

**NOTE DE
CADRAGE**

Définition des conditions méthodologiques requises pour la prise d'un pari lors d'une demande d'accès précoce pré-AMM ou post-AMM conditionnelle, et sa levée

Validée par le Collège le 20 juin 2024

Date de la saisine : NA

Demandeur : Autosaisine HAS

Service(s) : Service Évaluation des Médicaments - DEAI

Personne(s) chargée(s) du projet : Angéline Faucher, Claire Montlahuc, Patrick Semenzato, Alice Desbiolles, Charlotte Masia

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

Autosaisine HAS

1.2. Contexte

Le bilan des procédures accélérées aux Etats-Unis, qui s'appuie sur plus de 30 ans d'expérience de la FDA, a montré que les études confirmatoires requises par la FDA ne sont disponibles que plusieurs années après leur mise sur le marché¹ et ont des résultats dont la pertinence clinique est questionable². Au total, les médicaments concernés ont un rapport bénéfice/risque restant à établir. Fort de ce constat, le Congrès américain s'est saisi de ce bilan et a mandaté le directeur de la FDA pour revoir et réformer les attentes de l'agence. Ainsi, début 2023, la FDA a commencé à publier une actualisation de ses recommandations (guidances) notamment celles concernant les attentes de la FDA en matière de données cliniques pouvant justifier l'autorisation de procédure accélérée des médicaments en oncologie, lesquels représentent actuellement une grande part des demandes.

¹ Deshmukh AD, Kesselheim AS, Rome BN. Timing of Confirmatory Trials for Drugs Granted Accelerated Approval Based on Surrogate Measures From 2012 to 2021. JAMA Health Forum. 2023;4(3):e230217. doi:10.1001/jamahealthforum.2023.0217

² Gyawali B, Rome BN, Kesselheim AS. Regulatory and clinical consequences of negative confirmatory trials of accelerated approval cancer drugs: retrospective observational study. BMJ 2021;374:n1959. doi: 10.1136/bmj.n1959.

La HAS a souhaité s'autosaisir afin qu'une réflexion sur la doctrine d'évaluation concernant les autorisations d'accès précoce en France soit conduite pour apprécier l'incertitude, sur le bénéfice clinique du médicament, entourant la demande. À ce titre, la prise en compte du « plan de développement clinique adapté » au moment de l'évaluation de l'autorisation d'accès précoce (prise du pari) revêt un intérêt particulier pour l'aide à une décision favorable à un accès précoce pour un médicament dont le bénéfice clinique est très incertain, et restant à établir. Ce travail s'inscrit également dans le cadre de la saisine de la HAS en 2021 par le ministère des Solidarités et de la Santé pour apporter des repères méthodologiques pour les études non randomisées.

1.3. Enjeux

La mise à disposition accélérée et précoce de traitements présumés innovants est justifiée par la nécessité d'accélérer la mise à disposition aux patients de nouveaux médicaments pour le traitement de pathologies graves en cas de besoin thérapeutique non ou très mal couvert.

La prise de risque, notamment en termes d'effets indésirables et d'impact sur la qualité de vie, pour un médicament présumé innovant, peut être contestable si les incertitudes sur son bénéfice clinique réel ne sont pas levées faute de données confirmatoires l'établissant dans un délai raisonnable.

Les enjeux sont multiples pour les patients qui participent à ce pari : être bien informés des risques et bénéfices potentiels, limiter la durée de la prise de risque pour pouvoir générer les données confirmatoires rapidement, et s'assurer que leur participation contribue à améliorer la qualité des soins à terme.

Ainsi, la HAS se doit de créer des conditions permettant de repérer les médicaments réellement innovants, c'est-à-dire qui démontreront leur intérêt par rapport aux alternatives déjà disponibles, et dans le cas contraire de suspendre l'accès précoce de ceux dont le bénéfice clinique n'a pas été établi après un délai raisonnable.

A terme, la question du maintien du financement de médicaments dont la pertinence clinique n'est pas démontrée se pose aussi, pour des raisons éthiques incluant la bonne utilisation des ressources collectives et l'équité d'accès à des innovations ayant fait leurs preuves.

1.4. Cibles

Patients, industriels du médicament, pouvoir public.

1.5. Objectifs

Le travail proposé dans le cadre de ce groupe de travail vise à mieux encadrer le pari réalisé lors de l'examen de la demande d'accès précoce du médicament pour une demande d'accès précoce pré-autorisation de mise sur le marché (AP pré-AMM) ou post-AMM si AMM conditionnelle (notamment via une lecture critique du plan de développement clinique proposé par l'industriel), puis à mieux encadrer sa levée lors de la réévaluation du médicament (via l'analyse de la robustesse de la démonstration et de la pertinence clinique des résultats fournis).

Consciente de ces enjeux, la HAS souhaite mieux définir les données minimales requises du plan de développement clinique au moment du pari (octroi d'une AAP) et de sa levée afin de définir le caractère présumé innovant du médicament évalué (pari). La finalité est de permettre à la CT et au Collège de la HAS de disposer, dans un délai raisonnable, de données confirmatoires pour lever l'incertitude sur le bénéfice clinique (levée du pari).

La mission des experts méthodologiques est de définir, sur la base des données cliniques disponibles au moment de la prise de pari, les conditions méthodologiques requises concernant les données

confirmatoires attendues dans le cadre du plan de développement clinique qui permettront d'établir ou de réfuter le bénéfice clinique lors de la réévaluation (levée du pari/droit commun ou renouvellement d'AAP).

1.6. Délimitation du thème / questions à traiter

Dans la mesure où la présomption d'innovation s'apprécie au regard de trois conditions – changement substantiel pour le patient, plan de développement adapté et besoin non ou insuffisamment couvert – le GT s'attachera à mieux définir ce que constitue un plan de développement clinique adapté dans le cadre d'une demande d'AP pré-AMM (autorisation de mise sur le marché) ou d'AP post-AMM avec AMM conditionnelle. Pour déterminer si les données confirmatoires attendues dans le cadre du plan de développement clinique proposé par l'industriel (au moment du pari) ont un niveau de preuve approprié, c'est-à-dire susceptibles d'apprécier le bénéfice clinique (au moment de la levée du pari), il est proposé que leur analyse se fonde selon la structuration suivante afin d'aider à la prise de décision :

a) Quel schéma d'étude ?

En dehors des essais cliniques randomisés, y compris ceux réalisés selon le schéma du type « one trial approach » préconisé par la FDA (cf. guidance) : quels sont les autre(s) schéma(s) d'étude également approprié(s) ?

Le GT définira les conditions d'acceptabilité de schémas d'études alternatifs à l'essai contrôlé randomisé (ECR) :

- données comparatives par comparaisons indirectes : NMA (*Network Meta-Analysis*), MAIC (*Matched Adjusted Indirect Comparisons*), etc.
- données non comparatives : données observationnelles sans groupe contrôle.

b) Quelle pertinence des critères définis par le P.I.C.O ?

Dans le cadre de l'évaluation comparative des médicaments, l'approche par P.I.C.O (*Population – Intervention – Comparator – Outcome*) permet de structurer la réflexion :

- Patients (P) : la population évaluée est-elle celle pour laquelle le bénéfice clinique doit être établi ?
- Intervention (I) : notamment, la durée du traitement et les modalités de prises en charge sont-elles appropriées ?
- Choix du traitement dans le groupe contrôle (C) : les données confirmatoires sont-elles établies en comparaison avec au moins un comparateur cliniquement pertinent (médicamenteux ou non médicamenteux) ?
- Choix des critères de jugement (O) : les critères de jugement (non exploratoires du fait de la gestion du risque alpha global mise en place) sont-ils pertinents pour juger d'un bénéfice clinique ?
 - critères intermédiaires : interprétation selon démonstration que le critère de jugement est prédictif ou non du bénéfice clinique (démonstration de la validité ou non de la substitution ou 'surrogacy') ;
 - critères composites ;
 - qualité de vie.

c) Calendrier de réévaluation pour la levée du pari

Il s'agit d'engager une réflexion relative au « délai raisonnable » à partir de l'octroi de l'autorisation d'AP pour l'obtention de données confirmatoires. Il est à noter que l'article 76 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2024 (prise en charge post AP mais en amont d'une éventuelle inscription sur la liste en sus pour certains médicaments au regard de leur évaluation par la CT) introduit un mécanisme de prise en charge temporaire au bénéfice des médicaments réservés à l'usage hospitalier qui arrivent au terme de leur prise en charge au titre de l'accès précoce et qui ne peuvent être inscrits sur la liste en sus au regard de l'évaluation de droit commun de la CT.

Ce mécanisme vise les médicaments pour lesquels la CT « estime qu'un plan de développement de la spécialité, proposé par l'entreprise exploitante, est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation, atteste de l'existence de ce plan de développement et fixe le délai dans lequel les données doivent être fournies par l'entreprise exploitante ». Selon cet article : « Pour chaque indication considérée, il est mis fin à la prise en charge [...] Au-delà d'une durée fixée par décret, qui ne peut être supérieure à trois ans. »

2. Modalités de réalisation

- HAS
- Label
- Partenariat

2.1. Méthode de travail envisagée et actions en pratique pour la conduite du projet

Élaboration des recommandations méthodologiques

Un groupe de travail sera composé de chefs de projet du service évaluation des médicaments et de plusieurs experts, notamment biostatisticiens, pharmacologues et représentants des usagers. Le groupe de travail sera chargé d'élaborer et rédiger les conditions méthodologiques minimales requises pour la prise et la levée du pari lors d'une demande d'autorisation d'accès précoce.

Une base de données des accès précoces évalués pour la période juillet 2021-avril 2024 sera constituée pour illustrer les difficultés auxquelles la CT est confrontée.

Sur la base des propositions méthodologiques, la CT pourra proposer des évolutions de la doctrine des accès précoces pour préciser ses attentes en matière de plan de développement clinique en vue de la prise et la levée du pari.

Les évolutions envisagées de la doctrine seront présentées au Collège de la HAS.

2.2. Composition qualitative des groupes

Sans objet.

2.3. Productions prévues

- État des lieux des décisions d'AP pré-AMM et post-AMM conditionnelle visant à décrire les données cliniques disponibles au moment du pari pour la période 2022 – avril 2024 (mise en place d'une base de données des AP).
- Mise à jour de la **doctrine** de la HAS pour l'accès précoce des médicaments dans un premier temps, puis rédaction d'une annexe listant les conditions méthodologiques minimales requises pour juger de la nature confirmatoire des données cliniques annoncées dans le plan de développement du médicament évalué dans un second temps.
- Publication(s) faisant état des attentes de la HAS sur la méthodologie des données cliniques acceptables pour lever le pari des accès précoces.
- Autre livrable possible : autre(s) communication(s).

Ces travaux pourront être utilisés dans les procédures d'accompagnement des industriels dans le cadre existant le cas échéant (e.g rencontres précoces). Ils pourront également conduire à nourrir les réflexions s'agissant des évolutions réglementaires qui pourraient être envisagées dans un objectif d'optimisation du dispositif des accès précoces.

3. Calendrier prévisionnel des productions

- Passage en Commission de la transparence : T4 2024
- Présentation pour validation par le collège de la HAS : T1 2025

Partie réservée à l'usage interne

N°EVAMED : CT-EVAL 562.

