attentes de la CT ont également été précisées.

Dans la lignée du Plan national antibiorésistance, la commission souhaite valoriser ces produits luttant contre les bactéries multirésistantes et encourager leur développement.

#### – Focus sur la pédiatrie

La doctrine est également enrichie par un focus sur les spécificités liées aux traitements pédiatriques dans le but de promouvoir davantage leur développement. En effet, les prescriptions en pédiatrie se font encore trop souvent dans le cadre d'un usage hors AMM de médicaments étudiés uniquement chez l'adulte ou des médicaments avec une AMM pédiatrique mais de formulation inadaptée à certaines tranches d'âge.

## 2.4. Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation

Dans ses évaluations dans le cadre du droit commun, la CT peut 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.

Dans ce cas, et conformément à l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, la CT peut indiquer les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du SMR ou de l'ASMR par le médicament.

Elles devront être présentées par le demandeur au plus tard à une date fixée par la commission. Ces données complémentaires sont collectées dans des études appelées « post-inscription » (EPI).

La responsabilité de mettre en place les moyens pour réaliser ces études post-inscription revient aux entreprises qui exploitent les médicaments pour lesquels ces demandes sont formulées. La HAS s'assure toutefois 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.

En 2021, afin de clarifier les modalités pratiques de ces études post-inscription, la HAS a publié une notice de dépôt de leurs protocoles accompagnant un guide méthodologique plus général sur les études en vie réelle.

Enfin, les conditions de réalisation de ces études peuvent être reprises dans les accords-cadres signés par le comité économique des produits de santé (CEPS) avec les entreprises du médicament (LEEM).

En cas de non-réalisation ou de retard dans la réalisation de ces études, des sanctions peuvent être prises.

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.

Avec l'entrée en vigueur de la réforme de l'accès précoce, il est attendu que cette situation évolue. En effet, l'autorisation d'accès précoce est subordonnée au respect, par le laboratoire, d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données (PUT-RD) défini par la HAS, en lien avec l'ANSM le cas échéant. Ce PUT-RD permet de recueillir des données observationnelles/en vie réelle chez les patients bénéficiant d'un médicament en autorisation d'accès précoce. Bien que ces données n'aient pas vocation à remplacer les essais cliniques, elles peuvent contribuer à l'évaluation du médicament

par la HAS pour le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce et, à terme, pour l'évaluation en vue du remboursement.

### Zoom sur 2022

- 11 études de suivi en vie réelle demandées, concernant 10 médicaments. Ces demandes visaient notamment à documenter l'usage et l'efficacité des traitements en pratique courante.
- 66 PUT-RD validés, parmi lesquels 32 prévoyaient le recueil de données d'efficacité, notamment via un auto-questionnaire de qualité de vie ou de handicap (PROM, *Patient Reported Outcome Measures*) dans 23 PUT-RD. Un total de 37 rapports de synthèse a été reçu, pour 27 spécialités.
- 2 médicaments ont été réévalués en intégrant les résultats d'EPI. Ces études ont permis de lever certaines incertitudes identifiées lors d'évaluations précédentes.

11 protocoles d'EPI ont été analysés et validés par le service évaluation des médicaments, avec l'appui de la cellule de coordination dédiée aux données en vie réelle.

## 2.5. Évaluation européenne et consortium EUnetHTA 21

Dans le cadre du nouveau Règlement européen sur l'évaluation des technologies de santé (HTA, *Health Technology Assessment*), la HAS a activement participé au lancement du groupe de coordination qui s'est réuni pour la première fois à Bruxelles en juin 2022.

Par ailleurs, la HAS et 12 autres agences nationales réunies au sein du consortium EUnetHTA21 (*European network of HTA 21*) ont remporté, fin 2021, un appel d'offres lancé par la Commission européenne visant à préparer l'entrée en application de ce règlement. Le service évaluation des médicaments (SEM), en collaboration avec d'autres services de la DEAI (direction de l'évaluation et de l'accès à l'innovation), a ainsi participé au développement des guides méthodologiques et procédures concernant notamment l'évaluation commune des médicaments. Ces guides et procédures sont désormais disponibles en ligne et constitueront une base de travail pour le groupe de coordination (<https://www.eunetha.eu/jointhtawork/>).

## 2.6. Rencontres précoces

### Rendez-vous précoces

Dans le cadre de son plan d'action pour les médicaments innovants, la HAS a procédé en 2020 à la refonte de son guide sur les rencontres précoces nationales. Ce document a été conçu pour une meilleure prévisibilité et une plus grande rapidité dans les réponses apportées aux industriels par la HAS.

L'actualisation de ce guide a notamment permis d'introduire plusieurs nouveautés :

- en plus de la procédure standard, une procédure accélérée permet désormais l'obtention de réponses écrites de la HAS en 75 jours (à compter du dépôt du dossier) ;
- la perspective des patients peut être intégrée dans les positions de la HAS ;

- la prévisibilité concernant le déroulé de la procédure est améliorée, avec une organisation selon un calendrier fixe mis en ligne ;
- une notice pour la constitution du dossier (*briefing document*) permet de clarifier les attentes de la HAS, notamment concernant les données en vie réelle et les résultats rapportés par les patients (PROM).

En 2022, 26 rendez-vous précoces nationaux ont été sollicités. Sur ces 26 dossiers, 10 d’entre eux ont été considérés comme éligibles sur la base des critères fixés par la loi. Seulement 8 d’entre eux ont abouti à des recommandations finales (2 dossiers ont été annulés en cours de procédure).

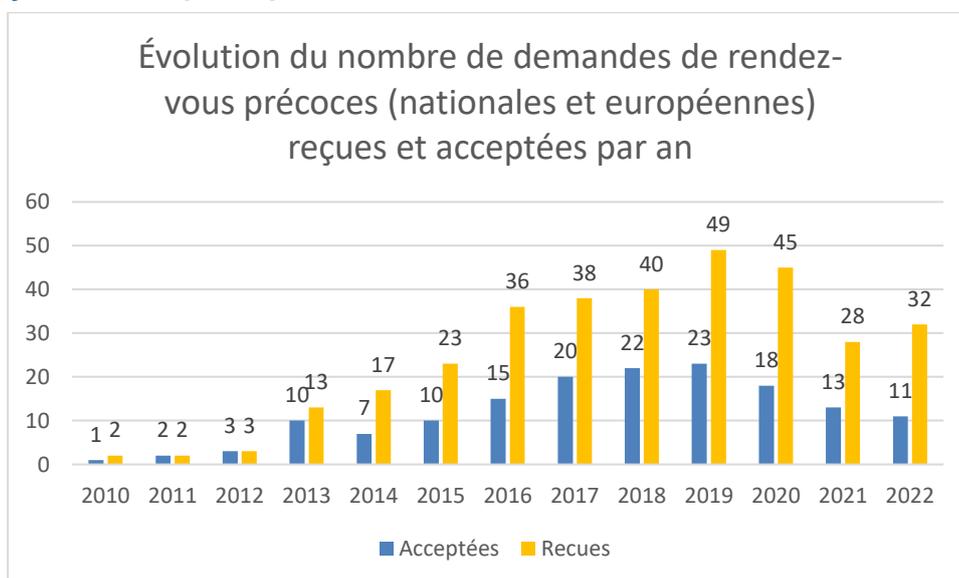
Ces 8 dossiers ont été traités dans le cadre d’une procédure accélérée et 7 d’entre eux ont fait l’objet d’un entretien patient.

Concernant les rencontres précoces internationales, 3 demandes ont été acceptées sur les 6 reçues.

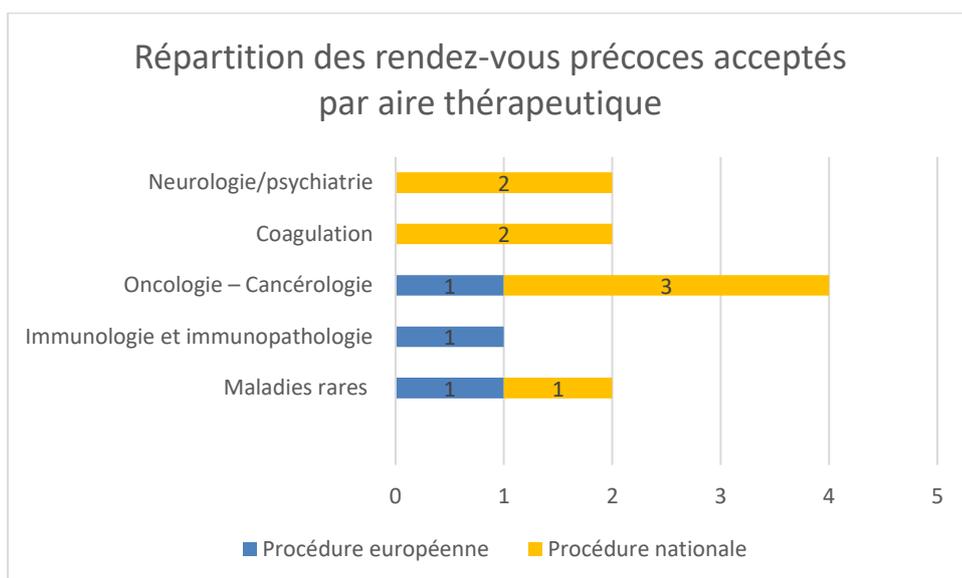
Ces rencontres précoces ont été réalisées en collaboration avec d’autres agences HTA, membres du consortium EUnetHTA21, et en parallèle avec l’EMA. Le service a été impliqué en tant que participant dans ces 3 demandes.

Des entretiens patients ont été conduits lors de chacune de ces rencontres précoces.

### Évolution du nombre de demandes de rendez-vous précoces (nationales et européennes) reçues et acceptées par an



### Répartition des rendez-vous précoces acceptés par aire thérapeutique



## 2.7. Expertise externe et contribution des associations de patients et d’usagers

### Expertise externe

Lorsque le dossier nécessite une expertise particulière<sup>4</sup>, la commission de la transparence fait appel à une expertise externe.

Les experts extérieurs sollicités font état de leur analyse et répondent aux questions de la commission.

Les experts extérieurs reçoivent le dossier déposé par le laboratoire ainsi qu’une trame (sous forme de questionnaire) pour la rédaction du rapport d’expertise qui sera présenté devant les membres de la CT. Par ailleurs, en 2022 un support de présentation PowerPoint à destination des experts (internes et externes) a été élaboré pour harmoniser et améliorer les présentations des rapports d’expertise.

Dans le cadre du droit commun, près de 70 % des dossiers examinés en 2022 selon la procédure d’instruction complète ont bénéficié de la présence d’un ou de plusieurs experts extérieurs (140 experts recrutés pour 130 dossiers examinés).

Dans le cadre des accès précoces, 56 demandes examinées en 2022 ont bénéficié de la présence d’un ou de plusieurs experts extérieurs (65 expertises au total).

### Contribution des associations de patients et d’usagers

Les associations de patients ou d’usagers sollicitées via le site internet de la HAS peuvent soumettre une contribution en répondant à un questionnaire adapté à chacune de ces deux missions ou encore être auditionnées à la demande de la HAS dans le cadre de l’accès précoce. Leurs contributions sont transmises à tous les membres de la CT, présentées par un des membres de la CT représentant les patients/usagers, puis discutées en séance et rendues publiques sur le site de la HAS.

<sup>4</sup> Ces expertises concernent notamment les maladies rares, maladies ou évolutions naturelles 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.

En 2022, le nombre de contributions est resté stable par rapport à 2021 dans le cadre du droit commun (110 *versus* 107). Cette année, la commission a auditionné des associations de patients dans le cadre de la réévaluation des gliflozines dans le diabète de type 2.

Dans le cadre de l'accès précoce, 57 contributions d'association de patients ont été reçues pour 45 dossiers, une audition d'association de patients a été organisée pour 10 dossiers (dont 3 dossiers liés à la Covid) et une audition de partie prenante pour 7 dossiers (dont 6 dossiers liés à la Covid).

## 2.8. Information des professionnels

### 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 remboursement par les entreprises et, pour les médicaments déjà remboursables, 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.

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

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

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.

171 synthèses d'avis ont été réalisées en 2022.

### Fiches de bon usage du médicament

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

Ces documents précisent et synthétisent les messages clés issus des évaluations des médicaments et de la stratégie thérapeutique sur les bonnes règles d'utilisation. Leur élaboration associe largement les professionnels de santé selon des modalités permettant de garantir leur légitimité.

Deux fiches BUM ont été publiées en 2022 :

- fiche BUM inhibiteurs de la pompe à protons ([Haute Autorité de santé – Fiche bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons \(IPP\) \(has-sante.fr\)](#))
- fiche BUM antiémétiques ([Haute Autorité de santé – Fiche BUM – Médicaments antiémétiques dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements \(has-sante.fr\)](#))

Ces deux fiches concernent des médicaments très utilisés (un Français sur 4 a consommé un IPP dans l'année). Ces documents ont pour vocation à être utiles aux professionnels de santé, pharmaciens et médecins, mais aussi au grand public.

On note qu'une fiche concernant les IPP a été réalisée après avoir collaboré avec l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) du Québec qui a engagé des mesures pour

limiter le mésusage de cette classe de médicaments. La fiche a été construite en collaboration étroite avec la CNAM.

Une fiche concernant les médicaments de l'ostéoporose, élaborée en 2022, a été publiée en janvier 2023. Il est prévu en 2023 de réaliser un document concernant les produits biologiques indiqués dans le traitement de l'asthme sévère.

### **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, la HAS établit une fiche d'information thérapeutique 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 41 fiches d'information thérapeutique réalisées en 2022 sont une aide au prescripteur afin qu'il puisse effectuer ces prescriptions de manière adaptée.

Ces fiches sont publiées au *Journal officiel*.

# Abréviations et acronymes

---

ASMR	Amélioration du service médical rendu
CT	Commission de la HAS
EPI	Étude post-inscription
EU-netHTA 21	<i>EUropean network of HTA 21</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
SMR	Service médical rendu



---

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

---

