



CT

Commission de la transparence

Rapport d'activité 2023

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Sommaire

Édito	4
1. Missions et valeurs de la commission au service des patients	5
1.1. Avis sur les demandes de prise en charge par la collectivité	5
1.2. Rigueur scientifique, transparence et indépendance	8
2. Multiples activités dans l'intérêt des patients	9
2.1. Grands chiffres clés de l'activité de guichet	9
2.2. Accès ou maintien au remboursement	17
2.3. Mise à jour de la doctrine de la commission de la transparence	28
2.4. Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation	29
2.5. Rencontres précoces	30
2.6. Expertise externe et contribution des associations de patients et d'usagers	31
2.7. Information des professionnels	32
3. Perspectives	34
Évaluation européenne	34
Application de mesures législatives	34

Édito

L'année 2023 a été marquée par une très forte activité pour la commission de la transparence : elle s'est réunie à 30 reprises et le nombre des avis qu'elle a rendus a augmenté de manière substantielle.

Cette forte activité reflète notamment l'attractivité du dispositif d'accès précoce, pour lequel la Haute Autorité de santé (HAS) rend des autorisations, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Ce dispositif a déjà bénéficié à plus de 100 000 patients, et est de plus en plus sollicité par les industriels (plus de 250 demandes déposées en deux ans).

La diversité des missions confiées à la commission de la transparence en fait sa richesse et son attractivité. Je remercie les membres de la commission pour leur grande implication et leur expertise clinique et scientifique, dont la pluralité des disciplines fonde la pertinence de nos analyses. Je tiens à souligner également l'immense travail réalisé par le service évaluation des médicaments, qui accompagne la commission de la transparence dans l'accomplissement de ses missions. Les équipes du service concourent à la rigueur scientifique des débats, à laquelle je suis très attaché, et qui s'illustre par la grande qualité des avis rendus par la commission ; je les en remercie vivement.

Je souhaite également souligner le niveau d'exigence que nous nous imposons en matière de transparence. Nos discussions relatives aux évaluations des médicaments sont accessibles à tous. Cette transparence permet aux différentes parties prenantes, que sont en premier lieu les patients, mais aussi les professionnels de santé et les industriels, d'apprécier la rigueur scientifique et l'indépendance avec lesquelles nous menons nos travaux, qui sont autant de valeurs indispensables à une évaluation de qualité des médicaments.

La mission principale de la commission que je préside – évaluer les médicaments – doit permettre l'accès aux meilleurs traitements pour les patients. Pour ce faire, tout nouveau traitement doit faire la démonstration scientifique qu'il rend un service médical suffisant ou apporte un progrès thérapeutique démontré par rapport aux alternatives existantes pour que la collectivité le prenne en charge financièrement. À cette fin, je tiens à rappeler l'importance des données comparatives, qui permettent d'identifier et de quantifier l'apport réel des nouvelles molécules dans une stratégie thérapeutique donnée.

Nous sommes par ailleurs conscients du développement parfois très rapide des nouveaux médicaments. Afin d'accompagner ces accélérations, tout en maintenant un niveau d'exigence de qualité satisfaisant pour répondre au mieux aux besoins des patients, la commission a mené bien des travaux, les a publiés dans des revues internationales, et a fait évoluer sa doctrine en février 2023. Dans ce même esprit, la commission mène sans relâche une veille scientifique afin que les patients soient les premiers à en bénéficier.

C'est avec une réelle conviction, et toujours dans l'intérêt des patients, que nous continuerons à exercer nos missions avec la rigueur, la transparence et l'indépendance qui nous caractérisent.



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. Il peut également démontrer 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 ;**
- **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 souvent

immatures mais permettent d'étayer une présomption d'efficacité lorsque le besoin médical est insuffisamment couvert, tout en garantissant la sécurité des patients¹.

– 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 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...). Pour les médicaments ayant un statut de médicament d'exception², l'avis rendu est accompagné d'une fiche d'information thérapeutique (FIT) reprenant les éléments essentiels de l'avis relatifs au bon usage, en particulier les indications thérapeutiques de prise en charge du médicament, les conditions de prescription et de délivrance, et les modalités d'utilisation du médicament.

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 les négociations des 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

¹ Pour les accès précoces pré-AMM, l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées par l'ANSM. Pour les accès précoces post-AMM, l'autorisation de mise sur le marché atteste de l'efficacité et de la sécurité.

² Médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. article R. 163-2 du Code de la sécurité sociale).

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 le cas échéant.

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 2023

L'année 2023 a été marquée par une forte activité :

- 30 réunions de la commission de la transparence ;
- 67 % des médicaments innovants présentant une amélioration du service médical rendu au moins modérée (ASMR I à III) en 2023 étaient déjà accessibles via l'accès précoce ;
- mise à jour de la doctrine de la CT en février 2023 pour y ajouter notamment la possibilité d'intégrer des données moins consolidées si elles permettent la comparaison indirecte avec les traitements disponibles (la comparaison permettant de se prononcer sur la valeur ajoutée d'un nouveau traitement) ;
- 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 85 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 30 reprises au cours de l'année 2023, dont 2 séances extraordinaires, une totalement dédiée aux accès précoces et l'autre à des auditions. En moyenne, 20 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 4 avril 2023 en application de l'article R. 161-77, II du Code de la sécurité sociale ; cette intercommission a concerné l'évaluation de 2 médicaments diagnostiques.

Augmentation du nombre de dossiers déposés

En 2023, 655 dossiers (versus 548 en 2022, soit une augmentation de + 19,5 %) ont été déposés pour une évaluation par la CT afin d'accéder à une prise en charge : 149 dossiers dans le cadre de l'accès précoce et 506 dossiers dits « de droit commun », dont 238 dossiers de demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables/d'extension de prise en charge.

Durant l'année 2023, parmi les 149 demandes d'accès précoce reçues, 44 concernaient des demandes d'accès précoce pré-AMM (30 %), 90 des demandes d'accès précoce post-AMM (60 %) et 15 des demandes de continuité de prise en charge à la suite de l'obtention d'une AMM (basculé d'un accès précoce pré-AMM en un accès précoce post-AMM) (10 %). À noter que 60 dossiers déposés concernaient des demandes de renouvellement d'accès précoce.

Tableau 1. Motifs des dossiers d'accès précoce déposés

Motif de la demande concernant un accès précoce	Nombre de demandes déposées (n = 149)
Première demande d'accès précoce	63
<i>dont accès précoce post-AMM</i>	25
<i>dont accès précoce pré-AMM</i>	38
Renouvellement	60
Nouvelles données	8
Continuité d'accès précoce (suite obtention AMM)	15
Retrait d'une autorisation*	3

* À la demande du laboratoire, dont deux demandes déposées pour 1 même produit (1^{re} demande annulée par le laboratoire).

Répartition des demandes déposées (droit commun et accès précoce)

	2023	2022	2021	2020	2019
Demande concernant un accès précoce (début : juillet 2021)	149	122	55	NA	NA
Dossiers de droit commun					
Instruction en procédure complète (tous motifs)	187	178	232	174	168
Première inscription*	176	191*	198*	253*	270
Inscription dans une extension d'indication	62	65	89	79	72
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR/saisine	66	45	117**	51	47

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

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

Augmentation du nombre d'avis rendus

Au total, la commission de la transparence (CT) a rendu 462 avis (+ 2,6 % par rapport à 2022) en 2023, dont notamment 123 dans le cadre de l'accès précoce et 220 dans le cadre de demandes d'inscription sur la liste des médicaments remboursables/d'extension de prise en charge. La HAS a par ailleurs instruit 20 dossiers relatifs à des modifications de RCP considérées par le bureau de la CT comme n'étant pas de nature à entraîner une révision de son précédent avis (notification au laboratoire qu'il n'est pas nécessaire qu'un avis de la CT soit rendu).

Au total, 123 avis de la commission en vue d'une décision de la HAS sur une autorisation d'accès précoce ont été rendus en 2023. Parmi ces avis, 28 concernaient des avis sur les demandes d'accès précoce pré-AMM (dont 25 concernaient des premières demandes), 81 sur les demandes d'accès précoce post-AMM (dont 26 concernaient des premières demandes) et 14 sur les demandes de continuité d'accès précoce.

Répartition des avis rendus

	2023	2022	2021	2020	2019
Demande concernant un accès précoce (début : juillet 2021)	123	98	17	NA	NA
Dossiers de droit commun					
Instruction en procédure complète (tous motifs)	189	171*	227	191	157
Première inscription	163	188	158	264	250
Inscription dans une extension d'indication	57	66	83	70	68
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR/saisine	72	45	84	49	20

** L'arrivée de l'accès précoce sur une année entière a un impact important sur l'activité de droit commun. Cet effet est moins marqué en 2023, malgré un nombre d'accès précoces pourtant plus élevé.*

Des délais d'accès 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. Ainsi, 67 % des médicaments apportant un progrès thérapeutique conséquent en 2023 (i.e. présentant une amélioration du service médical rendu de I à III) étaient 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 51 médicaments ayant fait l'objet d'une décision relative à une première demande d'accès précoce en 2023, 30 ont également fait l'objet d'un avis de la commission dans le cadre du droit commun (donnée au 29 février 2024). Lorsqu'une décision favorable à l'accès précoce avait été octroyée (n = 21/30), 24 % (n = 5) des dossiers ont obtenu une ASMR III, 67 % (n = 14) une ASMR IV³ et 14 % (n = 3) une ASMR V.

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 et publié, notamment via le tableau de bord⁴ en ligne de l'activité et des délais d'évaluation des médicaments (mise à jour mensuelle). En effet, pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce, le délai d'évaluation de la CT au titre de son inscription sur les listes de remboursement de droit commun n'a aucun impact sur l'accès des patients à ces traitements présumés innovants, le traitement étant déjà disponible pour le patient dans ce cadre dérogatoire.

Le délai d'instruction médian des demandes d'inscription, d'extension d'indication de droit commun et demandes concernant les accès précoces est de 85 jours en 2023. Ainsi, malgré une hausse de l'activité, les délais d'instruction restent stables par rapport à l'année 2022 (délai médian de 87 jours en 2022) et conformes aux délais d'évaluation prévus par la directive transparence.

Le délai médian de traitement des demandes d'inscription et extension d'indication de droit commun a été de 103 jours, en diminution par rapport à 2022 (107 jours).

Le délai médian de traitement des demandes d'accès précoce (tous motifs) a été de 80 jours.

³ Pour un même dossier, des ASMR III et IV ont été octroyées.

⁴ [Haute Autorité de santé – Activité et délais d'évaluation des médicaments : tableau de bord](#)

	2021	2022	2023
Dossiers déposés (inscription (INS), extension d'indication (EI), accès précoce (AP))			
INS/EI	288	256	238
AP	55	122	149
Total	343	378	387
Avis rendus (inscription (INS), extension d'indication (EI), accès précoce (AP))			
INS/EI	241	254	220
Dont avec audition	46	37	42
AP	17	98	123
Total	258	352	343
Délais			
Délai médian			
INS/EI	91 jours	106,5 jours	103 jours
Dont sans audition	80 jours	95 jours	95 jours
AP	36 jours	74 jours	80 jours
Total	84 jours	87 jours	85 jours
Délai moyen			
INS/EI	99 jours	114 jours	114 jours
Dont sans audition	88 jours	105 jours	106 jours
AP	41 jours	68 jours	74 jours
Total	95 jours	101 jours	100 jours

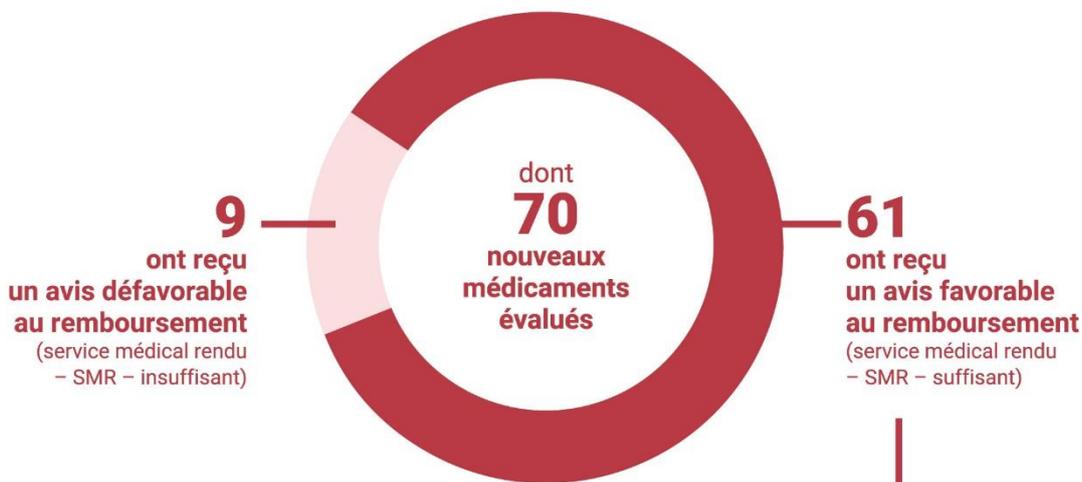
CHIFFRES CLÉS

Accès au
remboursement

220

avis rendus

d'inscription et d'extension d'indication



Parmi les **61 nouveaux médicaments** ayant reçu un avis favorable au remboursement, un progrès thérapeutique a été identifié dans

23

situations cliniques
(amélioration du service médical attendu – ASMR)

1

ASMR importante

6

ASMR modérées

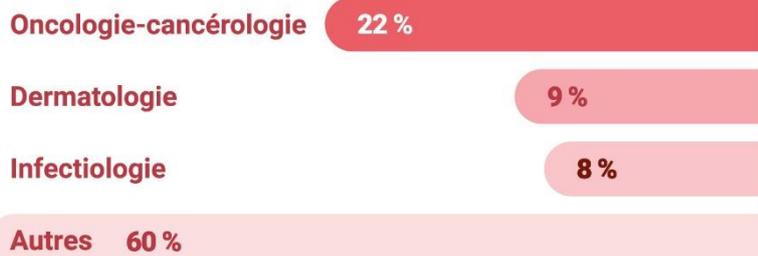
16

ASMR mineures

CHIFFRES CLÉS

Accès au
remboursement

Aires thérapeutiques les plus concernées



339

avis rendus au total dont

189

avis en procédure complète

103

jours

délai médian de traitement
des demandes d'inscription
et extension d'indication



4

rencontres précoces
nationales avec
des industriels

72

dossiers ayant
reçu au moins
1 contribution
d'association
de patients

13

études de suivi
en vie réelle
demandées,
concernant
11 spécialités

144

dossiers ouverts à contributions

CHIFFRES CLÉS



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 »

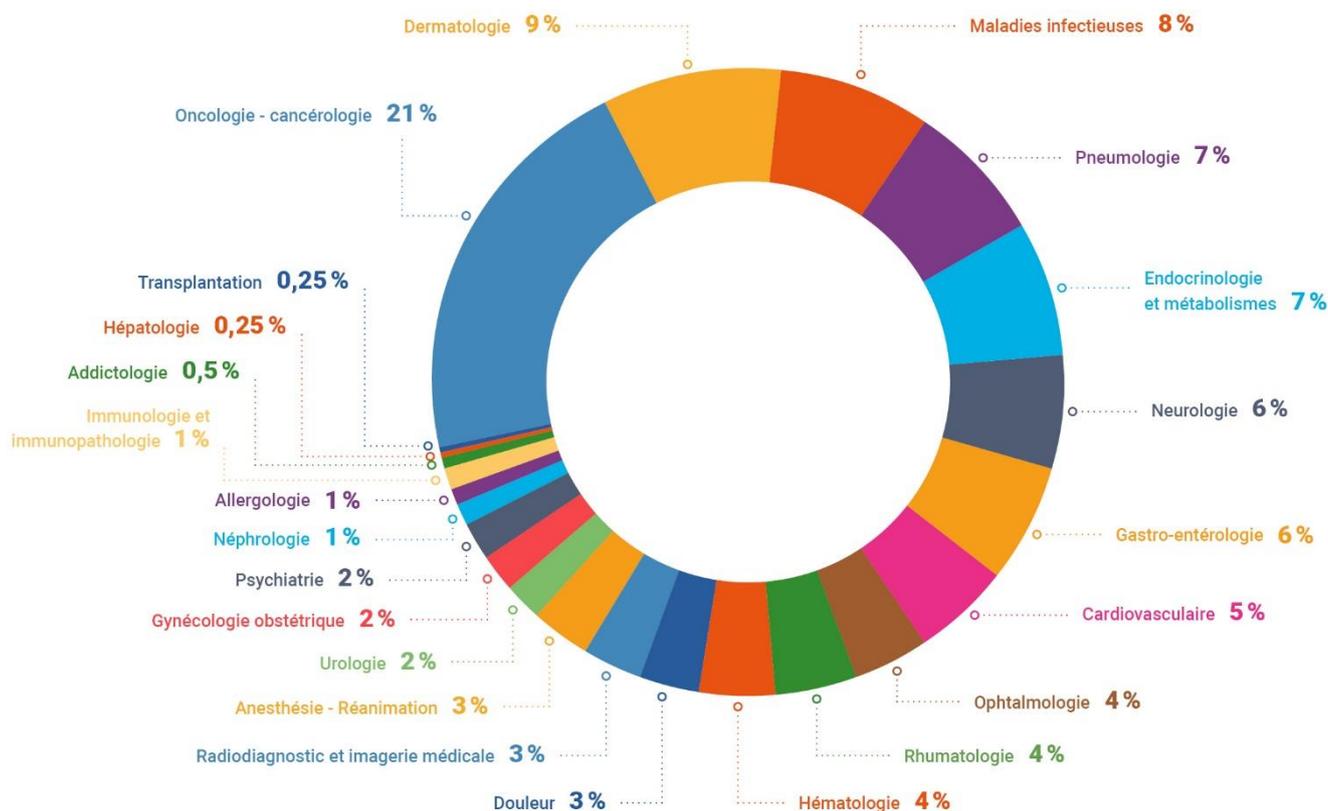
L'instruction en procédure simplifiée (PIS) concerne les dossiers pour lesquels tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis sont disponibles et qui ne posent pas de questions particulières, notamment dans les cas suivants :

- 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 (tous motifs) ont été rendus dans 23 domaines thérapeutiques différents, avec une dominante pour la cancérologie (22 %), la dermatologie (9 %) et les maladies infectieuses (8 %).



Enfin, l'année a également été marquée par 1 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 (RYBREVANT [amivantamab]).

Durant l'année 2023, la CT a réévalué trois dossiers qui bénéficiaient d'un SMR conditionnel (VITRAKVI [larotrectinib], IMCIVREE [setmélanotide] et LUMYKRAS [sotorasib]). La conditionnalité a été levée lors de cette réévaluation pour les trois dossiers avec un relèvement du niveau de SMR et d'ASMR pour l'un, un relèvement du niveau d'ASMR pour un autre et un maintien des conclusions initiales pour le dernier.

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

Les avis rendus ont concerné 163 demandes de première inscription et 57 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 2023 pour 10 médicaments (sur les 163 demandes d'inscription ayant fait l'objet d'un avis définitif, soit 6 %). Pour 34 médicaments, un SMR insuffisant a été attribué uniquement dans une partie de l'indication.

Parmi les 57 avis rendus dans le cadre de l'examen d'une extension d'indication, la commission de la transparence a rendu un avis défavorable à l'inscription au remboursement de cette nouvelle indication dans l'ensemble de la population ciblée pour 2 médicaments, le SMR ayant été considéré comme

insuffisant pour justifier d'une prise en charge. Pour 13 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 jours et en médiane en 103 jours depuis la validation du dossier déposé par l'industriel jusqu'à la remise de l'avis définitif au décideur. Ainsi, 40 % des demandes (88/220) ont été traitées en moins de 90 jours.

Le dispositif du pré-dépôt de dossier a été utilisé pour seulement 8,6 % (19/220) des demandes d'inscription et d'extension d'indication.

Médicament s'étant vu reconnaître une ASMR II (importante) en 2023, dans tout ou partie de ses indications (inscriptions et extensions)

Médicament	Indication
SPIKEVAX élasoméran (monovalent), élasoméran/da-vésoméran (bivalent) et andusoméran (monovalent) (primo-inscription)	Pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2, dans le cadre de la primovaccination et du rappel, chez les adultes de plus de 30 ans, selon les recommandations en vigueur de la HAS

Médicaments s'étant vu reconnaître une ASMR III (modérée) en 2023, dans tout ou partie de leurs indications (inscriptions et extensions de prise en charge)

Médicament	Indication
ADTRALZA Tralokinumab (extension d'indication pédiatrique)	Traitement des adolescents à partir de 12 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique
BREYANZI Lisocabtagène maraleucel (Lisocel) (primo-inscription)	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome B de haut grade (LHGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute dans les 12 mois suivant la fin d'une immunochimiothérapie de première ligne ou réfractaires à ce traitement de première ligne
CAMZYOS Mavacamten (primo-inscription)	Traitement de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive (CMHo) chez les patients adultes avec des symptômes (stade II-III de la classification NYHA, <i>New York Heart Association</i>) persistants sous traitement de fond de la CMHo
DUPIXENT Dupilumab (extension d'indication)	Traitement du prurigo nodulaire (PN) modéré à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique
DUPIXENT Dupilumab (extension d'indication pédiatrique)	Traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 mois à 5 ans qui nécessite un traitement systémique

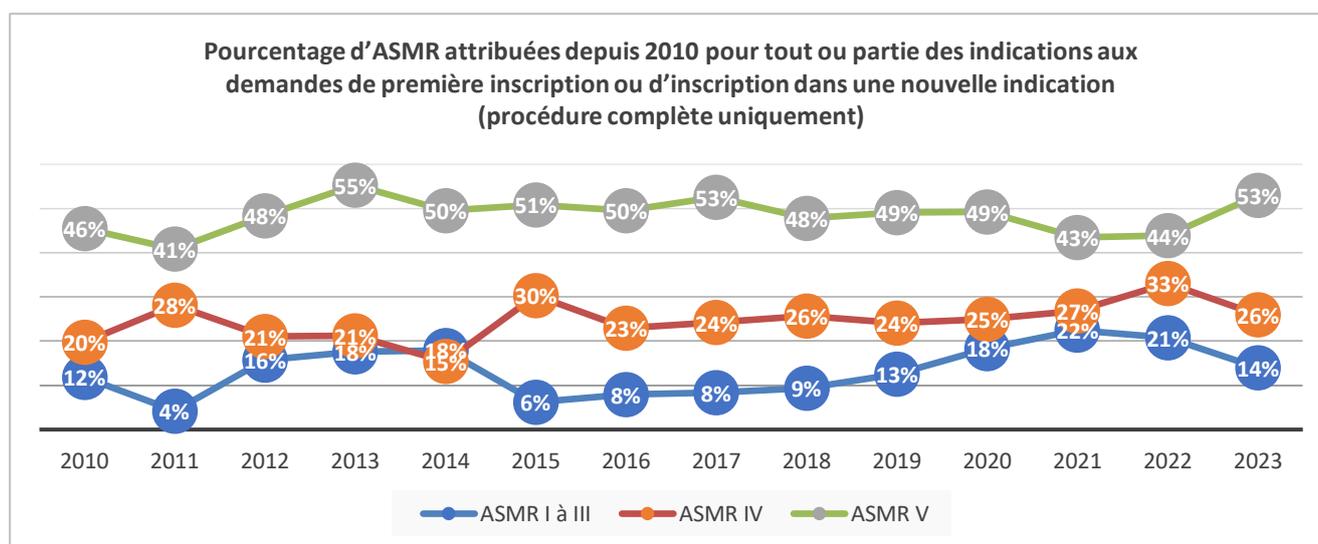
ENHERTU Trastuzumab déruxtécan (extension d'indication)	En monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins une ligne de traitement anti-HER2
ENHERTU Trastuzumab déruxtécan (extension d'indication)	En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante
KIMMTRAK Tébentafusp (primo-inscription)	En monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01
LIBTAYO Cémiplimab (extension d'indication)	Uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et ayant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine sans que celle-ci ait été associée au pembrolizumab
LYNPARZA Olaparib (primo-inscription)	En monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante
NUBEQA Darolutamide (extension d'indication)	En association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à une stratégie thérapeutique associant le docétaxel et l'ADT dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm)
OPDIVO Nivolumab/ipilimumab (extension d'indication pédiatrique)	En monothérapie ou en association à l'ipilimumab dans le traitement des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique)
	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète
PLUVICTO Lutécium (177Lu) vipivotide tétraxétan (primo-inscription)	En association avec une suppression androgénique et avec ou sans hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration (CPRCm), progressif, positif à l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) qui ont été traités par hormonothérapie inhibitrice de la voie des androgènes et par chimiothérapie à base de taxane
TIBSOVO Ivosidenib (primo-inscription)	En association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard
UPSTAZA Éladocagène exuparvovec (primo-inscription)	Traitement de patients âgés de 18 mois et plus présentant un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminé aromatique (<i>aromatic L amino acid decarboxylase</i> , AADC) associé à un phénotype sévère
YESCARTA Axicabtagène ciloleucel (extension d'indication)	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires

ZERBAXA Ceftolozane, tazobactam (extension d'indication pédiatrique)	Uniquement en dernier recours pour le traitement des enfants (de la naissance à moins de 18 ans) atteints d'infection à <i>P. aeruginosa</i> sensibles au ceftolozane/tazobactam et pour lesquels le recours aux autres bêta-lactamines et/ou aux carbapénèmes (mépénème ou impénème-cilastatine) n'est pas envisageable en cas de résistance
-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 % des inscriptions/extensions instruites en procédure complète) à 18 (14 % des inscriptions/extensions instruites en procédure complète) entre 2015 et 2023. Néanmoins, le pourcentage d'ASMR I à IV des inscriptions/extensions instruites en procédure complète a diminué par rapport à 2022, de 21 % à 14 % pour les ASMR I à III et de 33 % à 26 % pour les ASMR IV.

Parmi ces produits avec reconnaissance d'une ASMR II à III en 2023, 67 % (12/18) étaient disponibles aux patients avant leur évaluation en droit commun grâce au 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 2023, 72 avis de réévaluation ont été rendus. L'origine des demandes est :

- 19 à l'initiative de l'entreprise du médicament ;
- 44 sur auto-saisine ;
- 9 à l'initiative des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale.

Au total, à l'issue de ces réévaluations, les conclusions de la CT ont été modifiées dans 69 % des cas (50/72) et ces modifications ont concerné le niveau et/ou le périmètre du SMR et/ou de l'ASMR dans 54 % des cas (39/72).

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, effectuée en 2023, a également conduit à l'élargissement du périmètre de remboursement à l'indication de l'AMM de ces médicaments incluant les formes modérées du psoriasis en plaques.

Réévaluation des CAR-T cells dans le lymphome à grandes cellules B et plus et dans la leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire

L'année 2023 a été marquée par la seconde réévaluation des deux premiers médicaments à base de cellules CAR-T évalués en 2018 et réévalués en 2021 par la CT dans le lymphome à grandes cellules B en 3^e ligne et plus (KYMRIAH et YESCARTA) et dans la leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^e rechute chez l'enfant et le jeune adulte (KYMRIAH). Ces réévaluations reposaient principalement sur les données issues du registre DESCAR-T et ont permis d'apporter des données complémentaires cohérentes avec les données des études cliniques. À l'issue de ces secondes réévaluations, la CT a maintenu les précédentes conclusions en matière de SMR et d'ASMR.

Réévaluation des anti-JAK dans les maladies chroniques inflammatoires

En 2023, la commission de la transparence a entrepris de réévaluer la classe des inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK) alors disponibles, traitements oraux ayant une AMM dans différentes maladies chroniques inflammatoires en gastro-entérologie (rectocolite hémorragique et maladie de Crohn chez l'adulte), en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale non radiographique chez l'adulte, arthrite juvénile idiopathique) et dermatologie (dermatite atopique chez l'adulte). Cette réévaluation fait suite à celle du PRAC⁵ qui a mis en évidence un risque accru d'évènements indésirables importants (évènements cardiovasculaires majeurs, thrombo-embolie veineuse, infections graves, tumeurs malignes et mortalité) et entraîné des mesures de minimisation de risque pour l'ensemble de la classe susceptibles de modifier les conclusions initiales de la commission de la transparence.

Ainsi, la commission a réévalué :

⁵ Pharmacovigilance Risk Assessment Committee.

- 3 médicaments dans la rectocolite hémorragique en concluant à une modification du service médical rendu (SMR) (niveau de SMR pour un médicament et périmètre du SMR pour les 3 médicaments) ;
- 4 médicaments dans la polyarthrite rhumatoïde en concluant à une modification du SMR (périmètre de remboursement pour les 4 médicaments) ;
- 2 médicaments dans le rhumatisme psoriasique en concluant à une modification du SMR (périmètre de remboursement pour les 2 médicaments) ;
- 2 médicaments dans la spondylarthrite ankylosante en concluant à une modification du SMR (revalorisation pour 1 médicament et périmètre de remboursement pour les 2 médicaments) ;
- 1 médicament dans la spondyloarthrite axiale non radiographique en concluant à la modification du SMR (périmètre de remboursement) ;
- 1 médicament dans l'arthrite juvénile idiopathique en concluant à la modification du SMR (périmètre de remboursement) ;
- 3 médicaments dans la dermatite atopique en concluant au maintien des conclusions précédentes.

En parallèle à cette réévaluation, la commission a évalué une demande d'inscription :

- d'un de ces anti-JAK dans la maladie de Crohn et a conclu à un avis favorable dans une population restreinte par rapport à l'AMM en reconnaissant un SMR et une absence d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge ;
- d'un autre anti-JAK dans la pelade de l'adulte (premier médicament ayant une AMM dans cette indication) et a conclu à un avis favorable dans la population de l'AMM en reconnaissant un niveau de SMR important et un niveau d'ASMR IV dans la prise en charge.

Pour l'ensemble des indications, la commission a modifié la place des anti-JAK dans la stratégie thérapeutique pour tenir compte des populations à risques définies par le PRAC et a introduit la recommandation d'utilisation de ces médicaments uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée dans ces populations.

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 2023, la CT a accordé 58 auditions.

Il s'agissait de demandes de modification des conclusions de l'avis dans le cadre d'une primo-inscription (28 cas ; 48 %) ou dans le cadre de l'inscription dans une extension d'indication (13 cas ; 22 %), dans le cadre d'une réévaluation (16 cas ; 28 %) ou dans le cadre d'une demande de radiation à l'initiative de l'entreprise du médicament (1 cas).

En 2023, 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* 151 jours.

Au total, l'audition a entraîné une modification des conclusions de la CT concernant le SMR et/ou l'ASMR (niveau et/ou périmètre) dans 41 % des cas (24/58 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). Les ministres peuvent radier le produit après avis de la commission.

En 2023, ce droit n'a pas été exercé par une entreprise du médicament.

2.2.4. Détails sur l'accès précoce

En 2023, 123 décisions d'accès précoce ont été rendues par la HAS : 28 concernaient des demandes pré-AMM (tous motifs), 81 des demandes post-AMM et 14 des continuités de prise en charge. Parmi ces 123 décisions, 51 concernaient une première demande d'accès précoce (33 décisions favorables et 18 décisions défavorables) et 56 un renouvellement d'accès précoce. Deux ans après la mise en place de ce dispositif qui a déjà bénéficié à plus de 100 000 patients en impasse thérapeutique, la HAS

et l'ANSM publie en octobre 2023 [un bilan](#) positif et présentent certaines pistes d'amélioration⁶ concernant notamment les conditions de l'octroi de l'accès précoce en situation d'incertitude, l'optimisation des procédures internes ou encore l'optimisation du recueil des données.

2.2.4.1. Accès précoce pré-AMM

Durant l'année 2023, 28 décisions d'accès précoce pré-AMM ont été rendues, dont 25 décisions concernant des premières demandes. Les aires thérapeutiques les plus concernées étaient l'oncologie (15/28 soit 54 %), les maladies infectieuses (3/28 soit 11 %) et la neurologie (3/28 soit 11 %).

Dans le cadre d'une première demande d'accès précoce pré-AMM (n = 25), 14 décisions favorables (56 %) et 11 décisions défavorables (44 %) ont été octroyées par le Collège de la HAS.

Parmi les 3 décisions relatives aux demandes de renouvellement d'accès précoce pré-AMM, 2 ont été favorables.

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 2023, ce cas ne s'est pas présenté.

Tableau 2. Médicaments avec décision défavorable d'accès précoce pré-AMM en 2023 (premières demandes)

Médicament	Critère(s) non retenu(s)
20-hydroxyecdysone Biophytis 175 mg	L'ANSM ne peut attester de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication concernée
AGAMREE	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
Danicopan	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée
Olutasidénib	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
OMJJARA	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
OPDIVO	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée
Rezafungine	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
SCEMBLIX	Présomption d'innovation
TALZENNA	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée

⁶ [Haute Autorité de santé – Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/acc%C3%A8s-pr%C3%A9coce-des-m%C3%A9dicaments-un-bilan-positif-apr%C3%A8s-deux-ans-de-mise-en-place-du-dispositif)

(2 demandes dans 2 indications)	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
TEDOPI 5,0 mg/mL	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 28 demandes d'accès précoce pré-AMM a été de 83 jours (min – max : 60 – 90 jours). Pour les 25 premières demandes d'accès précoce pré-AMM, le délai médian d'instruction était de 84 jours (min – max : 60 – 90 jours).

2.2.4.2. Accès précoce post-AMM

Durant l'année 2023, 81 décisions d'accès précoce post-AMM ont été rendues, dont 26 décisions concernant des premières demandes. Les aires thérapeutiques les plus concernées étaient l'oncologie (45/81 soit 56 %) et l'endocrinologie et métabolisme (10/81 soit 12 %).

Dans le cadre d'une première demande d'accès précoce post-AMM, 19 décisions favorables et 7 décisions défavorables ont été octroyées par le Collège de la HAS.

L'année 2023 a été marquée par une hausse importante de décisions relatives aux demandes de renouvellement d'accès précoce post-AMM, avec 53 décisions rendues *versus* 5 en 2022. À l'exception d'une décision, toutes ont été favorables.

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 2023, ce cas s'est présenté pour un produit dans le cadre d'une demande de renouvellement d'accès précoce (accord tacite).

Tableau 3. Médicaments avec décision défavorable d'accès précoce post-AMM en 2023 (premières demandes)

Médicament	Critère(s) non retenu(s)
BRUKINSA (2 demandes dans 2 indications)	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
HEMGENIX	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée
NEXPOVIO	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
OPFOLDA	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
POMBILITI	Absence de traitement approprié

	La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation
ULTOMIRIS	Absence de traitement approprié La mise en œuvre du traitement peut être différée Présomption d'innovation

Le délai médian d'instruction des 81 demandes d'accès précoce post-AMM a été de 80 jours.

Pour les 26 premières demandes d'accès précoce post-AMM, le délai médian d'instruction était de 71 jours.

2.2.4.3. Continuité d'accès précoce (bascule AP pré-AMM vers post-AMM à la suite de l'obtention de l'AMM)

Durant l'année 2023, 14 continuités d'accès précoce ont été octroyées. L'aire thérapeutique la plus concernée était l'oncologie (11/14 soit 79 %).

Aucune décision défavorable à la continuité d'accès précoce n'a été émise durant l'année 2023.

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, en oncologie et dans les maladies rares ou les réévaluations pour problématique de tolérance.

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.

– Dégradation du niveau de preuve mesurée et encadrée 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.

En application directe de cette nouvelle doctrine, la commission de la transparence a ainsi pu valoriser un médicament à partir de données issues d'une comparaison indirecte⁷ et octroyer une ASMR IV.

– 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.

– Antibiotiques dits « de derniers recours »

⁷ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20301_LIBTAYO_PIC_REEV_AvisDef_CT20301.pdf

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 de 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 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. 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 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) et 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 ayant une 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 2023

- 13 études de suivi en vie réelle demandées, concernant 11 médicaments. Ces demandes visaient notamment à documenter l'usage et l'efficacité des traitements en pratique courante.
- 33 PUT-RD validés, parmi lesquels 16 prévoyaient le recueil de données d'efficacité, notamment via un auto-questionnaire de qualité de vie, de symptômes ou de handicap, complété par les patients (PROMs, *Patient Reported Outcome Measures*), pour les 16 PUT-RD. Un total de 59 rapports de synthèse a été reçu, pour 48 spécialités.
- 20 médicaments ont été réévalués en intégrant les résultats d'EPI. Ces études ont permis de lever certaines incertitudes identifiées lors d'évaluations précédentes.
- 25 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. 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 (PROMs).

En 2023, 18 rendez-vous précoces nationaux ont été sollicités. Sur ces 18 dossiers, 7 d'entre eux ont été considérés comme éligibles sur la base des critères fixés par la loi ; seulement 4 ont abouti à des recommandations finales (3 dossiers ont été annulés en cours de procédure).

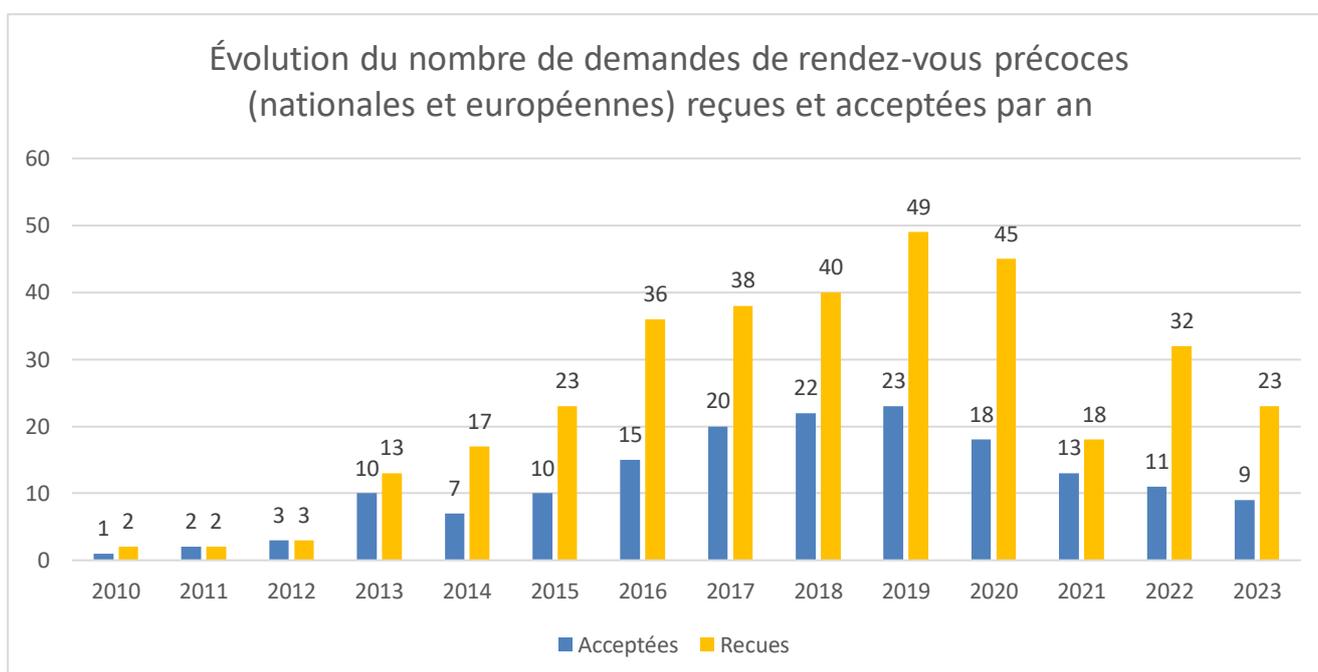
Ces 4 dossiers ont été traités dans le cadre d'une procédure accélérée et 3 d'entre eux ont fait l'objet d'un entretien patient.

Concernant les rencontres précoces internationales, 2 rencontres précoces ont été conduites, sur les 5 demandes reçues lors de l'*open call* de 2022. 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 pour une des deux rencontres précoces.

Les rencontres précoces réalisées en 2023 portaient sur l'oncologie dans 3 cas (2 rencontres nationales et 1 internationale), une maladie rare dans 2 cas (1 rencontre nationale et 1 internationale) et l'hématologie dans 1 cas.

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



2.6. Expertise externe et contribution des associations de patients et d'utilisateurs

Expertise externe

Lorsque le dossier nécessite une expertise particulière⁸, la commission de la transparence fait appel à une expertise externe.

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

Les experts externes 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.

⁸ 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.

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 61 % des dossiers examinés en 2023 selon la procédure d'instruction complète ont bénéficié de la présence d'un ou de plusieurs experts externes (124 experts recrutés pour 117 dossiers examinés).

Dans le cadre des accès précoces, 35 demandes examinées en 2023 ont bénéficié de la présence d'un ou de plusieurs experts externes (41 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.

En 2023, 73 contributions ont été reçues dans le cadre des évaluations de droit commun.

Dans le cadre de l'accès précoce, 54 contributions d'association de patients ont été reçues pour 46 dossiers et une audition d'association de patients a été organisée pour 5 dossiers.

2.7. 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 un [abonnement par courriel](#) afin d'en être systématiquement destinataire. La parution d'une nouvelle synthèse fait l'objet d'une information via Twitter.

En 2023, 189 synthèses d'avis ont été réalisées.

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 2023 :

- fiche BUM Dupixent[®], Fasenra[®], Nucala[®], Tezspire[®] et Xolair[®] dans le traitement de l'asthme sévère ([Haute Autorité de santé – Fiche BUM – Dupixent[®], Fasenra[®], Nucala[®], Tezspire[®] et Xolair[®] dans le traitement de l'asthme sévère \(has-sante.fr\)](#))
- fiche BUM Les médicaments de l'ostéoporose (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1751307/fr/les-medicaments-de-l-osteoporose)

Ces deux fiches concernent des médicaments très utilisés, notamment pour l'ostéoporose. Ces documents ont pour vocation d'être utiles aux professionnels de santé, pharmaciens et médecins, mais aussi au grand public.

La fiche concernant les produits biologiques indiqués dans le traitement de l'asthme sévère a été actualisée en 2024 et il est prévu une fiche concernant les associations triples fixes dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive en 2024.

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 24 fiches d'information thérapeutique réalisées en 2023 sont une aide au prescripteur afin qu'il puisse effectuer ces prescriptions de manière adaptée.

Ces fiches sont publiées au *Journal officiel*.

3. Perspectives

Évaluation européenne

Le consortium EUnetHTA21 (*EUropean network of HTA 21*), auquel la HAS et 12 autres agences nationales ont participé, a cessé ses activités mi-septembre 2023. 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 participé au développement des guides méthodologiques et procédures concernant notamment l'évaluation commune des médicaments et les rencontres précoces communes. Ces guides et procédures constituent une base de travail pour le groupe de coordination.

Depuis juin 2022 et conformément au règlement européen 2021/2282 (HTAR), un groupe de coordination des États membres sur l'évaluation des technologies de santé (*Coordination Group on Health Technology Assessment – HTACG*) a été mis en place. Le travail du HTACG s'appuie sur 4 sous-groupes, qui ont été constitués en avril 2023, et auxquels la HAS participe activement. Il a notamment pour rôle de préparer la mise en œuvre effective, à compter de janvier 2025, des évaluations européennes des produits de santé. Sur la base de ces évaluations communes, chaque État restera libre de juger, au niveau national, de l'opportunité du remboursement.

Le règlement européen prévoit une mise en application progressive pour les médicaments faisant l'objet d'une demande d'AMM centralisée à l'EMA :

- à partir de janvier 2025, toutes les nouvelles substances actives d'oncologie et les médicaments dits de thérapie innovante (MTI)⁹ ;
- en 2028, l'application s'étendra aux médicaments désignés comme médicaments orphelins ;
- enfin, en 2030, l'ensemble des médicaments sera concerné.

Application de mesures législatives

L'article 54 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2023 crée un nouveau cadre de prise en charge et de tarification pour les médicaments de thérapie innovante (article L. 162-16-6 du Code de la sécurité sociale). La commission de la transparence sera impliquée dans la mise en œuvre de ce dispositif car elle devra émettre un avis précisant les critères mesurant l'efficacité du traitement.

L'article 76 de la LFSS pour 2024 instaure un nouveau dispositif de prise en charge (article L. 162-16-5-1-2 du Code de la sécurité sociale) pour certains médicaments ayant bénéficié d'un accès précoce, pour lesquels la CT ne reconnaît pas d'amélioration du service médical rendu, faute de données. La doctrine de la CT, mise à jour en février 2023, distingue deux types de dossiers pouvant conduire à l'octroi d'une ASMR V par la CT, notamment ceux pour lesquels un plan de développement, avec un calendrier défini, pourrait permettre de lever l'incertitude existante s'agissant de l'absence d'ASMR pour les médicaments qui pourraient être concernés par ce nouveau dispositif de prise en charge.

L'article 43 de la LFSS pour 2020 autorise l'usage du cannabis médical dans le cadre d'une expérimentation. L'article 78 de la LFSS pour 2024 précise l'implication de la CT s'agissant de l'évaluation des produits à base de cannabis médical en vue de leur prise en charge (article L. 162-17-2-4 du Code de la sécurité sociale).

⁹ Inclut toutes les primo-inscriptions dans des indications d'oncologie et de médicament ayant le statut de MTI. Les extensions d'indication incluent uniquement les médicaments ayant déjà fait l'objet d'un JCA en primo-inscription.

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

