



HAL
open science

Évaluation des médicaments anticancéreux par la commission de la transparence : choix des comparateurs et conséquences sur l'accès au marché

Henri Marfin

► **To cite this version:**

Henri Marfin. Évaluation des médicaments anticancéreux par la commission de la transparence : choix des comparateurs et conséquences sur l'accès au marché. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01963033

HAL Id: dumas-01963033

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01963033>

Submitted on 21 Dec 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Préparé au sein de l'Université de Caen Normandie

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : CHOIX DES COMPARATEURS ET CONSEQUENCES SUR L'ACCES AU MARCHÉ

Présenté par
Henri MARFIN

**Soutenu publiquement le 5 octobre 2018
devant le jury composé de**

M. Michel BOULOUARD	PU / Docteur en pharmacie / Doyen de l'UFR Pharmacie de Caen	Président du jury
Mme Anne D'ANDON	Docteur en Médecine / Chef de service du Service Évaluation des Médicament - HAS	Directrice de thèse
M. Guillaume SAINT-LORANT	MCU-PH / Docteur en pharmacie / CHU de Caen / UFR Pharmacie de Caen	Examineur
M. Remi VARIN	PU-PH / Docteur en pharmacie / CHU de Rouen / UFR Pharmacie de Rouen	Examineur



MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

Préparé au sein de l'Université de Caen Normandie

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : CHOIX DES COMPARATEURS ET CONSEQUENCES SUR L'ACCES AU MARCHE

Présenté par
Henri MARFIN

**Soutenu publiquement le 5 octobre 2018
devant le jury composé de**

M. Michel BOULOUARD	PU / Docteur en Pharmacie / Doyen de l'UFR Pharmacie de Caen	Président du jury
Mme Anne D'ANDON	Docteur en Médecine / Chef de service du SEM - HAS	Directrice de thèse
M. Guillaume SAINT-LORANT	MCU-PH / Docteur en Pharmacie / CHU de Caen / UFR Pharmacie de Caen	Examineur
M. Remi VARIN	PU-PH / Docteur en Pharmacie / CHU de Rouen / UFR Pharmacie de Rouen	Examineur



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

**VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.



LISTE DES ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Asseseurs

Professeur Frédéric FABIS

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémo-informatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
------------------------------	------------------------



BOUET Valentine – HDR

CAILLY Thomas – HDR

DENOYELLE Christophe – HDR

DHALLUIN Anne

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

GROO Anne-Claire

KIEFFER Charline

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

LAPORTE-WOJCIK Catherine

LEBAILLY Pierre – HDR

LECHEVREL Mathilde – HDR

LEGER Marianne

LEPAILLEUR Alban – HDR

N'DIAYE Monique

PAIZANIS Eleni

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

POTTIER Ivannah

PREVOST Virginie – HDR

QUINTIN Jérôme

RIOULT Jean-Philippe

SINCE Marc

VILLEDIEU Marie

Physiologie, Pharmacologie

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie

Bactériologie, Virologie, Immunologie

Parasitologie, Mycologie médicale

Pharmacie galénique

Chimie médicinale

Biologie clinique

Chimie bio-inorganique

Santé publique

Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Modélisation moléculaire

Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique

Physiologie, Pharmacologie

Chimie organique et thérapeutique

Chimie et toxicologie analytiques

Chimie analytique, Nutrition, ETP

Pharmacognosie

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

Chimie analytique

Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEGONZAC Alain

Pharmacologie, Essais cliniques

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

REMERCIEMENTS

À mon jury :

Je souhaite remercier tout d'abord ma directrice de thèse, le Dr. Anne D'Andon. Je vous remercie d'avoir encadré ce travail ainsi que pour votre confiance, votre disponibilité et votre bienveillance.

Je souhaite ensuite remercier le Pr. Michel Boulouard pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour votre intérêt à l'égard de ce travail et votre sollicitude dans sa préparation.

Je souhaite également remercier le Dr. Guillaume Saint-Lorant pour avoir accepté de faire partie de ce jury et pour m'avoir soutenu, aidé et défendu tout au long de l'élaboration de mon projet professionnel.

Je remercie enfin le Pr. Remi Varin, de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci d'avoir accepté de juger ce travail dont vous maîtrisez les fondements et les enjeux.

Aux autres :

Au Dr. Mathilde Grande, particulièrement, qui a grandement contribué à l'élaboration de cette thèse. Merci pour tes conseils, ton soutien et ton dynamisme.

À toutes les personnes du SEM avec qui j'ai échangé et collaboré de près ou de loin. Merci pour votre intégration, votre aide et pour la bonne humeur générale.

À mes parents et mon frère Paul pour votre amour et ce que je suis aujourd'hui.

Aux Bon's, toutes générations confondues, pour votre soutien et votre accueil.

Aux fry qu'ils soient de Perpignan, Montpellier, Caen ou Paris. Merci de ne pas avoir contribué à cette thèse.

Et enfin merci Cam, mon amour, pour tes relectures mais surtout pour ta patience et pour tout ce que tu me permets de vivre et ressentir depuis 8 ans.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ANNEXES	13
INTRODUCTION.....	15
PREMIERE PARTIE : L'ACCES AU MARCHÉ DES MEDICAMENTS EN FRANCE.....	20
I. RAPPELS SUR LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT	21
I.1. Recherche exploratoire.....	22
I.2. Recherche appliquée.....	22
II. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.....	26
II.1. Prérequis pour l'AMM	26
II.2. Procédures d'instruction.....	26
II.3. Obtention de l'AMM	29
II.4. Dispositifs dérogatoires à l'AMM.....	30
III. PRIX & REMBOURSEMENT	32
III.1. Sollicitation de prise en charge par la solidarité nationale.....	33
III.2. L'évaluation du médicament à la Haute Autorité de Santé.....	34
III.2.1. Généralités sur la HAS.....	34
III.2.2. L'ETS comme outil d'aide à la décision.....	36
III.2.2. Brève histoire de l'ETS en France	37
III.2.4. L'évaluation médico-technique par la CT.....	39
III.2.5. L'évaluation médico-économique par la CEESP	49
III.2.6. Réforme des modalités d'évaluation des médicaments	56
III.3. Décisions de prix et d'inscription.....	57
III.3.1. L'Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladies (UNCAM).....	57
III.3.2. Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).....	59
III.3.3. Décision ministérielle et publication au JO.....	63
DEUXIEME PARTIE : PLACE DES COMPARETEURS DANS L'EVALUATION DES MEDICAMENTS	65
I. L'EVALUATION COMPARATIVE DES MEDICAMENTS	66
I.1. Essais cliniques comparatifs et <i>Evidence-Based Medicine</i>	66
I.2. Principes méthodologiques des essais cliniques explicatifs.....	67
I.3. Différents types de comparaison.....	69
I.3.1. Groupes parallèles ou essais croisés.....	69
I.3.2. Supériorité, non-infériorité ou équivalence	71
I.3.3. Placebo ou traitement actif.....	72
I.3.4. Le cas particulier des comparaisons indirectes	73

II. EXIGENCES LEGISLATIVES POUR LE CHOIX DU GROUPE CONTRÔLE	75
II.1. Aspects réglementaires relatifs à l'AMM.....	75
II.2. Aspects réglementaires pour l'accès au remboursement et la tarification.....	77
III. CRITERES SCIENTIFIQUES POUR LE CHOIX DES COMPARATEURS	80
III.1. Prérequis pour l'AMM.....	80
III.2. Prérequis pour l'accès au remboursement.....	84
III.2.1. Les « comparateurs cliniquement pertinents » identifiés par la CT.....	84
III.2.2. Les comparateurs attendus par la CEESP.....	86
III.2.3. Point de vue européen sur les comparateurs.....	88
IV. PROBLEMATIQUES DANS L'EVALUATION COMPARATIVE	90
IV.1. Critique et limites de l'EBM.....	90
IV.2. Contraintes des promoteurs pour le choix du comparateur.....	91
IV.3. Difficultés rencontrées par les autorités.....	93
TROISIEME PARTIE : ETUDE OBSERVATIONNELLE DES COMPARATEURS	
UTILISES POUR L'EVALUATION DES ANTICANCEREUX PAR LA CT	95
I. INTRODUCTION	96
II. MATERIELS ET METHODES	96
III. RESULTATS	101
III.1. Répartition des avis extraits.....	101
III.2. Caractéristiques des avis retenus.....	102
III.3. Caractéristiques des médicaments évalués.....	104
III.4. Caractéristiques des CCP identifiés par la CT.....	105
III.4.1. Absence de CCP.....	105
III.4.2. CCP médicamenteux.....	106
III.4.3. CCP non médicamenteux.....	108
III.5. Caractéristiques des études fournies à l'appui des demandes.....	110
III.5.1. Essais contrôlés randomisés (ECR).....	110
III.5.2. Données « supportives ».....	113
III.6. Conséquences du choix des comparateurs sur les conclusions de la CT.....	116
III.6.1. Conséquences sur la notation.....	116
III.6.2. Conséquences sur la demande d'EPI.....	120
III.6.3. Conséquences sur les critiques émises.....	121
III.7. Impact de l'identification des CCP sur l'inscription sur la liste en sus.....	123
III.8. Conséquences du choix des comparateurs sur la fixation du prix.....	124
IV. CONCLUSION	126
DISCUSSION	129
BIBLIOGRAPHIE	134
ANNEXES	139

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BBR	Balance bénéfice/risque
CBP	<i>Cost-Based Pricing</i> (Prix basé sur le coût)
CCP	Comparateur cliniquement pertinent
CE	Commission Européenne
CEESP	Commission Évaluation Économique et Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	<i>Committee for medicinal products for human use</i> (Comité des médicaments à usage humain)
CNAM	Caisse Nationale de l'Assurance Maladie
CNEDIMTS	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CP	<i>Centralised Procedure</i> (Procédure centralisée)
CPD	Conditions de prescription et de délivrance
CSP	Code de la Santé Publique
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
DCP	<i>Decentralised Procedure</i> (Procédure décentralisée)
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DM	Dispositifs Médicaux
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i> (Médecine basée sur les preuves)
ECR	Essai contrôlé randomisé
EM	État membre
EMA	<i>European Medicine Agency</i> (Agence européenne du médicament)
EME	Évaluation Médico-Économique
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> (Rapport européen public d'évaluation)
EPI	Étude Post-Inscription
ETS	Évaluation des Technologies de Santé
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i> (Réseau Européen pour l'évaluation des technologies de santé)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	<i>Health Technology Assessment</i> (Évaluation des Technologies de Santé)
ICH	Conférence Internationale sur l'Harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme
ISP	Intérêt de Santé Publique
LEEM	Les entreprises du médicament
LOM	Lettre d'orientation des ministres

MRP	<i>Mutual Recognition Procedure</i> (Procédure de reconnaissance mutuelle)
MSA	Mutualité Sociale Agricole
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIC	Procédure d'instruction complète
PIS	Procédure d'instruction simplifiée
PST	Place dans la Stratégie Thérapeutique
QALY	<i>Quality Adjusted Life Years</i> (Années de vie pondérées par la qualité de vie)
R&D	Recherche et développement
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio Différentiel Coût Résultat
REA	<i>Relative Effectiveness Assessment</i> (Évaluation de l'efficacité relative)
RMS	<i>Reference Member State</i> (État membre de référence)
RSI	Régime Social des Indépendants
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SEESP	Service Évaluation Economique et de Santé Publique
SEM	Service Évaluation des Médicaments
SMR	Service Médical Rendu
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladies
VBP	<i>Value-Based Pricing</i> (Prix basé sur la valeur)
VTR	Valeur Thérapeutique Relative

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Cycle de vie du médicament.....	21
<u>Figure 2</u> : Le circuit d'accès au marché du médicament en France.....	25
<u>Figure 3</u> : Procédures d'autorisations des médicaments en France.....	27
<u>Figure 4</u> : Processus d'accès au remboursement et de fixation du prix.....	34
<u>Figure 5</u> : Évaluation scientifique SEM/CT.....	41
<u>Figure 6</u> : Principe de calcul du RDCR.....	53
<u>Figure 7</u> : Graphique à 4 quadrants.....	53
<u>Figure 8</u> : Plan coût-efficacité.....	54
<u>Figure 9</u> : Scénarios d'interventions à comparer.....	55
<u>Figure 10</u> : Schéma de détermination de la VTR proposé par le SEM.....	57
<u>Figure 11</u> : Pyramide de l'Evidence-Based Medicine.....	67
<u>Figure 12</u> : Principe des ECR à 2 bras parallèles.....	70
<u>Figure 13</u> : Principe de la comparaison indirecte.....	74
<u>Figure 14</u> : Place de la comparaison directe et des comparateurs dans le raisonnement de la CT.....	86
<u>Figure 15</u> : Enquête EUnetHTA - Critères de choix des comparateurs pour l'ETS.....	89
<u>Figure 16</u> : <i>Flow-chart</i> des avis extraits et analysés dans l'étude.....	102
<u>Figure 17</u> : Répartition des types de demandes évaluées par la CT entre 2015 et 2017.....	103
<u>Figure 18</u> : Répartition des avis par aire thérapeutique entre 2015 et 2017.....	104
<u>Figure 19</u> : Répartition des médicaments évalués selon le type d'ATU obtenues.....	105
<u>Figure 20</u> : Justifications pour l'octroi du statut « cliniquement pertinent » aux comparateurs hors-AMM.....	107
<u>Figure 21</u> : Typologie des CCP non médicamenteux.....	109
<u>Figure 22</u> : Typologie des comparateurs non médicamenteux non CCP.....	109
<u>Figure 23</u> : Répartition des types d'études principales fournies à l'appui des demandes.....	110
<u>Figure 24</u> : Pourcentage d'indications avec une étude comparative à l'appui selon le motif de demande.....	110
<u>Figure 25</u> : Répartition des groupes contrôles utilisés dans les études comparatives.....	111
<u>Figure 26</u> : Pertinence des comparateurs utilisés dans les études comparatives déposées.....	112
<u>Figure 27</u> : Répartition des études supportives en fonction de leur visée et de la présence d'ECR.....	114

<u>Figure 28</u> : Répartition des études supportives en cas d'ECR selon leur visée et la pertinence du comparateur utilisé.....	115
<u>Figure 29</u> : Répartition des études supportives en l'absence d'ECR en fonction de leur visée et de l'identification de CCP.....	115
<u>Figure 30</u> : Niveaux de SMR en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR.....	116
<u>Figure 31</u> : Niveaux d'ASMR octroyés en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR	117
<u>Figure 32</u> : Obtention ou dégradation des ASMR revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR.....	118
<u>Figure 33</u> : Obtention ou dégradation des ASMR I-II revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR.....	119
<u>Figure 34</u> : Obtention ou dégradation des ASMR III revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR.....	119
<u>Figure 35</u> : Obtention ou dégradation des ASMR IV-V revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR.....	119
<u>Figure 36</u> : Localisation des critiques émises par la Commission concernant le choix des comparateurs	121
<u>Figure 37</u> : Répartition des ASMR octroyées en fonction des critiques de la CT sur le choix du comparateur	122
<u>Figure 38</u> : Obtention ou dégradation des ASMR revendiquées en fonction des critiques de la CT sur le choix du comparateur	123

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1</u> : Niveaux d'amélioration du service médical rendu des médicaments	45
<u>Tableau 2</u> : Taux de remboursement selon les caractéristiques des médicaments et les niveaux de SMR	58
<u>Tableau 3</u> : Synthèse des modalités de fixation du prix des médicaments	61
<u>Tableau 4</u> : Fixation des prix faciaux et prix net en fonction de l'ASMR	63
<u>Tableau 5</u> : Répartition du nombre de dossiers évalués par la CT par année sur la période de l'étude..	103
<u>Tableau 6</u> : Répartition des indications évaluées en fonction du nombre de CCP identifiés	106
<u>Tableau 7</u> : Raison des divergences entre comparateurs identifiés et CCP médicamenteux	108
<u>Tableau 8</u> : Types de données supportives soumises à l'appui des demandes.....	113
<u>Tableau 9</u> : Types de critiques émises par la CT concernant les comparateurs.....	122
<u>Tableau 10</u> : Pourcentage de réduction moyen du prix public revendiqué en fonction de l'ASMR obtenue	125

LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Processus d'évaluation des médicaments à la CT.....	139
<u>Annexe 2</u> : Arbre de décision pour le choix du bras comparateur dans les essais de supériorité menés pour l'AMM	140
<u>Annexe 3</u> : Arbre de décision pour l'utilisation des comparateurs dans le cadre du développement clinique d'un médicament.....	141
<u>Annexe 4</u> : Chapitre « Comparateurs cliniquement pertinents » des avis de transparence	142
<u>Annexe 5</u> : Recommandations EUnetHTA pour le choix du comparateur le plus pertinent dans l'évaluation des technologies de santé.....	143
<u>Annexe 6</u> : Grille d'extraction standardisée utilisée pour l'étude rétrospective.....	144
<u>Annexe 7</u> : Répartition des notations de la CT en fonction de l'identification de CCP, de la réalisation d'ECR et de la pertinence des comparateurs utilisés	146

« Le critique compare toujours, l'incomparable lui échappe »
Jean Cocteau – *Le Coq et l'Arlequin* (1918)

INTRODUCTION

CONTEXTE REGLEMENTAIRE

Comme en dispose la législation française, on entend par médicament « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* »¹. Cette définition est commune à l'ensemble des pays membres de l'Union Européenne (UE) car elle résulte de la transposition en droit français de l'article 1 de la Directive européenne instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain².

Les médicaments sont des produits pharmaceutiques, c'est à dire des produits utilisés en médecine (humaine ou animale) dont la fabrication, la détention et/ou la délivrance nécessitent des connaissances pharmaceutiques. Ils appartiennent plus largement aux technologies de santé, terme qui regroupe toutes les interventions susceptibles d'être utilisées pour promouvoir la santé, prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie, pour la rééducation ou les soins au long cours. Ce terme englobe les produits pharmaceutiques, les dispositifs, les interventions et les systèmes organisationnels utilisés dans les soins de santé³.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les produits pharmaceutiques sont un élément fondamental de la médecine et doivent de ce fait être sûrs, efficaces, de bonne qualité, prescrits et utilisés de manière rationnelle⁴. Ces exigences particulières résultent du fait que les médicaments ne sont pas des biens de consommation comme les autres. Rappelons que les bien de santé, notamment le médicament, possèdent des spécificités, principalement économiques, expliquées par l'asymétrie d'information qu'il existe entre le médecin expert prescripteur et le patient consommateur et atténué, par le fait que le payeur n'est ni l'utilisateur ni le prescripteur, par l'équité constitutionnelle d'accès aux soins et par le fait qu'en plus d'être un bien de consommation, la santé est également un bien d'investissement⁵. Mais au-delà de ces particularités qui légitiment la séparation de l'économie de la santé et de l'économie générale, une autre caractéristique propre aux médicaments est qu'ils ne sont pas anodins. En effet, bien qu'ils soient développés dans le but d'améliorer l'état de santé des individus, ils peuvent représenter un risque pour la santé individuelle et/ou collective lorsque certaines précautions ne sont pas respectées concernant leur développement, leur fabrication ou leur utilisation. Par conséquent, le médicament répond à une réglementation très stricte et s'inscrit dans un circuit hautement qualifié, surveillé et encadré, depuis sa mise au point jusqu'à sa mise à disposition aux patients. Cette réglementation est d'autant plus présente que l'on s'approche de la phase d'accès au marché qui inclue l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), nécessaire à la commercialisation, et l'Évaluation des Technologies de Santé (ETS) permettant d'établir les modalités de mise à disposition.

La première partie réglementaire de ce document s'attachera à décrire les différentes étapes du cycle de vie du médicament, en particulier celle de l'accès au marché.

CONTEXTE ECONOMIQUE

En France, ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que la consommation et le développement des technologies médicales débuta une croissance sans précédent nécessitant la mise en place d'une véritable politique de régulation⁶. Jusqu'à cette date, les médicaments étaient mis sur le marché par simple décision administrative prenant en compte des avis de notables hospitalo-universitaires⁷. Ainsi, le premier dispositif de prise en charge des dépenses pharmaceutiques, mis en place avec l'ordonnance du 19 octobre 1945 créant la sécurité sociale, permettait aux médicaments d'être remboursés par les caisses d'assurance maladie d'après les frais exposés par les assurés. La liste des médicaments remboursables était, quant à elle, fixée par arrêté ministériel sur avis d'une commission purement administrative.

Partant des constats que le développement scientifique était trop abondant et complexe pour être suivi individuellement et qu'une décision en santé devait être fondée sur des preuves actualisées, c'est en 1965 et 1967, que furent créées respectivement la première commission d'AMM et la première commission scientifique chargée de proposer une liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, la Commission COUDURIER⁸. Par la suite, c'est avec la forte croissance dans le domaine de la tomodensitométrie dans les années 70, un enjeu économique majeur pour les politiques publiques, que le concept d'Évaluation des Technologies de Santé (ETS) ou *Health Technology Assessment (HTA)* a vu le jour. La demande adressée à la communauté scientifique était de développer des méthodes et des concepts permettant l'intégration des résultats de la recherche dans les processus de soins et de prise de décision⁹. L'année 1980 verra l'introduction dans la législation française de l'évaluation comparative des produits de santé^a ainsi que la création d'une commission purement scientifique connue aujourd'hui sous le nom de commission de la Transparence (CT). Les médicaments allaient donc pouvoir être évalués de manière scientifique, formelle et rigoureuse dans une optique d'aide à la décision. La tarification des médicaments et des autres produits de santé allait logiquement suivre, selon la théorie économique de la valeur utilité, le principe du prix fondé sur la valeur perçue ou *Value-Based Pricing (VBP)* à l'inverse du *Cost-Based Pricing (CBP)*, utilisé jusqu'alors, indexant le prix sur le coût de production comme pour la majorité des biens de consommation « classiques ».

Jusqu'à récemment, la valeur du médicament en France était donc évaluée selon une seule composante scientifique. Ce n'est qu'en 2008, dans un contexte de ressources limitées, de maîtrise des dépenses, d'innovations croissantes et de plus en plus coûteuse, qu'une composante économique a été

^a Référence à la création du critère d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par l'article 3 du Décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif au remboursement des médicaments aux assurés sociaux, comme seul critère d'évaluation pour l'accès au remboursement.

introduite dans l'ETS afin d'assurer la pérennité du système. Cette disposition sera renforcée en 2013 par l'obligation de mener des évaluations médico-économiques (EME) afin d'analyser l'efficacité de certaines technologies de santé, un critère désormais à part entière pour l'accès au marché^b. Il s'agit là d'un profond changement dans le processus de tarification des technologies de santé faisant un peu plus pencher le système de santé Français historiquement bismarckien vers la logique collective du système beveridgien⁵.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE

L'ETS a initialement été définie comme une évaluation systématique des propriétés, des effets et/ou impacts des technologies dans une perspective sociale, économique et organisationnelle. En France, cette évaluation est sous la responsabilité d'une autorité indépendante, la Haute Autorité de Santé (HAS). Considérant l'incertitude qui entoure l'EME ainsi que son caractère exclusif et relativement inexpérimenté, l'évaluation médico-technique effectuée par la CT est toujours l'outil principal d'aide à la décision.

Dans l'optique d'élaborer une politique de santé fondée sur des données probantes, cette évaluation a pour fondements l'*Evidence-Based Medicine (EBM)* ou la médecine fondée sur les preuves. L'évaluation d'un médicament implique de ce fait une méthodologie rigoureuse dans le cadre des essais cliniques explicatifs et notamment des essais contrôlés randomisés (ECR). Cette méthodologie repose sur des principes élémentaires, nécessaires à sa pertinence clinique, dont le principe de comparaison. En effet, l'évaluation d'un produit de santé ne saurait s'envisager que dans le cadre d'une comparaison avec les résultats moyens observés dans un groupe témoin afin d'évaluer l'efficacité relative du traitement à étudier par rapport au(x) comparateur(s) et donc sa place dans la stratégie thérapeutique. Partant de ce principe de base, la pertinence de l'efficacité relative d'un produit de santé et donc de la décision qui en découle tiennent principalement au choix du comparateur.

Lors d'une demande d'inscription, de réévaluation ou de renouvellement de l'inscription sur les listes des médicaments remboursables, la CT évalue d'une part la valeur thérapeutique intrinsèque du médicament dans le but d'éclairer la décision de prise en charge par l'assurance maladie et d'autre part sa valeur relative par rapport aux alternatives disponibles afin d'aider les pouvoirs publics à déterminer l'effort financier à consentir. Pour ce faire, la CT répertorie tout d'abord les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) du médicament évalué^c. D'un point de vue purement scientifique, l'identification CCP revient à se poser la question : « *versus quelle stratégie thérapeutique serait-il pertinent de disposer de*

^b L'année 2008 correspond à la création de la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS par la LFSS. En 2013, ses missions médico économiques sont étendues aux médicaments ayant un impact financier et/ou organisationnel prévisible important (cf. Partie 1, Chapitre III.2.5.1).

^c Les CCP sont définis comme les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses utilisées au même niveau de la stratégie thérapeutique que le médicament évalué et destinées à la même population (cf. Partie 2, Chapitre III.2.1).

« données comparatives afin d'évaluer au mieux l'apport du médicament dans la stratégie de prise en charge thérapeutique actuelle ? ». La CT analyse ensuite les données cliniques disponibles, provenant idéalement d'études comparatives. L'identification des CCP a donc pour objectif d'aider la CT à statuer sur la pertinence des données fournies, la couverture du besoin thérapeutique et la place dans la stratégie thérapeutique du médicament évalué. Elle sert également au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) à fixer et réguler les prix des médicaments sur le marché français. Dans ce sens, il apparaît nécessaire que les comparateurs choisis dans les études soient des CCP (quand ils existent) afin que l'évaluation et la décision pour la collectivité puissent se faire de manière objective.

La seconde partie de ce document approfondira le concept de comparaison ainsi que les exigences en termes de méthodologie comparative et de comparateurs attendus.

PROBLEMATIQUES

Bien que les recommandations et les exigences concernant la qualité de la démonstration dans l'évaluation des médicaments soient claires et harmonisées, les firmes pharmaceutiques font face à certaines contraintes pour le choix des comparateurs à utiliser au cours des développements cliniques. Cela est principalement dû à la multiplicité des designs possibles, à la multiplicité des comparateurs disponibles, aux attentes divergentes des autorités d'évaluation ainsi qu'aux développements concomitants, dans un contexte de précocité des développements et dans l'optique d'un bénéfice financier optimal. La CT et le CEPS se heurte également à certaines difficultés concernant l'identification des CCP et leur utilisation notamment en cas de médicaments « orphelins » rendant l'évaluation de leur efficacité relative et la fixation de leur prix complexes. Enfin, le choix et donc la pertinence des comparateurs utilisés par les firmes dans les études fournies à l'appui des demandes sont parfois remis en cause par la Commission. L'utilisation d'un comparateur non pertinent ne lui permet pas d'apprécier l'apport du médicament évalué dans la stratégie de prise en charge et cela pourrait logiquement impacter sa mise à disposition aux patients.

La troisième partie de cette thèse a pour objectif de présenter la méthodologie et les résultats d'une étude descriptive rétrospective menée au sein du Service Évaluation des Médicaments (SEM) de la HAS dont les objectifs principaux étaient d'étudier la typologie des comparateurs et les conséquences sur l'accès au marché de certains médicaments évalués par la CT.

PREMIERE PARTIE :
L'ACCES AU MARCHE DES MEDICAMENTS EN FRANCE

I. RAPPELS SUR LE DEVELOPPEMENT DU MEDICAMENT

Le cycle de vie du médicament peut être découpé en trois grandes phases (cf. Figure 1) dont on distingue une phase de recherche et de développement (R&D) permettant de sélectionner et d'étudier le meilleur candidat médicament, une phase réglementaire afin d'en autoriser la commercialisation et d'en préciser les modalités notamment financières (i.e. l'accès au marché) et enfin une phase de mise à disposition aux patients et de surveillance post-commercialisation.

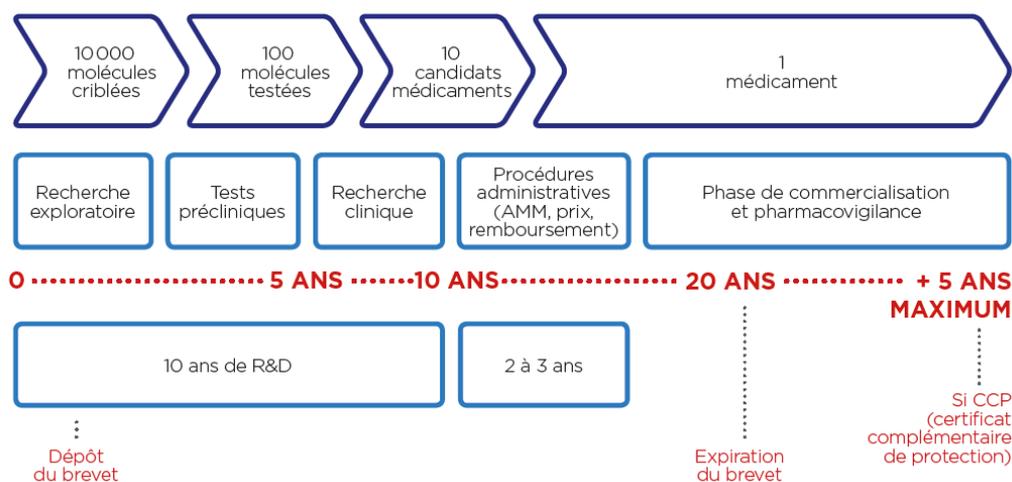


Figure 1 : Cycle de vie du médicament (source : LEEM)

Pour saisir l'importance de l'accès au marché du médicament dans son cycle de vie, il convient de se remémorer succinctement les grandes étapes de sa genèse. La conception d'un médicament correspond à la phase de R&D^d. Il s'agit d'une entreprise longue, coûteuse et incertaine. En effet, il est communément admis que sur 10 000 molécules identifiées, une seule arrivera sur le marché en tant que médicament. Cette phase dure généralement 12 ans et coûte environ 1 milliards de dollars^d. Elle se décompose en deux grandes étapes : la recherche, dont le but est la découverte des substances susceptibles de devenir un médicament, et le développement, qui a pour objectif d'étudier les effets propres de ces produits^e. Les étapes de recherche (ou recherche exploratoire) et de développement (ou recherche appliquée) sont-elles même découpées en plusieurs phases permettant successivement d'accumuler des éléments de preuve.

^d Bien que peu de données soient disponibles dans la littérature concernant les coûts réels de développement des médicaments, cette estimation historique semble être obsolète aujourd'hui. Une étude de 2016 de DiMasi *et al.* (*Innovation in the pharmaceutical industry : New estimates of R&D costs*) fait état d'un coût de développement d'environ 3 milliards de dollars. Cette étude est cependant sujette à débats car l'estimation dépend du type de produit, du point de vue des auteurs quant aux coûts à prendre en compte (e.g. coûts d'opportunités, développements avortés et rachats de molécules) et de la disponibilité de l'information.

^e Il ne serait pas approprié de parler de R&D sans mentionner la recherche translationnelle (ou recherche de transfert), une composante majeure de la recherche biomédicale se déroulant auprès du patient. Celle-ci permet schématiquement de faire le lien entre recherche fondamentale et la recherche clinique en développant des applications cliniques à partir d'une découverte exploratoire ou en favorisant l'exploration de nouveaux concepts à partir d'une observation clinique.

I.1. Recherche exploratoire

La recherche exploratoire¹¹ précède le dépôt du brevet et son coût est généralement considéré comme modéré. Elle se décompose en deux étapes : la recherche fondamentale et l'étape de criblage.

- La recherche fondamentale a pour objectif de produire des connaissances en recherchant les mécanismes et déterminants de maladies identifiées (épidémiologie, physiopathologie, biomarqueurs...), de valider les cibles thérapeutiques potentielles c'est-à-dire en général un mécanisme essentiel à leur survenue et de déterminer les objectifs à atteindre pour les contrôler. Classiquement, la recherche fondamentale d'amont est menée par des entreprises de biotechnologies ou par des laboratoires universitaires (recherche académique ou institutionnelle).
- L'étape de criblage est effectuée principalement par les entreprises du médicament ou les entreprises de biotechnologie. Il s'agit de sélectionner les molécules susceptibles de présenter un intérêt thérapeutique. A ce stade plus de 10 000 molécules vont être criblées *in vitro* (grâce à des « robots de criblage ») pour aboutir à la sélection d'une centaine de molécules « tête de séries » potentiellement efficaces.

A l'issue de la phase de recherche exploratoire, un brevet pourra être déposé. Le brevet, introduit en 1994 par l'accord sur les Aspects de Droits de Propriété Intellectuelle touchant au Commerce (ADPIC), encourage la recherche et l'investissement puisqu'il confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire de 20 ans en contrepartie de la publication de l'innovation^{12.f}.

I.2. Recherche appliquée

Le développement des médicaments, aussi appelé recherche expérimentale ou orientée, se poursuit avec la recherche appliquée qui n'est autre qu'une phase d'expérimentation permettant de produire des connaissances sur le comportement des candidats médicaments. Ces données visent notamment à évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation des médicaments et sont indispensables au dossier de demande d'AMM du futur médicament. On distingue les études précliniques menées en laboratoire principalement chez l'animal et les études cliniques conduites chez l'homme.

^f Un certificat complémentaire de protection (CCP) peut également être octroyé en cas de demande dans les 6 mois suivant la première AMM. Il permet de protéger l'innovation pendant 5 années supplémentaire afin de compenser la durée exceptionnellement longue de sa recherche. De plus, le brevet et le CCP ne doivent pas être confondus avec la « protection des données » qui est une protection spécifique attachée au dossier de demande d'AMM. L'objectif n'étant pas de récompenser une création intellectuelle mais de préserver des renseignements qui ont occasionné des frais de recherche très importants. Enfin, il existe une troisième protection intellectuelle, le nom de marque, souvent considéré comme un gage de qualité par le patient, il sert à distinguer les médicaments d'une personne physique ou morale.

La recherche préclinique¹³ est réalisée tout d'abord *in vitro* sur des systèmes moléculaires inertes (cellules et cultures) puis *in vivo* sur des modèles animaux. Elle permet de recueillir des informations sur la pharmacologie, la pharmacocinétique et les paramètres toxicologiques du médicament à partir de modèles non humains. A l'issue de la phase de recherche préclinique, on dispose d'une première approche sur le devenir du futur médicament et les potentiels effets indésirables à suivre de manière proactive lors des essais cliniques. Cette étape permettra *in fine* de sélectionner une dizaine de candidats médicaments qui seront testés chez l'homme.

La recherche clinique¹⁴ appartient à la recherche biomédicale car elle implique la personne humaine (volontaire, malade ou bien portante). Les essais cliniques en sont la branche interventionnelle au cours desquels on teste la véracité ou non d'une hypothèse. Ils permettent d'établir les caractéristiques pharmacologiques et pharmacocinétiques du médicament, la dose optimale ainsi que les informations sur son efficacité et sa sécurité d'emploi en conditions expérimentales. Les essais cliniques sont réalisés en milieu hospitalier ou en cabinet médical selon les bonnes pratiques cliniques (BPC) et sous la responsabilité de médecins « investigateurs ». En France, pour réaliser des études impliquant la personne humaine, il est nécessaire d'obtenir un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Il existe schématiquement quatre phases successives de recherche clinique donnant chacune lieu à une approche différente :

- Phase I : L'objectif des études de phase I est d'explorer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du candidat médicament. Plus précisément il s'agira de tester l'innocuité et le comportement du produit chez l'homme. Plusieurs études de phase I sont généralement réalisées pour un même médicament afin de répondre à l'ensemble de ces objectifs. Cette phase est menée sur un petit nombre de volontaires sains⁹ (entre 20 et 80), dure de quelques mois à 1 an et représente environ 10% des dépenses de R&D.
- Phase II : Les essais de phase II cherchent à déterminer le type de malades qui pourront être traités par le produit, la relation dose/effet et le schéma thérapeutique envisagé. On distingue généralement la phase IIa, permettant d'examiner la relation entre les différentes doses du médicament et les effets thérapeutiques et/ou indésirables et la phase IIb qui vise à apporter la preuve du concept clinique ou « *proof of concept* » c'est à dire démontrer une efficacité préliminaire et une tolérance acceptable à court terme à la dose optimale et sur la population ciblée par le médicament. Les essais de phase II conditionnent le démarrage d'essais de phase

⁹ En cancérologie, en raison de la toxicité élevée des anticancéreux, les études de phase I sont réalisées sur un petit échantillon de volontaires malades, généralement en situation d'échec thérapeutique (dernière ligne).

III de grande ampleur, sont réalisés chez un petit nombre de patients (jusqu'à 100 ou 200), peuvent durer jusqu'à 2 ans et représentent environ 25 % des dépenses de R&D.

- Phase III : Les études de phase III, appelés « essais thérapeutiques », ont pour principal objectif de confirmer l'efficacité thérapeutique et la tolérance (risques avérés à court terme et potentiels à long terme) du médicament sur un grand nombre de patients (jusqu'à plusieurs milliers) en vue de la commercialisation^h. Les patients se veulent représentatifs des futurs patients mais sont souvent ultra-sélectionnés afin de diminuer le risque d'échec. Des études complémentaires sont effectuées en parallèle pour préciser les interactions médicamenteuses, les paramètres pharmacocinétiques ou l'efficacité dans certaines sous-populations à risque. Les essais de phase III comptent pour 35% des dépenses de R&D et dure généralement de deux à cinq ans.
- Phase IV : Les essais de phase IV ou essais post-marketing sont réalisés une fois l'AMM obtenue dans les indications prévues par celle-ci. Il s'agit également d'essais interventionnels (à différencier de la pharmacovigilance post-AMM et des études pharmaco-épidémiologiques) qui vont permettre d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle et sur le long terme sa tolérance. Les essais de phase IV durent généralement plusieurs années et nécessitent beaucoup de patients.

Il est nécessaire de préciser que cette apparente simplicité dans l'enchaînement des différentes phases cliniques ne reflète en aucun cas la réalité. En effet, il existe une multitude de développements cliniques avec des objectifs et des designs différents. Ainsi, les trois premières phases se chevauchent rendant l'entreprise bien plus complexe qu'elle n'est présentée ici. On distingue fréquemment des études de phase I/II ou II/III ainsi que des demandes d'AMM précoces sur des preuves de concept clinique.

Enfin, à l'issue de cette longue phase de R&D, si les résultats des essais cliniques sont concluants et que la firme titulaire du brevet souhaite mettre son produit à disposition des patients, celle-ci devra préalablement le soumettre à une phase réglementaire et administrative d'accès au marché.

Le concept d'accès au marché ou *Market Access* a initialement été défini par l'Organisation mondiale du commerce (OMC) comme « *les conditions ainsi que les mesures tarifaires et non tarifaires convenues par les Membres pour l'admission de produits spécifiques sur leurs marchés* »¹⁵. Par extrapolation l'accès au marché des médicaments correspond donc aux règles et conditions permettant à une firme pharmaceutique de commercialiser un médicament issu de son développement dans un marché national spécifique. Ces règles peuvent être qualifiées de règles génériques (applicables à tous

^h Les études d'efficacité sur lesquelles reposent les dossiers de demande d'AMM et de remboursement sont des « études pivots ». Il s'agit généralement d'essais de phase III, de grande ampleur, si possible comparatifs mais il peut parfois s'agir d'essais de phase II dans le cas notamment de développements précoces.

les médicaments) correspondant à l'homologation du produit via son AMM, les conditions de mise à disposition et son inscription au remboursement, ainsi que de règles spécifiques correspondant aux accords, notamment financiers, visant à optimiser l'accès des patients à un médicament désigné¹⁶. Les différentes étapes réglementaires auxquelles doivent se soumettre les médicaments en vue de leur accès au marché en France sont décrites dans la Figure 2 ci-dessous.

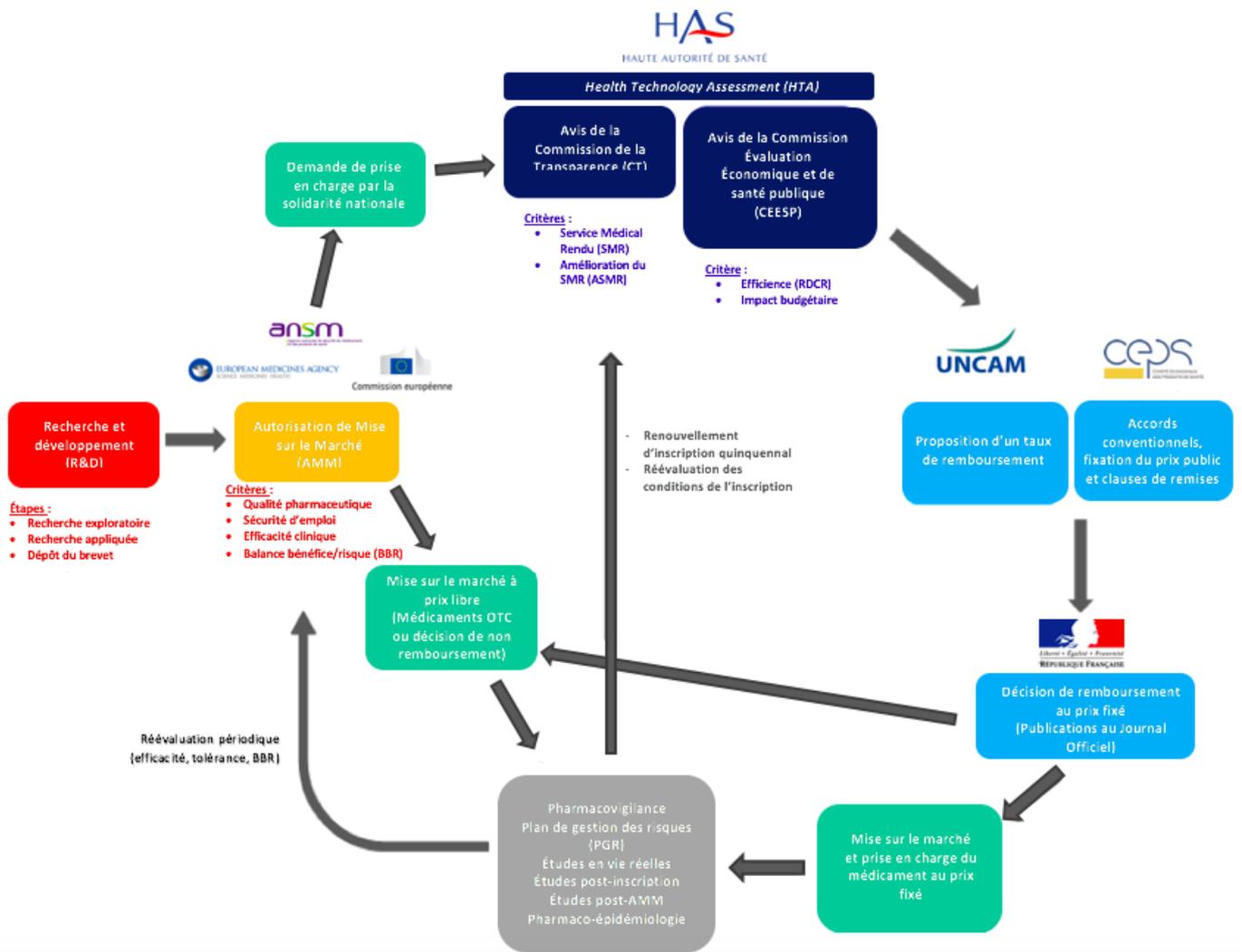


Figure 2 : Le circuit d'accès au marché du médicament en France (d'après DGS – MICOM – juin 2016)

II. L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

L'AMM est la première étape du processus d'accès au marché et représente un prérequis essentiel à la commercialisation d'un médicament fabriqué industriellement. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE¹⁷ telle que transposée en droit français à l'article L5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP).

II.1. Prérequis pour l'AMM

Pour obtenir une AMM, le laboratoire exploitant devra déposer une demande auprès des autorités compétentes assortie d'un dossier technique au format CTD (*Common Technical Document*) qui comprend les renseignements et documents énoncés à l'article R5121-25 du CSP. On distingue notamment les données chimiques, pharmaceutiques, et biologiques du médicament ainsi que les résultats des essais précliniques et cliniques. Ce dossier permettra d'examiner le bien-fondé de la demande et d'évaluer le produit selon trois critères scientifiques principaux : la qualité pharmaceutique, la sécurité d'emploi et l'efficacité clinique.

Plus précisément, outre le prérequis indispensable de qualité (pureté, activité, uniformité de la forme pharmaceutique, biodisponibilité et stabilité), l'AMM doit également être le gage d'une balance bénéfice/risque (BBR) supposée favorable. Autrement dit les bénéfices attendus du médicament en termes d'efficacité doivent être supérieur aux risques, c'est à dire aux effets indésirables supposés. Précisons qu'à ce stade, en cas de qualité pharmaceutique acceptable et de BBR positive, le médicament doit seulement être supérieur au placebo en termes d'efficacité pour obtenir l'AMM. L'AMM est donc une récompense pour un médicament sûr et actif sans être un gage d'avancée thérapeutiqueⁱ.

II.2. Procédures d'instruction

Comme l'illustre la [Figure 3](#) ci-dessous, il existe 4 procédures d'AMM différentes dont 3 européennes (centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle)¹⁸. Les critères pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques quelle que soit la procédure suivie.

ⁱ Si l'on estime que la diversification des thérapeutiques disponibles, même équivalentes, ne constitue pas une avancée thérapeutique en soit.

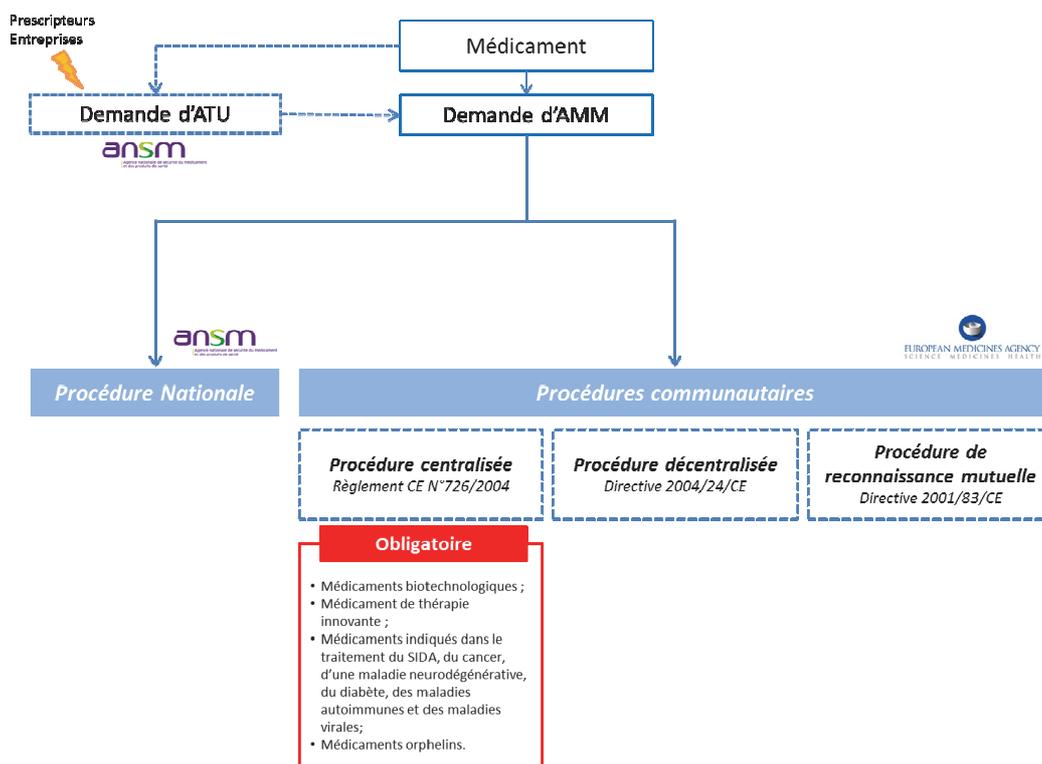


Figure 3 : Procédures d'autorisations des médicaments en France (source : ANSM)

On distingue :

- La procédure centralisée (CP)¹⁹ permettant d'obtenir une seule AMM valable dans tous les états membres (EM) de l'UE. Cette procédure est gérée et coordonnée par le Comité des médicaments à usage humain ou *Committee for medicinal products for human use* (CHMP) de l'*European Medicine Agency* (EMA). Conformément à l'article 3 du règlement européen (CE) n°726/2004, la procédure centralisée est obligatoire pour les médicaments :
 - issus des biotechnologies,
 - de thérapie innovante,
 - à usage humain contenant une nouvelle substance active et indiqués dans le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, de maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ou de maladies virales,
 - et désignés orphelins^k.

^j L'agence européenne du médicament est une agence de l'UE créée en 1995 par le règlement européen (CEE) n° 2309/93 du conseil du 22 juillet 1993 afin d'harmoniser les critères d'accès des médicaments sur le marché européen.

^k Les médicaments orphelins ou « *orphan drugs* » sont des médicaments destinés au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares (*i.e.* dont la prévalence ne dépasse pas 5 cas sur 10 000 personnes dans l'UE), graves (*i.e.* menace pour la vie ou pouvant entraîner une invalidité), en l'absence d'alternatives autorisées ou, s'il en existe, en prévision d'un bénéfice notable (Règlement (CE) n°141/2000). Ce statut est délivré par l'EMA, par l'intermédiaire de son Comité des médicaments orphelins (COMP), sur demande de l'industriel et à n'importe quel moment du développement. Il a pour objectif d'inciter financièrement les promoteurs aux développements coûteux et à rentabilité moindre. A noter que le statut orphelin est délivré spécifiquement dans une indication ou une pathologie, on parle donc généralement de « maladie orpheline ».

Pour obtenir une AMM centralisée, le demandeur doit transmettre un dossier unique à tous les EM. L'EMA choisira un EM rapporteur et un EM co-rapporteur chargés d'instruire le dossier mais chaque EM « destinataires » pourra émettre un avis et des commentaires (la France est représentée par l'ANSM comme rapporteur auprès de l'EMA). Le processus d'évaluation prend un maximum de 210 jours bien qu'il puisse y avoir des arrêts de calendrier ou « *clock-stop* » afin de fournir des données complémentaires demandées par l'EMA. L'avis ou « *opinion* » est envoyé à la Commission Européenne qui prendra ou non la décision d'accorder l'AMM. Enfin, un rapport européen public d'évaluation (EPAR) sera publié sur le site de l'EMA.

- La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)¹⁷ qui permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs EM à partir d'une première AMM nationale obtenue dans un EM de référence ou *Reference Member State* (RMS). Pour ce faire, le demandeur choisit les pays impliqués dans cette procédure auxquels il délivrera un dossier identique. Ces états membres ont un délai de 90 jours sans *clock-stop* pour reconnaître l'autorisation déjà délivrée par le RMS ou pour trouver un accord. Le RMS est quant à lui en charge de l'harmonisation des indications, de l'étiquetage et de la notice au sein des EM impliqués. L'AMM sera ensuite délivrée au niveau national dans un délai de 30 jours par chaque autorité compétente.
- La procédure décentralisée (DCP)¹⁷ qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans plusieurs EM choisis par le demandeur, lorsqu'aucune autorisation n'a été délivrée dans l'UE. Le choix du RMS relève ici du laboratoire exploitant le médicament. Cette procédure se déroule en 210 jours, avec un *clock-stop* possible. A l'issue de cette procédure, un accord devra être trouvé entre tous les EM impliqués et doit aboutir à un résumé des caractéristiques du produit (RCP), une annexe II, un étiquetage et une notice communs. Tout comme la MRP, l'AMM est délivrée au niveau national dans un délai de 30 jours.

A noter que pour les DCP et les MRP, en cas de désaccord entre les EM, le RMS doit en informer le Groupe de coordination des procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh) afin que les points de désaccord y soient discutés. A défaut d'accord dans les 60 jours, le RMS doit saisir l'EMA afin d'engager une procédure d'arbitrage communautaire auprès du CHMP.

- Enfin, la procédure nationale permet d'obtenir une AMM dans un seul EM si le médicament n'est pas autorisé dans un autre EM de l'UE. L'utilisation de la procédure nationale est désormais limitée en raison de la globalisation du marché et du caractère obligatoire de la CP. En France, le délai d'instruction est de 210 jours avec *clock-stop*.

II.3. Obtention de l'AMM

A l'issue de la phase d'instruction, si le médicament répond aux prérequis nécessaires pour une utilisation sûre et encadrée, l'AMM pourra être délivrée par deux autorités compétentes distinctes selon le type de médicament en question et/ou la procédure d'AMM choisie :

- L'agence de régulation de l'EM dans lequel le médicament prévoit d'être mis sur le marché et dont le champ d'action est purement national (procédures nationales, MRP et DCP). En France, c'est le directeur général de l'ANSM¹ qui octroi ces AMM après avis de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice risque des produits de santé ;
- La Commission Européenne (CE) en cas de procédure communautaire (procédure centralisée) après avis de l'EMA.

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de 5 ans^m à l'issue desquels elle pourra être renouvelée sans limitation de durée sauf si l'autorité compétente décide pour des raisons ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans.

L'AMM est un document constitué d'une décision d'octroi (*ampliation*) et des annexes suivantes :

- L'annexe I qui n'est autre que le RCP. Il s'agit du document de référence à destination des professionnels de santé résultant d'une proposition par les laboratoires pharmaceutiques mais dont la rédaction finale est contrôlée par les autorités compétentes. Conformément à l'article 11 de la directive 2001/83/CE¹⁷, il comporte les données essentielles suivantes : dénomination commerciale et internationale, indications, posologie, contre-indications, effets indésirables, pharmacocinétique, pharmacodynamie, interactions médicamenteuses etc. ;
- L'annexe II qui comprend l'identification du fabricant, les conditions de prescription et de délivrance (CPD) et les conditions et restrictions d'utilisation. Les CPD définissent les modalités d'accès à un médicament dans l'intérêt des patients. En effet, la prescription d'un médicament peut être restreinte, c'est-à-dire réservée à certains spécialistes, ou soumises à certaines conditions (concernant la durée de traitement, les examens complémentaires à effectuer ou les modalités de délivrance). Lors de leur mise sur le marché, une grande majorité des

¹ L'ANSM est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé créé par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé, suite notamment au scandale de l'affaire Médiator. Elle s'est substituée le 1^{er} mai 2012 à l'Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (Afssaps) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles, de pouvoirs et de moyens renforcés.

^m Les AMM sont initialement délivrées pour 5 ans sauf en cas d'AMM conditionnelle (s'il existe une incertitude sur la BBR) ou d'AMM sous circonstance exceptionnelle (si le dossier d'AMM est incomplet), auxquels cas les autorisations sont valables 1 an dans l'attente de résultats supplémentaires.

médicaments, en raison de leur toxicité potentielle, sont aussi classés sur une des listes de substances « vénéneuses »^{20, n} qui régleme leur prescription ;

- L'annexe IIIa : l'étiquetage ;
- L'annexe IIIb : la notice ou information du patient.

En cas de procédure européenne, ces annexes sont identiques entre chaque pays mais il est possible de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM et retrouvées dans la « *blue box* »^o.

Précisons enfin que l'ANSM est également chargée d'émètre une recommandation à destination du ministre de la santé afin que le médicament puisse être inscrit sur une liste positive dite liste de rétrocession²¹. La rétrocession hospitalière consiste en la dispensation de médicaments « rétrocédables » à des patients ambulatoires par des pharmacies à usage intérieur (PUI) d'établissements de santé dument autorisées. Ce circuit de distribution est choisi pour des motifs de santé publique, des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration ou la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription et/ou de leur délivrance.

II.4. Dispositifs dérogoires à l'AMM

En France, la mise à disposition des médicaments aux patients passe obligatoirement par l'obtention d'une AMM sauf dans certains cas dérogoires précis. Un dispositif d'accès précoce à des médicaments ne bénéficiant pas (encore) d'une AMM pour les patients qui ne peuvent pas rentrer dans un essai clinique est possible, il est conditionné à l'obtention d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) délivrée par l'ANSM^{22, p}.

Les conditions d'utilisation à des fins thérapeutiques et à titre exceptionnel des médicaments sous ATU sont fixées par la loi²³. Celle-ci précise notamment que « *ces médicaments doivent être destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement*

ⁿ Les médicaments « listés » sont soumis à prescription médicale obligatoire (PMO). On distingue les médicaments sur liste I (cadre rouge sur la boîte) qui sont des substances jugées dangereuses, les médicaments sur liste II (cadre vert) qui sont jugées potentiellement dangereux ainsi que la liste des médicaments stupéfiants (ou assimilés stupéfiants) et celle des médicaments psychotropes. Certains, considérés sans danger, sont classés « hors liste » et peuvent être obtenus sans ordonnance (prescription médicale facultative ou PMF). Précisons qu'un médicament listé pourra être remboursable ou non selon la demande du laboratoire et la décision de prise en charge. A l'identique, un médicament non listé pourra être remboursable ou non, mais en cas d'inscription au remboursement, ils ne feront l'objet d'une prise en charge que s'ils sont prescrits. Enfin, pour les PMF, quand la firme ne demande pas le remboursement, on parle de médicaments en accès libre ou OTC (« *over the counter* »), non remboursables dont le prix est libre et la publicité grand public autorisée.

^o La « *blue box* » correspond au cadre entouré d'un filet bleu qui figure sur les conditionnements secondaire (extérieur) des spécialités pourvues d'une AMM européenne. Dans ce cadre, se trouvent les mentions propres à la réglementation nationale du pays dans lequel la spécialité est commercialisée, en particulier les CPD et les conditions de prix et de remboursement.

^p L'ATU est une spécificité Française d'accès aux traitements innovants héritée de la mise à disposition précoce des trithérapies antivirales dans les années 1990.

approprié disponible sur le marché, et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. Leur efficacité et sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ». Précisons que l'ATU ne peut être délivrée par l'ANSM que si une demande d'AMM a été déposée pour le médicament concerné (ou si le laboratoire s'engage à déposer une telle demande dans un délai déterminé), ou bien si un essai clinique ou une demande d'autorisation d'essai clinique est en cours en France.

Les ATU sont également subordonnées à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), établi entre l'ANSM et le laboratoire pharmaceutique. Ce protocole comporte plusieurs éléments dont les modalités de suivi des patients traités et celles du recueil des données relatives aux caractéristiques des patients traités, à l'utilisation effective du médicament, à l'efficacité du médicament et aux effets indésirables résultant de cette utilisation²⁴. Il comporte également des informations à destination des patients, qui leurs seront remises par les médecins prescripteurs.

En pratique, il existe deux types d'ATU :

- L'ATU dite « de cohorte », qui concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées et s'adresse à un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un PUT. Elle est délivrée à la demande du laboratoire qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé » ;
- L'ATU dite « nominative », est délivrée pour un seul patient nommément désigné ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. Il s'agit de médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable au vu des données disponibles.

Enfin, il ne serait pas approprié d'évoquer les dispositifs dérogatoires à l'AMM sans mentionner les recommandations temporaires d'utilisation (RTU). Face à l'augmentation des prescriptions non conformes à l'AMM, le législateur a complété les champs réglementaires existant en France (AMM, ATU) par la possibilité d'encadrer les prescriptions hors AMM en objectivant leur intérêt thérapeutique par des RTU. Ces recommandations ont été introduites par la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé de décembre 2011. Elles sont élaborées par l'ANSM pour une période de 3 ans renouvelable. Là où les ATU permettent la mise à disposition précoce d'un produit sans AMM, les RTU viennent donc encadrer un usage hors-AMM d'un produit déjà autorisé^{25.g}.

^g Dû à un dispositif RTU long et complexe à mettre en place, des discussions entamées dans le cadre du CSIS (Conseil Stratégique des Industries de Santé) 2018, prévoient de pouvoir délivrer des ATU pour les extensions d'indications.

III. PRIX & REMBOURSEMENT

Le droit fondamental à la protection de la santé a été introduit par l'article 11 du préambule de la Constitution du 27 octobre 1946 et décliné dans le code de la santé publique²⁶. L'équité constitutionnelle d'accès au soin qui y est définie implique de garantir à toute personne un accès égalitaire aux soins nécessités par son état de santé, sans discrimination et par tous les moyens possibles²⁷. Les technologies de santé, en particulier les médicaments, sont donc des biens de consommations auxquels tous les citoyens doivent avoir accès, quand ils en ont besoin et indépendamment de leur capacité à payer. Dans ce sens, afin que le coût des traitements médicamenteux ne soient pas à la charge des usagers, le système de santé français, comme la majorité des systèmes de santé mondiaux, permet une prise en charge financière par des organismes d'assurance maladie publics ou privés une fois l'AMM obtenue et sous certaines conditions.

Rappelons également que selon le Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (TFUE), bien que la CE puisse légiférer en vue d'adopter des normes élevées de qualité et de sécurité des produits médicaux et qu'elle soit en charge de leur concurrence sur le marché européen, les EM sont responsables de l'organisation de leurs services de santé et de l'allocation des ressources²⁸. Cette compétence a été confirmée par la directive 89/105/CEE du Conseil des communautés européennes qui stipule que les pays maîtrisent leurs dépenses publiques liées aux produits de santé par des mesures économiques de contrôle du prix ou par des mesures de restriction quant à la gamme des produits couverts par les systèmes nationaux d'assurance-maladie²⁹. Enfin, l'article 1 du règlement européen du 31 mars 2004 stipule que les EM peuvent choisir, parmi les éléments figurant dans l'autorisation de mise sur le marché, les indications thérapeutiques et les tailles des emballages qui seront couverts par leurs organismes de sécurité sociale¹⁹. La gestion par les organismes d'assurance maladie du panier de soins remboursables et la fixation des prix sont donc des compétences purement nationales.

Il appartient néanmoins à la firme pharmaceutique titulaire de l'AMM de demander ou non le remboursement du médicament par la solidarité nationale et ce, dans chaque pays où elle souhaite le commercialiser. La demande de prise en charge financière d'un médicament ainsi que la fixation d'un taux de remboursement et d'un prix le cas échéant correspondent à la seconde étape du processus réglementaire d'accès au marché des médicaments permettant la détermination au niveau national des conditions spécifiques de leur commercialisation.

III.1. Sollicitation de prise en charge par la solidarité nationale

Dans le cas où l'exploitant du médicament ne sollicite pas le remboursement par l'assurance maladie, la procédure est simple et le prix est fixé librement par l'industriel. Le médicament pourra donc être commercialisé *ex tempore* sur un ou plusieurs marchés selon le type de procédure et dans le respect des CPD établies par l'AMM. Précisons néanmoins qu'en l'absence de prise en charge financière il est peu probable qu'un médicament (surtout s'il est onéreux) soit prescrit et/ou acheté de manière significative, ce qui peut représenter un manque à gagner pour les industriels.

A contrario, si le laboratoire exploitant souhaite la prise en charge du médicament par la solidarité nationale, ce qui est bien souvent le seul moyen de réellement mettre le produit à disposition des patients, il doit effectuer une demande d'inscription au remboursement. Dans ce cas, le médicament ne pourra être pris en charge que s'il est inscrit sur au moins une des deux listes positives suivantes :

- La liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux³⁰ autorisant le remboursement des spécialités dispensées dans les officines de ville ;
- La liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics³¹ permettant l'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation de ces médicaments par les collectivités publiques.

Dès l'AMM obtenue^r, que celle-ci ait été octroyée selon une procédure européenne ou nationale, le laboratoire exploitant doit donc adresser une demande d'inscription au ministre de la sécurité sociale qui en accuse réception et en informe le ministre de la santé. Une copie de cette demande accompagnée d'un dossier d'inscription (ou dossier de transparence) sont également adressés au Président de la CT ainsi qu'au Président de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). Dans le cas où le laboratoire demande l'inscription sur la liste des spécialités remboursables en ville (et/ou sur la liste en sus des prestations d'hospitalisation, *cf. infra*), la firme doit également transmettre au CEPS une proposition de prix, un dossier de prix et une copie du dossier de transparence³².

En cas de demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, le laboratoire exploitant peut également solliciter sa prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation auprès des ministres de la santé et de la sécurité sociale. En effet, dans le cadre de la tarification à l'activité

^r Notons qu'en théorie, la demande d'inscription fait suite à l'octroi de l'AMM. Cependant, en France, les laboratoires peuvent être éligibles à une procédure d'instruction anticipée pour les médicaments présumés innovants permettant une étude préliminaire par la CT dès le dépôt du dossier à l'EMA. On distingue également une procédure de dépôt anticipé pour tous les médicaments en procédure d'AMM centralisée autorisant le dépôt d'un pré-dossier de transparence dès l'avis positif du CHMP (*cf. Article L162-17-6 du CSS et règlement intérieur de la CT*).

(T2A), le financement des médicaments est assuré par les tarifs des prestations d'hospitalisation, basés sur des groupes homogènes de séjours (GHS), destinés à couvrir de façon forfaitaire les frais occasionnés par la mise à disposition de l'ensemble des moyens nécessaires à l'hospitalisation du patient. Toutefois, la prise en charge des patients nécessite parfois la prescription d'un médicament très innovant et particulièrement coûteux qui ferait littéralement exploser l'enveloppe forfaitaire en question et entrainerait la réticence des établissements à la référencer. Un dispositif dérogatoire a donc été institué par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2004 permettant une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie en plus du forfait d'hospitalisation à la seule condition que le médicament soit inscrit sur une liste positive dite « liste des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus »³³.

En cas de demande de remboursement, on distingue deux étapes majeures dans le circuit post-AMM du médicament permettant sa mise à disposition aux patients ; l'évaluation du médicament par la HAS, un outil d'aide à la décision ainsi que la décision en elle-même permettant d'arrêter un taux de remboursement, un prix et des modalités de financement. La Figure 4 ci-dessous résume le processus réglementaire en vue de l'accès au remboursement et, le cas échéant, de la fixation du prix des médicaments.

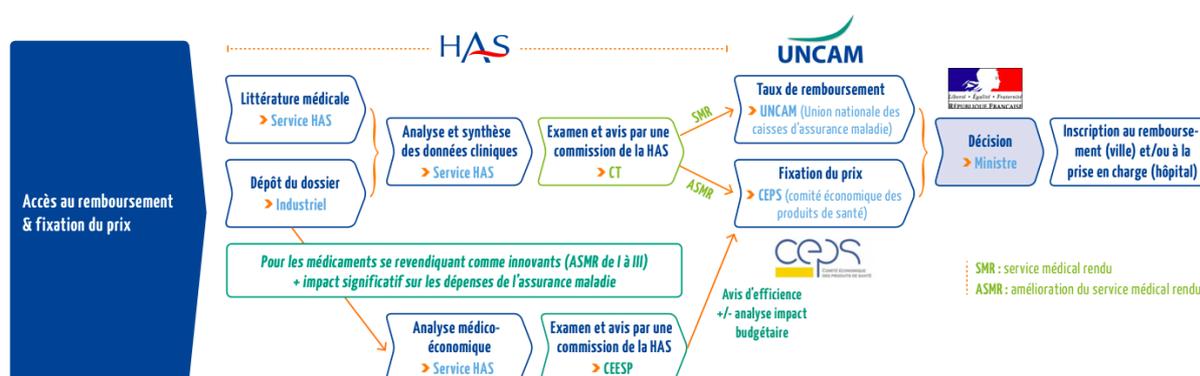


Figure 4 : Processus d'accès au remboursement et de fixation du prix (Source : HAS - mars 2017)

III.2. L'évaluation du médicament à la Haute Autorité de Santé

III.2.1. Généralités sur la HAS

III.2.1.1. Présentation et composition

La HAS est une autorité publique indépendante (API) à caractère scientifique, créée dans le cadre de la réforme Douste-Blazy par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie³⁴. Elle remplace depuis cette date l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) créée en 1996. La HAS est également régie par les dispositions des lois 2017-55 et 2017-54 du 20 janvier 2017 relatives aux autorités administratives indépendantes et autorités publiques indépendantes.

La gouvernance de la HAS est organisée autour³⁵ :

- D'un Collège responsable des orientations stratégiques, de la programmation et de la mise en œuvre des missions assignées à la HAS par le législateur. Le collège est constitué de 7 membres dont un président nommé par la Président de la République qui assurent chacun la présidence d'une commission spécialisée ;
- De 9 commissions spécialisées dont trois commissions règlementaires d'évaluation des technologies de santé, la commission de la Transparence, la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) et la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) ;
- De plusieurs services répartis au sein de 4 directions opérationnelles et d'un secrétariat général, l'ensemble étant dirigé par le président du Collège et le directeur général.

III.2.1.2. Missions

Les objectifs de la HAS consistent à contribuer à la régulation du système de santé, à en améliorer la qualité et l'efficacité. Dans ce sens, elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire les décisions, avec les professionnels de santé pour optimiser leurs pratiques et leurs organisations, et au bénéfice des usagers pour renforcer leurs capacités à faire leurs choix³⁶.

Les multiples missions et axes d'activité de la HAS visant à assurer à tous les patients et usagers un accès pérenne et équitable à des soins aussi efficaces, sûrs et efficaces que possible sont définis par la loi au travers de l'article L161-37 du CSS et peuvent être regroupés en 3 lignes directrices principales :

- L'évaluation des technologies de santé qu'elle soit scientifique, technique ou économique, en vue de la prise en charge par la solidarité nationale des médicaments, dispositifs médicaux, actes et prestations ;
- L'émission de recommandations, de bonnes pratiques ou de santé publique auprès des professionnels de la santé, du social et du médico-social[§] ;
- La mesure et l'amélioration de la qualité des soins de par, notamment, l'accréditation des médecins et des équipes médicales, la certification des hôpitaux et cliniques et l'information des usagers.

A noter que certaines évolutions législatives récentes ont confié à la HAS de nouvelles missions³⁷. Parmi celles qui sont propres à l'évaluation des médicaments, on distingue la mise en place de

[§] La HAS envisage désormais la santé dans sa globalité puisque son périmètre s'est élargi aux champs social et médico-social avec l'intégration de l'Agence nationale de l'évaluation et de la qualité des établissements et services sociaux et médico-sociaux (ANESM) le 1^{er} avril 2018.

rencontres précoces avec les laboratoires pharmaceutiques pour discuter des exigences et anticiper les dépôts de dossiers (loi de modernisation du système de santé du 2 janvier 2016) ou la nécessité de se prononcer sur l'absence d'alternative thérapeutique à un médicament en ATU de cohorte (loi de financement de la sécurité sociale pour 2017).

Par ailleurs, conformément à l'ordonnance du 26 janvier 2017 relative à la HAS, celle-ci doit réaliser chaque année une analyse prospective du système de santé comportant des propositions d'amélioration de la qualité, de l'efficacité et de l'efficience³⁸.

III.2.1.3. Déontologie

Le statut d'Autorité Publique Indépendante de la HAS implique qu'elle doit exercer ses missions avec transparence, impartialité et indépendance, trois exigences indispensables pour garantir la qualité de ses expertises. Dans ce sens, la HAS a mis en place une procédure de prévention des conflits d'intérêts (obligation pour toute personne interne ou externe participant à ses travaux de remplir une déclaration publique d'intérêts) ainsi qu'une procédure d'analyse et de gestion systématique des liens d'intérêts. Pour ce faire, elle a créé un comité de déontologie et d'indépendance de l'expertise (2006) et un comité de validation des déclarations d'intérêt (2017). Elle s'est également dotée d'un déontologue qui exerce ses missions en collaboration directe avec les services et les comités suscités.

Les règles de gestion des liens et de prévention des conflits sont colligées dans le Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts ainsi que dans la charte de déontologie.

III.2.2. L'ETS comme outil d'aide à la décision

L'ETS ou *Health Technology Assessment (HTA)* a initialement été définie comme une forme de programme de recherche examinant les conséquences à court et long terme, en termes de santé et de consommation des ressources, de l'utilisation d'une ou plusieurs technologies³⁹. Plus précisément, il s'agit d'un processus qui consiste en une évaluation systématique des propriétés, des effets et/ou impacts de ces technologies selon des perspectives clinique, économique, organisationnelle, sociale et éthique. L'ETS peut donc porter tant sur les effets directs et intentionnels des technologies que sur leurs conséquences indirectes non intentionnelles.

On distingue classiquement quatre axes d'évaluation principaux dont l'ensemble constitue une évaluation de type *HTA*⁴⁰ :

- L'évaluation technique : Cet axe a comme objectif de vérifier que la technologie fait ce pour quoi elle a été conçue. Le médicament constitue ici un sujet à part avec notamment les problématiques liées à la qualité pharmaceutique, au mécanisme d'action et à la pharmacocinétique évaluées lors de l'AMM.

- L'évaluation médicale : Il s'agit d'un des axes principaux de l'évaluation des médicaments. Elle vise tout d'abord à apporter une connaissance sur le rapport intrinsèque entre bénéfices et risques et permet ensuite de connaître le progrès par rapport aux alternatives (valeur thérapeutique ajoutée), que ce soit dans les conditions théoriques de l'expérimentation ou en pratique réelle.
- L'évaluation médico-économique : Cet autre axe majeur prend en compte simultanément les coûts et les conséquences en termes de résultats de santé en comparant plusieurs alternatives. Cette évaluation permet aux décideurs d'anticiper le surcoût à concéder pour un gain de santé défini et d'allouer de manière optimale les ressources.
- L'évaluation de « l'acceptabilité sociale » : La décision d'adopter ou non une technologie de santé doit également tenir compte du contexte, comme les facteurs éthiques, juridiques mais aussi psychologiques de la population.

De par son champ d'action très large l'ETS est devenue un outil essentiel aux fonctions de base d'un système de santé mondial efficace en éclairant la prise de décision et en donnant aux décideurs les moyens d'élaborer des politiques de santé fondées sur des données probantes⁴¹.

La décision qui découle de cette évaluation est une décision multicritère (efficacité, sécurité, population cible, diffusion, accessibilité, impact psycho-social, équité, acceptabilité, coûts, efficacité, abordabilité financière...) avec des poids variables selon les pays.

III.2.2. Brève histoire de l'ETS en France

En France, ce n'est qu'après la seconde guerre mondiale que la consommation et le développement des technologies médicales débuta une croissance sans précédent nécessitant la mise en place d'une véritable politique de régulation⁶. Jusqu'à ce jour, les médicaments étaient mis sur le marché par simple décision administrative prenant en compte des avis de notables hospitalo-universitaires⁷.

Le premier dispositif de prise en charge des dépenses pharmaceutiques, mis en place avec l'ordonnance du 19 octobre 1945 créant la sécurité sociale, permettait aux médicaments d'être simplement remboursés par les caisses d'assurance maladie d'après les frais exposés par les assurés. La liste des médicaments remboursables était, quant à elle, fixée par arrêté ministériel sur avis d'une commission purement administrative.

Partant des constats qu'une décision en santé devait être fondée sur des preuves scientifiques actualisées et que le développement scientifique était trop abondant et complexe pour être suivi individuellement, c'est en 1965 et 1967, que furent créées respectivement la première commission

d'AMM et la première commission scientifique chargée de proposer une liste des spécialités pharmaceutiques remboursables, la Commission COUDURIER^t. La réforme fondamentale du régime d'admission au remboursement viendra par l'article 3 du décret du 5 juin 1967⁴² précisant que « *ne peuvent être inscrit [...] que les médicaments qui présentent une efficacité et qui sont présumés apporter une amélioration de la thérapeutique ou une économie dans le coût de traitement* ». Cette formulation a survécu jusqu'à nos jours et implique donc une évaluation médicale des nouveaux médicaments afin de juger de leur apport (thérapeutique ou financier) par rapport à l'existant. La Commission comportait d'ailleurs deux sections distinctes, la « section 1 » à vocation médicale essentiellement composée de professionnels de santé chargés de quantifier l'amélioration de la thérapeutique à l'aide d'une note de 0 à 10 et la « section 2 » purement administrative à vocation économique chargée de recommander un prix en fonction de la note⁴³. Il est nécessaire de noter que le niveau de prix reflétait à cette époque encore le coût de production d'un médicament selon la théorie économique de la valeur travail ou « *Cost-Based Pricing* » (CBP).

Il faudra attendre un arrêté ministériel en 1980⁴⁴, pour que cette commission apparaisse sous le nom de commission de la Transparence qui reprend uniquement les attributions de la section 1 scientifique de la défunte Commission COUDURIER (la section économique étant rattachée au ministère de la santé). L'inscription ou la radiation de médicament est donc arrêtée par le Ministère de la santé sur avis de la CT. La création de la CT est concomitante à l'apparition dans les textes du critère d'amélioration du service médical rendu (ASMR)⁴⁵ et au bouleversement du principe de tarification dans lequel le prix du médicament, basé sur son niveau d'ASMR, rémunère le bénéfice qu'il est censé apporter aux patients selon la théorie de « *Value-Based Pricing* » (VBP)^u.

En 1993, la CT intègrera l'agence du médicament nouvellement créée mais ce n'est qu'en 2005 à la suite de la loi du 4 août 2004 portant création de la HAS, que la Commission déménagera une nouvelle fois pour y être rattachée. Le passage de l'AFSSAPS à la HAS fait donc de la CT un élément officiel du dispositif français d'HTA bien qu'elle ait fait de l'ETS depuis les années 80, avant même que le concept n'émerge dans la littérature.

L'ETS pratiquée depuis les années 80 aura également connu deux périodes distinctes séparées par un décret d'octobre 1999⁴⁶ marquant un virage dans les critères d'inscription au remboursement avec l'apparition du Service Médical Rendu (SMR). L'objectif du SMR était de donner une nouvelle

^t La Commission COUDURIER est nommée ainsi en référence à son premier président, le conseiller d'État Paul COUDURIER. La Commission régna sur le marché du médicament pendant 13 ans de 1967 à 1980.

^u La notion de VBP a été popularisée en 2007 quand un rapport de l'*Office of Fair Trading (OFT)* a critiqué le mécanisme de régulation des prix des médicaments au Royaume Uni dans lequel le PPRS n'avait pas de considération pour la valeur thérapeutique des produits.

compétence à la CT avec l'évaluation de l'efficacité intrinsèque du médicament comme seul critère d'accès au remboursement. L'ASMR déjà en place depuis 1980 ne sevrant plus qu'à ajuster le niveau de prix. Selon l'article 1 du décret, les médicaments sont inscrits sur la liste en fonction de l'appréciation du SMR qu'ils apportent indication par indication. Le décret en précise également les critères d'appréciation qui sont encore d'actualité aujourd'hui (cf. Partie I, Chapitre III.2.4.4).

Le décret de 1999 va également (et légalement) permettre à la HAS de procéder à la réévaluation rétrospective du SMR sur l'ensemble des spécialités disponibles dans le panier de soin remboursable. Jusqu'en 2001, la Commission mènera à la demande du ministère de la santé une vague de réévaluation sur environ 5 000 spécialités dont environ 17 % seront déremboursés en deux temps suite à l'octroi d'un SMR insuffisant.

Ce décret va enfin permettre de structurer l'avis de transparence rendu par la CT en ajoutant à ses missions (autre que la détermination du SMR et l'ASMR) l'estimation de la population cible, l'appréciation des modalités d'utilisation du médicament ou l'appréciation du conditionnement.

III.2.4. L'évaluation médico-technique par la CT

III.2.4.1. Présentation de la CT

La commission de la Transparence est l'une des neuf commissions spécialisées de la HAS. Il s'agit d'une commission scientifique, pluridisciplinaire à vocation consultative constituée de professionnels de terrain et de praticiens qui placent le patient et la santé publique au centre de leurs préoccupations. La CT a été créée par un arrêté du 12 décembre 1980. Elle a d'abord été rattachée au ministère de la santé avant d'intégrer l'agence du médicament en 1993. Elle gagnera peu à peu son indépendance jusqu'à son transfert à la HAS en 2005.

La composition et les missions de la CT sont régies législativement⁴⁷ tandis que son fonctionnement est énoncé dans son règlement intérieur qui est publié au Bulletin officiel du Ministère de la santé et consultable sur le site de la HAS⁴⁸.

III.2.4.2. Missions de la CT

La Commission a pour missions principales :

- D'éclairer la décision des pouvoirs publics en rendant un avis consultatif au CEPS, à l'UNCAM et aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale concernant la prise en charge des médicaments et le niveau de prix à consentir pour les médicaments ayant obtenu une AMM et pour lesquels les firmes souhaitent obtenir, maintenir, supprimer ou mettre à jour l'inscription sur une des listes de médicaments remboursables. Plus précisément l'avis rendu par la CT peut concerner une primo-inscription du médicament sur les listes (cas d'une première AMM), une

extension d'indication (le médicament à déjà une AMM), un renouvellement d'inscription (renouvellement quinquennal de toutes les spécialités inscrites sur la liste de sécurité sociale), d'une réévaluation (du SMR, de l'ASMR, de la population cible et/ou de la place dans la stratégie sur saisine du laboratoire, du CEPS, du ministère ou sur auto-saisine de la CT^v), de modifications significatives des conditions d'inscription (notamment la modification d'un libellé d'indication ou toute autre information pouvant potentiellement impacter la population cible, le SMR et/ou l'ASMR) et de demandes de radiation des listes (à l'occasion d'un renouvellement d'inscription)^w ;

- De contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments au travers par exemple des fiches de bon usage des médicaments, des fiches d'information thérapeutique (FIT)^x ou des synthèses d'avis.

Pour accomplir ses missions, la CT peut faire appel, si besoin, à des parties prenantes, sociétés savante ou experts externes compétents dans le domaine thérapeutique en question et sans liens d'intérêts majeurs avec le laboratoire exploitant (ou ceux des comparateurs pertinents identifiés) pouvant les placer en situation de conflits d'intérêts. La HAS autorise également depuis fin 2016 la contribution des associations de patients.

III.2.4.3. Composition de la CT

La composition de la CT est fixée par décret. Elle est constituée de 28 membres avec voix délibérative et 7 membres avec une voix consultative.

Parmi les membres délibérants on compte 21 membres titulaires dont le Président choisi au sein du Collège de la HAS, deux vice-présidents et un représentant des associations de patients ainsi que 7 membres suppléants. Ils sont principalement médecins (généralistes ou spécialistes), pharmaciens, statisticiens ou méthodologistes et sont choisis en raison de leur compétence scientifique afin d'exprimer un large éventail de points de vue et d'expertises. Ils sont nommés à la suite d'un appel à candidature par décision du collège de la HAS pour une durée de 3 ans renouvelable deux fois.

Parmi les membres supplémentaires à voix consultative on retrouve 4 membres de droit que sont les directeur ou représentants de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), de la Direction Générale de la

^v La CT peut d'ailleurs effectuer des réévaluations du SMR par classes pharmaco-thérapeutiques ou pour les médicaments à même visée thérapeutique notamment quand un médicament nouvellement inscrit ou en cours d'inscription est susceptible d'apporter une ASMR majeure et de modifier la stratégie thérapeutique (Article R163-21 du CSS).

^w En 2017, plus de 500 médicaments ont été évalués ou réévalués par la CT correspondant à 638 avis rendus dont 220 primo-inscriptions et 50 extensions d'indication (cf. Rapport d'activité de la CT 2017)

^x Les FIT concernent les médicaments « d'exception » c'est à dire les médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises dont l'inscription sur la liste des médicaments remboursables peut être assortie d'une clause prévoyant qu'ils ne soient remboursés ou pris en charge que dans une ou des indications précises après information du contrôle médical (indications prises en charge et modalités d'utilisation du médicament). Le statut de médicament d'exception peut être recommandé par la CT et est octroyé par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale (Article R163-2 du CSS).

Santé (DGS), de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) et de l'ANSM ainsi que les directeurs ou représentants de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM)^y et de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole (MSA)^z.

La Commission fonctionne également grâce à son bureau⁴⁸ qui se réunit de façon hebdomadaire afin de préparer les séances de la Commission. Le bureau se compose du président et des deux vice-présidents de la CT, et a délégation pour décider du type de procédure d'examen, décider de recourir à des experts externes et les choisir, désigner, le cas échéant, un ou plusieurs rapporteurs parmi les membres de la Commission, décider de la prise en compte des observations des firmes lors de la phase contradictoire, décider de la suspension de l'évaluation d'un dossier ou encore se prononcer sur le caractère présumé innovant d'un médicament^{aa}.

Enfin, pour l'élaboration de ses travaux la CT s'appuie, au sein de la Direction Évaluation Médico-économique et de Santé Publique (DEMESP), sur le Service Évaluation des Médicaments (SEM) qui en assure le secrétariat scientifique, administratif et réglementaire.

Le SEM est composé d'un chef de service, de deux adjoints au chef de service, d'une équipe de chefs de projets scientifiques (médecins ou pharmaciens) chacun référent d'une aire thérapeutique et formés à la méthodologie des essais cliniques ainsi que d'agents en charge des procédures administratives.

Comme l'illustre la [Figure 5](#), le SEM est chargé de l'analyse scientifique interne des dossiers en plus de la qualité des documents préparés pour la Commission, du respect des procédures et des délais ainsi que du recrutement d'experts externes.

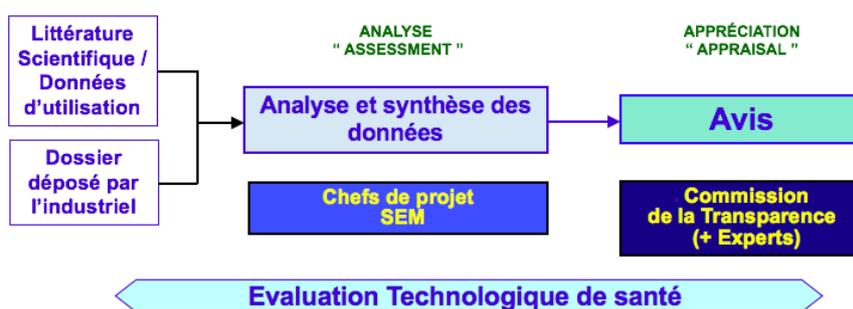


Figure 5 : Évaluation scientifique SEM/CT (source : HAS)

^y La CNAM (anciennement CNAMTS) a été renommée en 2016 suite à l'intégration du régime social des indépendants (RSI).

^z En 2003 la composition de la CT a changé radicalement dans le but de renforcer sa crédibilité scientifique. Les membres institutionnels (DSS, DGS, AFFSAPS) ne disposent plus que d'une voix consultative. Ce n'est qu'en 2015 que le représentant de l'industrie pharmaceutique a été supprimé au profit d'un représentant des associations de patients autorisé, contre toute attente, à participer aux délibérations.

^{aa} Un médicament est présumé innovant lorsqu'il constitue une nouvelle modalité de prise en charge (nouveau de la classe ou du mécanisme d'action), qu'il est susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles (en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès), et qui répond à un besoin encore non couvert. Les médicaments désignés « orphelins » sont susceptibles de remplir ces 3 conditions (cf. Règlement intérieur de la CT).

III.2.4.4. Doctrine et critères d'évaluation⁴⁹

L'évaluation des dossiers de transparence et l'avis de la CT qui en résulte trouvent leurs fondements dans la doctrine de la Commission.

A l'origine, le terme « doctrine » peut être défini comme un ensemble de conceptions d'ordre théorique ou de principes de base afin de guider les stratégies, les actions ou aider à interpréter les faits. Précisons que la notion de doctrine a parfois une connotation idéologique ou dogmatique, ce qui n'est pas le cas pour la doctrine de la CT. Celle-ci est précisément définie comme un outil de travail, c'est-à-dire l'ensemble des éléments permettant de clarifier les règles que la CT se fixe à elle-même pour évaluer les médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, des attentes qu'elle a vis-à-vis des dossiers soumis par les industriels. Cette doctrine est composée d'un cadre réglementaire, de données médicales, d'une méthodologie scientifique et d'un raisonnement en constantes évolutions (la doctrine est mise à jour chaque année depuis 2012 dans son rapport d'activité^{bb}) et s'applique à l'ensemble des médicaments quelle que soit l'aire thérapeutique.

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

La législation française précise les critères et éléments que la Commission doit évaluer pour rendre ses avis⁵⁰. En particulier, l'avis de la CT doit comporter :

- L'évaluation ou la réévaluation du SMR dans chacune des indications de l'AMM permettant de déterminer le bien-fondé de l'inscription du médicament ;
- L'évaluation de l'ASMR, c'est à dire la comparaison en termes de SMR du médicament avec les médicaments de référence ;
- L'appréciation des modalités d'utilisation (durée de traitement, posologie, indications...) ;
- L'estimation de la population cible du médicament correspondant au nombre de patients relevant de l'indication thérapeutique pour laquelle la Commission rend un avis favorable à l'inscription ;
- Le taux de participation des assurés recommandé en fonction du SMR ;
- L'appréciation du caractère approprié (ou non) du conditionnement au regard des indications thérapeutiques pour laquelle la Commission rend un avis favorable à l'inscription.

^{bb} L'année 2018 est un tournant pour la doctrine de la CT puisque qu'elle sera considérablement étoffée et explicitée afin de répondre aux exigences de transparence et de lisibilité des pouvoirs publics, des associations de patients et des firmes. Il s'agissait également d'une volonté de la CT de mettre à jour les fondements de ses appréciations, notamment l'ASMR.

Le Service Médical Rendu (SMR)

Le SMR d'un médicament s'apprécie au regard de 5 déterminants définis par la loi⁵¹ :

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles (le SMR est un critère comparatif) ;
- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- La visée thérapeutique du médicament (caractère préventif, curatif, symptomatique...);
- L'intérêt pour la santé publique (ISP) du médicament.

En fonction de l'appréciation de ces critères, 4 niveaux de SMR ont été définis dont les 3 premiers sont dits « suffisants » puisqu'ils constituent un avis favorable et une recommandation pour le taux de prise en charge en vue de l'inscription du médicament sur l'une des listes de médicaments pris en charge par l'assurance maladie (cf. Partie 1, Chapitre. III.3.1). On distingue donc :

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ;
- SMR faible ;
- SMR insuffisant (SMRi) pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Précisons qu'un SMR insuffisant ne constitue pas une remise en cause de l'AMM et donc du rapport bénéfice/risque. Il ne signifie pas non plus qu'aucun patient ne peut tirer de bénéfice de ce médicament, néanmoins, à l'échelon collectif et au regard des alternatives, ce médicament ne présente pas un intérêt médical suffisant pour que la solidarité nationale y contribue financièrement.

Le SMR doit être apprécié pour chacune des indications cliniques autorisées du médicament. En cas d'indications multiples, le médicament peut donc se voir attribuer plusieurs SMR. De la même façon, la Commission peut découper une indication en plusieurs sous-populations d'intérêts avec différents niveaux de SMR selon les données disponibles.

Enfin, la CT peut être confrontée à l'évaluation d'un médicament dont les données sont précoces et donc limitées. Elle doit donc se prononcer sur sa valeur dans un contexte d'incertitude important. La CT peut alors octroyer un SMR (suffisant) conditionnel à la levée des incertitudes initiales via des études post-AMM. Il est cependant nécessaire pour l'octroi d'un SMR conditionnel que l'on soit dans le cas d'une maladie grave dont le besoin médical est non couvert (absence de comparateurs cliniquement pertinents), que les données initiales présagent d'un intérêt clinique et que le plan de développement permette de lever les incertitudes lors d'une réévaluation à court terme.

L'Intérêt de Santé Publique (ISP)

L'ISP du médicament est un des critères du SMR. Il a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives.

Seul un petit nombre de médicaments se voient reconnaître un ISP. En effet, la CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir une ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique important de la population, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources.

Les différentes dimensions que la CT intègre dans son appréciation de l'ISP sont :

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

A noter que l'ISP fait partie des critères d'éligibilité à la liste en sus (cf. Partie I, Chapitre III.3.6).

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

Dans toutes les indications ou sous-populations où le SMR octroyé a été considéré comme suffisant, la Commission doit se prononcer sur l'amélioration du service médical rendu.

L'ASMR est une évaluation comparative du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes. Elle mesure donc la valeur médicale ajoutée ou « *clinical added value* » du nouveau médicament dans le contexte thérapeutique du moment.

La doctrine de la CT se base sur 3 composantes pour la détermination de l'ASMR :

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

eu égard au besoin médical.

L'ASMR étant une approche comparative, la qualité de la démonstration présuppose qu'un ou des comparateurs « pertinents » ait été identifiés, qu'une comparaison ait été effectuée et que les données

disponibles permettent d'apprécier l'apport du nouveau médicament par rapport à ce(s) comparateur(s). Ce comparateur peut être un médicament, un dispositif, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe à la même étape de la stratégie thérapeutique que le nouveau produit (cf. Partie 2, Chapitre III.2.1).

La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament, en termes de morbi-mortalité, de qualité de vie et de tolérance.

La pertinence clinique correspond, quant à elle, au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative pouvant ne pas être cliniquement pertinente).

Au contraire du SMR, il n'existe pas de critères définis réglementairement pour apprécier le niveau d'ASMR. La doctrine de la CT précise qu'en cas de supériorité démontrée par le médicament évalué, l'importance de la différence perçue permettra de qualifier le niveau d'ASMR. Cependant la quantité d'effet supplémentaire attendue et sa pertinence clinique sont rarement définies *a priori* et sont appréciés au cas par cas par la CT selon le contexte médical. Le [Tableau 1](#) ci-dessous présente les différents niveaux d'ASMR possibles et les libellés du progrès thérapeutique apporté.

Niveau	ASMR	Définition
I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
III	Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	Inexistante	Absence d'amélioration

[Tableau 1](#) : Niveaux d'amélioration du service médical rendu des médicaments

Dans la dernière version de sa doctrine⁴⁹, la CT considère qu'un progrès thérapeutique majeur s'entend pour des médicaments de nouveau mécanisme d'action, qui ont démontré avec un haut niveau de preuve, une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité, par rapport au comparateur cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave. Les ASMR importantes et modérées représentent une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. Une ASMR mineure, quant à elle, valorise une démonstration et/ou une quantité d'effet non optimales ou de faible ampleur par rapport à l'existant au vu du contexte médical. Enfin, une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) traduit une absence de progrès démontré (dans le cas d'une étude de non-infériorité ou pour un complément de gamme, générique ou biosimilaire par exemples). L'ASMR V peut aussi traduire un défaut ou une

incertitude liée au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou sa pertinence clinique qui ne relèveraient pas d'un SMR insuffisant. Ainsi, un SMR conditionnel est systématiquement associé à une ASMR V en l'absence d'éléments suffisants pour permettre à la CT de quantifier l'amélioration du progrès thérapeutique.

Une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique, pourra participer à la détermination de l'ASMR.

Le libellé final de l'ASMR précise si le médicament apporte, ou non, un bénéfice par rapport à la stratégie thérapeutique en vigueur ou par rapport à un ou des comparateurs pertinents identifiés selon les données comparatives fournies. Si la quantification de l'ASMR de I à V permet de traduire l'apport d'un médicament, la CT souhaite rappeler l'importance particulière du libellé de l'ASMR, qui vient compléter la note et l'éclairer. Par exemple, la valorisation d'un médicament par une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR II ne doit pas être assimilée, en termes d'apport supplémentaire, à une ASMR IV par rapport à une ASMR V.

La doctrine souligne également que la CT peut considérer que deux médicaments ont une ASMR commune dans les situations suivantes :

- Les réévaluations de classes thérapeutiques, dans lesquelles la CT peut considérer que plusieurs médicaments ont un intérêt similaire et leur attribuer une ASMR commune dans la stratégie thérapeutique sans qu'il soit possible de les hiérarchiser à l'issue de la réévaluation ;
- Les développements concomitants, pour lesquels la CT peut également attribuer des ASMR identiques. Deux médicaments font l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais pivots ont été réalisés, totalement ou partiellement, au cours de la même période de temps ou élaborés, *a fortiori*, débutés avant la mise à disposition de l'un d'eux (en parle généralement de 3 ans). En pratique, ces médicaments peuvent être cités parmi les comparateurs cliniquement pertinents au moment de l'évaluation mais l'absence de comparaison directe ne sera pas exigée par la CT lors de l'évaluation initiale.

Enfin, de la même façon que pour le SMR, plusieurs ASMR pourront être octroyées dans une même indication en fonction des données fournies et des résultats obtenus dans différentes sous-populations.

Place dans la stratégie thérapeutique (PST)

Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'attache à décrire la stratégie thérapeutique de la maladie concernée et précise la place du médicament dans cette stratégie à travers une hiérarchisation et une mise en perspective par rapports aux autres thérapeutiques disponibles.

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

La CT précise dans sa doctrine que la PST représente également un vecteur de valorisation d'un médicament, notamment dans les situations où la quantité d'effet ou la qualité de la démonstration ne permettent pas de valoriser l'ASMR.

La population cible

Une des missions de la Commission consiste à estimer la population cible du médicament susceptible d'une prise en charge par la solidarité nationale c'est à dire le nombre de patients qui rentrent dans l'indication en question et qui donc susceptibles d'être traités par le médicament. Cette détermination permet de prévoir les volumes de prescription justifiés. La population cible est estimée par la Commission dans les indications où elle a octroyé un SMR suffisant. Cette estimation aura un impact sur la négociation ultérieure du prix avec le CEPS au travers d'accords prix-volume notamment.

La détermination de la population cible est fondée sur des données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants ainsi qu'un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement^{cc}.

Ces principales composantes de l'avis de transparence permettront de répondre aux cinq questions que se pose le décideur :

- *Ce médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale, à l'hôpital ou en ville ? (SMR suffisant ou insuffisant)*
- *Si oui, à quel taux doit-on fixer la participation de l'assuré ? (Niveau de SMR suffisant)*
- *Quelle est la valeur ajoutée médicale du médicament qu'il apporte par rapport aux thérapeutiques existantes, dans la prise en charge clinique optimale ? (ASMR)*
- *Quel est l'effectif de la population pour laquelle le remboursement est justifié et le cas échéant pour laquelle le médicament représente une valeur ajoutée ? (Population cible)*
- *Quel est l'impact de ce médicament sur la santé publique ? (Intérêt pour la santé publique)*

^{cc} La population cible est à différencier de la population rejointe qui est estimée en fonction notamment des conditions de prescription, d'utilisation et des parts de marchés prévisibles. Elle représente le nombre de patients qui seront effectivement traités par le médicament. La population rejointe n'est pas prise en compte par la CT sauf sous certaines conditions.

III.2.4.5. Processus d'évaluation des médicaments (cf. Annexe 1)

Instruction par le SEM

Pour chaque dossier déposé par les laboratoires, et après que leur recevabilité administrative ait été vérifiée, un chef de projet en charge de l'instruction est désigné par le chef de service du SEM selon l'aire thérapeutique du médicament évalué. Le chef de projet vérifie dans un premier temps la recevabilité scientifique de la demande en s'assurant que tous les éléments nécessaires à l'évaluation ont été rapportés (une suspension des délais peut être décidée par le bureau de la CT dans l'attente d'informations complémentaires demandées). Le chef de projet rassemblera par la suite l'ensemble des données disponibles nécessaires pour préparer l'avis de la CT en complément de celles présentées dans le dossier déposé par le laboratoire. Il en effectuera une synthèse scientifique, et en fera l'analyse critique ou « *assessment* » dans un document préparatoire en vue d'être présentés aux membres de la Commission lors de l'examen en séance. La CT, parfois aidée d'experts, se prononcera alors sur l'appréciation de l'intérêt du médicament ou « *appraisal* » et rendra son avis.

Procédures d'instructions

Deux procédures d'instruction des dossiers coexistent en fonction du type de demande, des données disponibles et des conséquences potentielles sur les conclusions de la Commission. On distingue :

- La procédure d'instruction simplifiée (PIS) qui est utilisée généralement lors des renouvellements d'inscription sans questionnements particuliers sur l'efficacité et la tolérance susceptibles de modifier des conclusions précédentes de la Commission ainsi que pour les demandes d'inscription lorsque le laboratoire revendique une ASMR V^{dd}. Les avis évalués en PIS sont examinés et adoptés lors de la même séance de la Commission ;
- La procédure d'instruction complète (PIC) qui concerne tous les autres cas. Les avis évalués en PIC sont examinés en séance plénière et adoptés lors de la séance ultérieure.

Phase contradictoire

Après adoption par la CT, l'avis provisoire ainsi que la sténotypie des débats sont transmis au laboratoire exploitant pour une phase contradictoire de 10 jours calendaires pendant laquelle la firme a la possibilité de faire des observations sur le projet d'avis. Les observations mineures sont statuées par le bureau de la Commission tandis que les observations majeures, qui portent sur le niveau de SMR, d'ASMR, la PST ou sur la population cible, sont examinées en séance par la Commission. Le

^{dd} Certaines demandes peuvent être analysées de façon très synthétique en Questions Diverses (QD). Les QD sont des procédures simplifiées qui concernent des modifications administratives (transferts, changements de nom ou d'exploitant, etc.), des demandes d'inscription relatives à des compléments de gamme ou à des génériques, les demandes de radiation des médicaments sur les listes de remboursement etc.

laboratoire peut également solliciter une audition pour être entendu par la CT. Il pourra alors être accompagné d'experts de son choix et dispose de 15 minutes pour exposer ses arguments sur les principaux points de désaccord. Aucune nouvelle donnée ne peut être apportée à ce stade. Au terme de l'audition, la Commission débat et vote sur les points discutés afin que l'avis devienne définitif et qu'il soit transmis aux autorités compétentes et à la firme.

Délai de traitement des demandes

La Directive transparence du 21 décembre 1988²⁹ fixe un délai de 90 jours pour le remboursement (donc pour l'évaluation) et 90 jours pour la fixation des prix soit 180 jours pour les décisions combinées. Pour les médicaments de ville, le délai est donc de 180 jours à compter de la réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande⁵² alors que pour les inscriptions à l'hôpital, la décision concernant l'inscription au remboursement sur avis de la CT est exigée dans un délai de 90 jours^{ee}.

A noter que le délai d'instruction par la CT est suspendu pendant la phase contradictoire à compter de la date de demande d'audition et jusqu' à la tenue de celle-ci. L'audition doit se tenir dans les 45 jours suivant la demande ou dans le délai d'un mois à la demande du ministre de la santé⁵³.

III.2.5. L'évaluation médico-économique par la CEESP

III.2.5.1. Concept et origine de l'Évaluation Médico Économique (EME) en France

Face à l'inéluctable croissance de l'innovation en santé, à l'augmentation des dépenses associées et aux budgets plafonnés, les pouvoirs publics se sont progressivement retrouvés face à la nécessité de faire des choix afin de pouvoir garantir la pérennité du système de santé fondé en majeure partie sur une prise en charge financière collective. Bien que cela soit contraire à la doctrine française historiquement individuelle et Bismarckienne qui veut que la mise à disposition et ses modalités soient guidées par le seul intérêt thérapeutique, les décisions en matière de santé et d'allocation de ressources allaient donc devoir intégrer une composante économique dans l'ETS afin d'offrir un accès aux soins équitable pour tous selon la logique collective Beveridgienne dans laquelle la vie a un coût.

L'évaluation économique consiste à établir le bilan des coûts et des avantages de différents produits, services ou programmes, sur une période de temps donnée, de manière à orienter la décision publique vers les options qui entraînent le plus grand bénéfice collectif dans un monde soumis à une contrainte de rareté des ressources⁵⁴. L'EME des produits de santé tend généralement à traiter conjointement les questions d'efficacité avec des modèles de type coût-efficacité et des problématiques de solvabilité/soutenabilité avec des études d'impacts budgétaires.

^{ee} En 2017, plus de 500 médicaments ont été évalués ou réévalués par la CT et ont été traités en moyenne en 88 jours (cf. Rapport d'activité de la CT 2017)

En retard sur nos voisins d'outre-manche, c'est avec l'article 41 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008⁵⁵ qui modifie l'article L161-37 du CSS et les missions de la HAS, que l'EME a été introduite dans l'ETS en France avec la création concomitante de la CEESP. Dans le cadre de ces nouvelles missions, la HAS et plus particulièrement la CEESP devait émettre des recommandations et des avis médico-économiques restreints dans un premier temps aux stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces.

La LFSS pour 2012⁵⁶ modifiera à nouveau l'article L161-37 du CSS en étendant la mission médico-économique de la HAS aux produits de santé. Celle-ci allait donc être chargée d'émettre des avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé ainsi que sur leur efficacité. Dans ce sens elle doit réaliser ou valider les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé qui porteront sur l'efficacité prévisible ou constatée de leur prise en charge par l'assurance maladie. Cette loi, qui fait du critère d'efficacité un outil à part entière d'aide à la décision, traduit la volonté du législateur de prendre en compte les dimensions collectives (économique, sociale, éthique...) dans l'évaluation des produits de santé en plus de la dimension médicale individuelle. C'est grâce au décret d'application de la LFSS 2012⁵⁷ que sont définies les conditions d'applications et les critères d'appréciations des évaluations médico-économiques pour les technologies de santé. La HAS au travers de la CEESP est donc dans l'obligation, depuis le 3 octobre 2013, de rendre un avis médico-économique concernant les produits de santé pour lesquels :

- L'industriel sollicite une amélioration du service médical rendu (ASMR) ou du service attendu (ASA)^{ff}, majeure (I), importante (II) ou modérée (III) ;
- Un impact significatif est prévisible sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix.

C'est une décision du collège de la HAS⁵⁸ qui viendra préciser la nature de « l'impact significatif sur les dépenses » introduit par le décret suscité. Cet impact est donc défini en termes d'incidence du produit sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et prend en compte le chiffre d'affaire prévisionnel de ce produit, toutes indications confondues. Dans ce sens le collège considère qu'une EME est requise dès lors que le chiffre d'affaire du produit est supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC annuel la deuxième année pleine de commercialisation.

^{ff} Le service attendu (SA) et l'amélioration du service attendu (ASA) des dispositifs médicaux, homologues du couple SMR/ASMR pour les médicaments, sont des critères cliniques basés sur l'effet du produit et son intérêt pour la santé publique (SA) ainsi que sur l'intérêt relatif du DM par rapports aux alternatives (ASA). Lors de la demande de renouvellement d'inscription d'un DM, l'avis portera sur l'appréciation du service rendu (SR) et de l'amélioration du service rendu (ASR).

Précisons enfin qu'en France l'EME ne sert pas à évaluer l'opportunité de la prise en charge financière d'un produit, qui reste de la responsabilité exclusive de la CT et de la CNEDiMTS sur le fondement de critères strictement médicaux. En revanche elle participe à la fixation d'un prix, c'est-à-dire qu'elle favorise la cohérence entre le prix d'un produit et sa valeur thérapeutique, à l'inverse d'autres pays européens dont le Royaume-Uni où l'évaluation économique réalisée par le *NICE (National Institute for Health and Care Excellence)* contribue à l'inscription du produit de santé sur une liste positive de produits éligibles à une prise en charge par le *NHS (National Health Services)*.

Ainsi les articles L162-16-4, L162-16-5 et L162-16-6 du CSS concernant respectivement les prix de vente au public, les prix de cession au public et les tarifs de responsabilité des médicaments (*cf. Partie 1, Chapitre III.2.3.3*), précisent que la fixation de ces prix doit tenir compte « *le cas échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique* ».

III.2.5.2. La Commission Évaluation Économique et Santé Publique (CEESP)

Composition

La CEESP est une commission spécialisée de la HAS créée par la LFSS de 2008. Sa composition est définie réglementairement et les nominations sont approuvées par le Collège de la HAS. Elle est composée de 33 membres permanents ayant voix délibérative élus pour 3 ans et choisis pour leur compétence dans le domaine de l'évaluation économique et de la santé publique (économistes, cliniciens, épidémiologistes, spécialistes, représentants d'usagers...) dont 1 Président nommé parmi les membres du Collège. A l'instar de la CT, la CEESP est également composée de membres ayant une voie consultative (représentant des ministères chargés de la santé et de la sécurité sociale, représentants des organismes d'assurance maladie obligatoire...).

A noter que la CEESP s'appuie sur deux sous-commissions techniques (économie et sciences humaines et sociales) ainsi que sur les travaux du Service Évaluation Économique et de Santé Publique (SEESP).

Missions

L'objectif de la CEESP est donc de contribuer activement par ses productions à ce que la dimension d'efficience ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels.

Dans ce sens, la CEESP a pour principales missions⁵⁹ :

- Émettre des recommandations en santé publique sur la qualité de la prise en charge sanitaire de la population, concernant la qualité, l'efficacité et l'efficience d'actions ou programmes de santé publique, en particulier dans le champ du dépistage et de la prévention ;

- Émettre des rapports d'évaluation médico-économique permettant l'analyse de l'efficience comparée des stratégies de prise en charge, y compris lors d'une réévaluation de classe de médicaments ou de dispositifs médicaux ;
- Réaliser des avis d'efficience pour les produits de santé et notamment les médicaments et dispositifs médicaux qui remplissent les conditions sus-citées.

III.2.5.3. Qu'est-ce que l'efficience ?

Le concept « d'efficience » est le concept clé de l'EME. Considérant que la mesure de l'intérêt pour la société d'un nouveau produit ou stratégie, comparé à l'existant⁹⁹, est établie par la comparaison des moyens employés avec les résultats obtenus, mesurer l'efficience d'une technologie revient donc à mesurer le rapport entre les bénéfices et les coûts engendrés. Cette analyse permet de classer les stratégies selon le bénéfice collectif maximal que l'on peut atteindre à partir d'un engagement donné de ressources et donc d'articuler de façon adéquate les objectifs de santé publique et les moyens qui y sont consacrés. Il s'agit d'une forme de rentabilité permettant de répondre à la question : *Considérant une enveloppe financière donnée, quelle est la stratégie qui me donne le plus de bénéfices ?* Ou au contraire : *Considérant un bénéfice escompté qu'elle est la stratégie la moins coûteuse ?*⁵⁴

Le critère d'efficience est considéré comme la 4^{ème} haie (« *fourth hurdle* ») de l'accès au marché des médicaments après les critères d'efficacité, de sécurité et de qualité évalués pour l'AMM.

Comme il existe trois façons de mesurer les effets des traitements, on distingue trois types d'analyses économiques pour mesurer l'efficience :

- Les analyses coûts bénéfice (ACB) dont les résultats sont exprimés en unités monétaires.
- Les analyses coûts utilité (ACU) dont les résultats sont mesurés en termes de bien être (années de vie ajustées sur la qualité de vie ou *Quality Adjusted Life Years - QALY*).
- Les analyses coûts-efficacité (ACE) dont les résultats sont exprimés en unités naturelles (année de vie gagnée).

Les ACE et ACU sont les plus utilisés dans le domaine de la médico-économie des produits de santé.

Il ne serait pas approprié de parler d'efficience sans évoquer la notion d'ICER pour « *Incremental Cost-Effectiveness Ratio* » appelé en France de façon plus juste le Ratio Différentiel Coût Résultat (RDCR). Comme le détaille la [Figure 6](#) ci-dessous, le RDCR est le rapport de la différence des coûts et de la différence des résultats entre une technologie « A » à évaluer et une technologie alternative « B ». Il

⁹⁹ A noter que l'efficience est toujours comparative. Dire qu'une stratégie est efficiente n'a de sens que si l'on précise contre quelle stratégie alternative elle l'est.

permet donc d'estimer la quantité de ressources que le produit implique de mobiliser pour gagner une unité de santé supplémentaire par rapport au comparateur choisi.

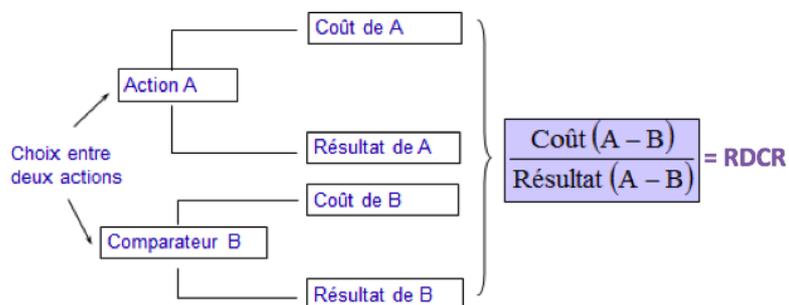


Figure 6 : Principe de calcul du RDCR (source : HAS)

Le RDCR permettra *in fine* de situer les stratégies sur un graphique à 4 quadrants (cf. Figure 7).

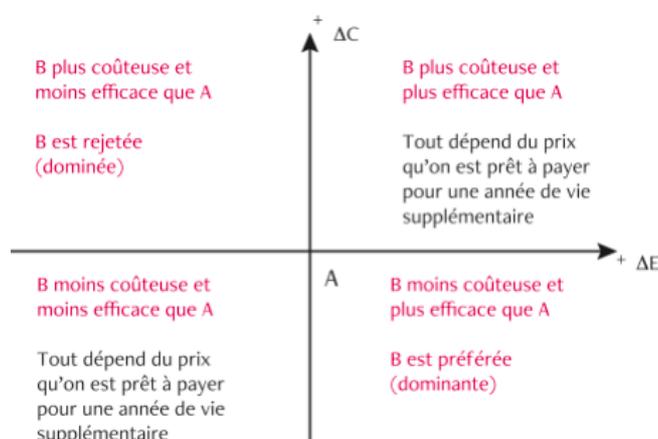


Figure 7 : Graphique à 4 quadrants (source : C. Le Pen, P. Levy⁶⁷)

Les stratégies dans le quadrant sud-est sont dites « dominantes » puisque moins chères et plus efficaces au contraire de celles dans le quadrant nord-ouest plus chères et moins efficaces. Dans une logique d'efficacité, ces stratégies doivent être abandonnées. Les quadrants sud-ouest et nord-est représente les cas où il est nécessaire de se poser la question de combien on souhaite dépenser pour une efficacité donnée. Notons que généralement on ne souhaite pas régresser en termes de résultat (même à moindre coût) donc on ne considèrera que les stratégies dans le quadrant nord-est. Ces stratégies dites coût efficaces (quadrant nord-ouest) pourront être placées sur un plan coût-efficacité afin d'identifier quels sont les produits les plus efficaces, c'est-à-dire ceux qui permettent de gagner le maximum d'unités de santé pour une quantité de ressources donnée que ce soit au sein d'un même champ thérapeutique ou entre différents champs thérapeutiques afin de prioriser les dépenses. On éliminera celles qui sont « faiblement dominées » c'est à dire les stratégies considérées trop coûteuses

et pas assez efficaces proportionnellement aux autres. Ces stratégies se situent au-dessus de la frontière d'efficacité (Figure 8).

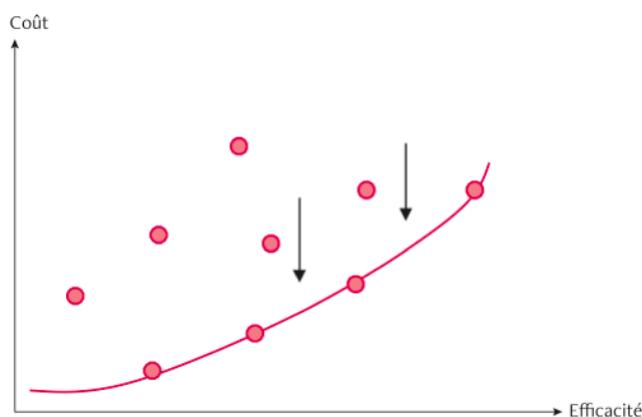


Figure 8 : Plan coût-efficacité (source : C. Le Pen, P. Levy⁶⁷)

Précisons enfin qu'en France, aucune valeur de référence (ou valeur seuil) n'est à ce jour spécifiée^{hh}. La valeur seuil (ou seuil d'efficacité) est une valeur de RDCR permettant de définir le seuil maximal acceptable que la société est disposée à payer (« *willingness to pay* ») pour une unité de santé (pour un QALY en général, c'est à dire une année de vie gagnée en bonne santé). Ainsi, il est possible de déterminer le coût du gain en santé produit par une innovation mais il n'est pas possible de dire si ce coût est acceptable pour la collectivité. L'absence de valeur seuil rend la décision complexe et moins prévisible mais à l'avantage de ne pas avoir d'effet inflationniste sur les prix revendiqués.

III.2.5.4. L'analyse d'impact budgétaire (AIB)

Au-delà de l'EME permettant de déterminer l'efficacité d'une technologie on distingue une approche économique complémentaire pour certains produits de santé dont l'impact financier prévisible est très important. L'AIB est une approche purement financière destinée à estimer, sur un horizon temporel à court ou moyen terme, les incidences financières annuelles positives et négatives de l'introduction, du retrait ou de la modification d'une intervention sur le budget d'une institution. Cette estimation résulte du calcul de la différence entre les prévisions de dépenses des deux scénarii, le premier sans l'intervention étudiée et l'autre après son introduction dans la stratégie. Dans ce sens, l'AIB compare des ensembles d'interventions (scénarios) plutôt que des interventions individuelles.

La Figure 9 ci-dessous explicite le raisonnement d'une analyse d'impact budgétaire suite à l'introduction dans la stratégie thérapeutique (composée des interventions B et C) d'une nouvelle intervention A.

^{hh} A contrario, au royaume uni, la valeur seuil habituellement utilisée se situe entre 20 000 et 30 000 £/QALY et sert à la décision de prise en charge.

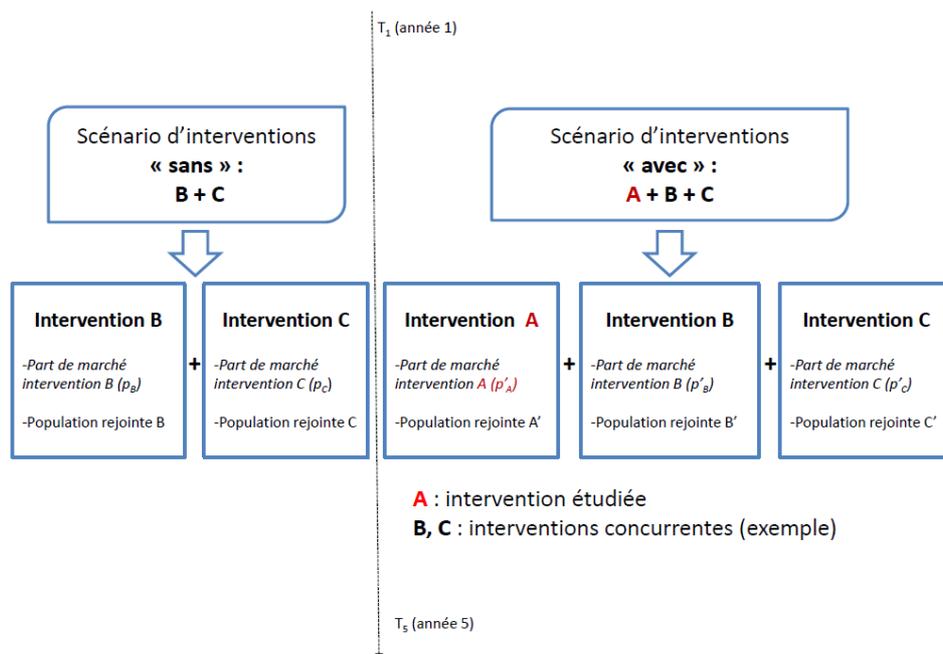


Figure 9 : Scénarios d'interventions à comparer (source : HAS – guide méthodologique AIB)

L'impact budgétaire constitue une aide supplémentaire pour la prise de décision car il permet de déterminer la soutenabilité ou abordabilité financière (« *affordability* ») de l'introduction d'une stratégie dans le panier de soins remboursable. En d'autres termes il s'agit de savoir si le financeur peut se permettre d'intégrer cette intervention considérant son budget limité et sa disposition à payer et ce, même si l'intervention est jugée très efficace. Dans ce sens, l'AIB est la 5^{ème} et dernière haie (« *fifth hurdle* ») à franchir pour l'accès au marché des médicaments.

En complément des EME relatives à une innovation, un payeur peut donc souhaiter disposer des informations nécessaires à sa planification budgétaire à court et moyen terme. C'est à ce type de besoin, que l'AIB entend répondre. C'est également pour cette raison que la HAS au travers son guide méthodologique⁶⁰ préconise d'adopter la perspective de l'assurance maladie obligatoire et d'utiliser un horizon temporel compatible avec le rythme de diffusion de l'intervention sur le marché et avec la période de programmation budgétaire du financeur qui varie généralement de 3 à 5 ans. A noter enfin qu'au contraire de l'EME, l'AIB utilise la population rejointe, c'est à dire la population qui sera effectivement traitée par l'intervention.

En France, la réalisation obligatoire d'une AIB s'inscrit dans la procédure de dépôt des dossiers d'efficience à la HAS selon les termes de l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le CEPS et les entreprises du médicament (LEEM)⁶¹ : l'article 9 prévoit en effet que « *les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en 2^{ème} année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au CEPS une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique* ».

III.2.6. Réforme des modalités d'évaluation des médicaments

Depuis plusieurs années, les modalités d'évaluation des médicaments sont remises en cause. Ce questionnement a fait suite, à la crise du Mediator qui a amené à une réflexion critique sur l'ensemble de la chaîne du médicament, y compris sur les procédures d'évaluation, au renforcement de l'évaluation médicale comparative, à l'introduction d'une dimension médico-économique dans l'ETS et à l'évolution du marché des médicaments. En effet, on a pu distinguer une forte vague de générication dans les années 2000 combinée à des baisses de prix, à une maîtrise médicalisée des dépenses ainsi qu'à une forte dynamique d'innovation coûteuse (cancérologie, rhumatologie, immunothérapie, thérapie génique, VHC ...) qui posent parfois la question de la soutenabilité financière des technologies de santé.

La pérennité du couple SMR/ASMR qui règne sur l'accès au remboursement et la tarification des médicaments depuis presque 20 ans est donc légitimement questionnée. Ces deux indicateurs ont d'ailleurs fait l'objet de critiques récurrentes notamment que certains critères du SMR ne sont pas assez discriminants (visée du traitement et intérêt de santé publique), que ceux de l'ASMR ne sont pas assez explicites ainsi que sur la nature comparative du SMR et les difficultés à distinguer SMR et ASMR.

Afin de moderniser ces deux indicateurs, la HAS a proposé, dès 2012, de les faire évoluer vers un nouveau critère unique, l'Intérêt Thérapeutique Relatif (ITR). Le concept était de privilégier une approche d'emblée comparative du médicament par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et de se rapprocher des pratiques en vigueur dans certains pays européens. Cependant ce critère n'était pas totalement utilisable en l'état et méritait d'être davantage affiné⁶².

En 2015, la Ministre de la santé a souhaité qu'une nouvelle réflexion soit conduite sur le système d'évaluation et notamment sur les critères d'évaluation⁶³. Les objectifs de la Mission POLTON étaient notamment de dresser un état des lieux des difficultés rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé et de proposer des options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé.

Trois scénarios, qui représentent une évolution plus ou moins marquée par rapport au système actuel, ont été proposés par la mission afin de répondre aux difficultés de l'évaluation :

- Le premier scénario proposait un maintien de deux indicateurs, avec néanmoins une modification de l'ASMR vers un autre critère relatif, la Valeur Thérapeutique Relative ou VTR (*cf. infra*), ainsi qu'une modification de la doctrine pour simplifier et clarifier les critères du SMR (ré-explicitation des critères, abandon de la visée du médicament, limitation de l'ISP...);
- Les deux autres scénarios envisagés proposent quant à eux une évolution du couple SMR/ASMR vers un indicateur unique d'emblée comparatif, la VTR (*cf. Figure 10* ci-dessous).

Le nouveau schéma d'inscription basé sur la VTR comporterait 5 niveaux : 4 niveaux positifs dont 1 conditionnel ou de « pari » et 1 niveau négatif pour la prise en charge du médicament par la solidarité nationale. Les critères d'appréciation de la VTR seraient précisés et mieux explicités par rapport à ceux de l'ASMR actuelle (quantité d'effet, pertinence clinique de l'effet observé, qualité de la démonstration, avantages non cliniques, qu'il convient d'explicitier plus précisément et couverture du besoin médical).

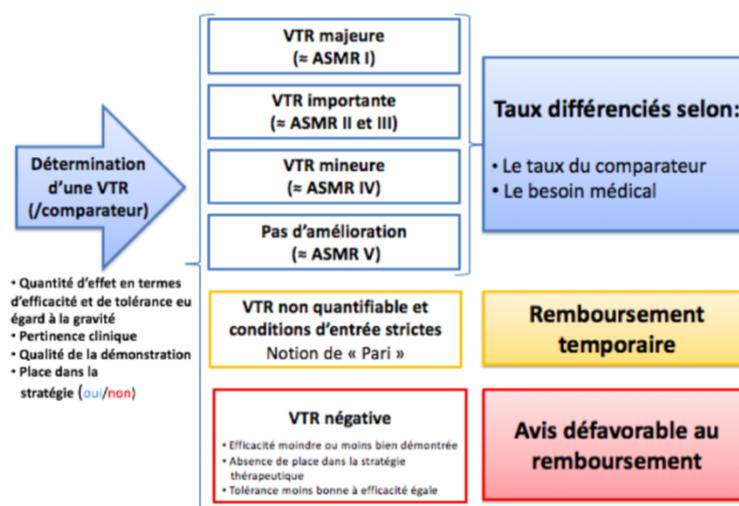


Figure 10 : Schéma de détermination de la VTR proposé par le SEM (source : données internes)

Ces deux derniers scénarios se distinguent par leurs modalités de prise en charge. L'un propose une évolution vers un taux unique de remboursement, tandis que l'autre propose un maintien d'un taux de remboursement multiple. Le scénario privilégié était celui intégrant un taux unique de remboursement car le mieux placé pour répondre aux problématiques notamment budgétaires à venir et de s'harmoniser avec les autres pays européens selon une prise en charge financière « on-off ». La HAS a quant à elle réaffirmé le souhait de voir évoluer le couple SMR/ASMR vers l'indicateur unique qu'est la VTR, dans la mesure où le raisonnement de la Commission est d'emblée comparatif (y compris pour l'appréciation du SMR). Cette proposition d'évolution est à ce jour toujours en cours de réflexion.

III.3. Décisions de prix et d'inscription

III.3.1. L'Union Nationale des Caisses d'Assurances Maladies (UNCAM)

L'UNCAM est une organisation publique à caractère administratif créée par la loi d'août 2004 relative à la réforme de l'assurance maladie et soumise au contrôle des autorités compétentes de l'État⁶⁴. Elle est constituée d'un conseil et d'un collège des directeurs qui regroupent les deux principaux régimes d'assurance maladie ; le régime général de la CNAM et le régime de la MSA. Le directeur général de l'UNCAM est également le directeur de la CNAM.

Parmi ses missions, l'UNCAM est responsable des décisions quant aux actes et prestations devant être remboursées par l'assurance maladie ainsi qu'au taux de participation des assurés concernant les médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. La décision du taux de remboursement des médicaments se fonde sur les avis rendus par la HAS, en particulier sur le niveau de SMR⁶⁵. Conformément à l'article L163-10-1 du CSS, le directeur général de l'UNCAM dispose de 15 jours à compter de la réception de l'avis de la Commission pour fixer le taux de participation des assurés.

Le [Tableau 2](#) ci-dessous résume les taux de remboursement appliqués après décision de l'UNCAM, selon la catégorie de médicaments et le niveau de SMR en référence aux fourchettes de participation des assurés sociaux mentionnées à l'article R.322-1 du CSS.

Avis CT	Catégories de médicaments	Taux de remboursement
Avis favorable à l'inscription	Médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux (quel que soit le niveau de SMR suffisant)*	100 %
	SMR majeur ou important	65 %
	SMR modéré, médicaments homéopathiques et certaines préparations magistrales	30 %
	SMR faible	15 %
Avis défavorable à l'inscription	SMR insuffisant	0 %

[Tableau 2](#) : Taux de remboursement selon les caractéristiques des médicaments et les niveaux de SMR

*Au titre de l'article R322-2 du CSS, la participation de l'assuré est en effet supprimée pour certains médicaments irremplaçables et particulièrement coûteux (médicaments utilisés notamment en oncologie, dans le traitement du VIH, de l'hépatite, pour la procréation médicalement assistée, les hormones de croissance, les médicaments orphelins etc...), quel que soit le niveau de SMR, figurant sur une liste établie par décision du ministre chargé de la santé.

A noter également que certains médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux peuvent être prise en charge à 100% par l'Assurance maladie (même lorsque leur taux de remboursement est inférieur à 100%) pour certaines catégories de patients (traitement d'une affection de longue durée (ALD), bénéficiaires de la Couverture Maladie Universelle complémentaire (CMUc) ou de l'Aide médicale d'État (AME), titulaire d'une pension d'invalidité, femme enceinte...).

Enfin, bien que l'ASMR soit un critère pour la fixation du prix, rappelons qu'il s'agit également d'un critère négatif pour l'accès au remboursement. En effet un médicament qui n'apporte pas de progrès thérapeutique (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement⁶⁶.

III.3.2. Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

Le CEPS est un organisme interministériel et interinstitutionnel placé sous l'autorité conjointe des ministres de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il fut institué en 1997 sous le nom de Comité Économique du Médicament⁶⁷ et deviendra le CEPS à partir des années 2000 avec l'élargissement de son champ d'action aux dispositifs médicaux.

III.3.2.1. Organisation

Le CEPS est donc organisé en 2 sections, la section du médicament et la section des dispositifs médicaux (DM). Il est notamment composé d'un président, de deux vice-présidents (l'un chargé du médicament et l'autre des DM) nommés pour une durée de 3 ans par arrêté conjoint des ministres compétents. Ont également une voix délibérative, 4 représentants de l'état (DSS, DGS, Direction Générale des entreprises et Direction Générale de la Concurrence de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF)), 3 représentants des caisses nationales d'assurance maladie (CNAM et MSA) et 1 représentant de l'Union Nationale des Organismes Complémentaires d'Assurance Maladie (UNOCAM)⁶⁸. La DGOS et le ministère de la recherche disposent d'une voix consultative.

Un secrétariat général est attaché au CEPS⁶⁹ chargé d'instruire les demandes de prix déposées par les industriels, de rédiger les rapports et comptes rendus adressés par le comité aux ministres compétents et de préparer le rapport annuel du comité. Enfin le Comité s'entoure de rapporteurs externes désignés par le comité, chargés de présenter les dossiers en séance ou via un rapport écrit et de répondre aux interrogations des membres.

III.3.2.2. Rôle et missions

Le CEPS a pour principale mission de contribuer à l'élaboration de la politique économique des produits de santé en fixant le prix de certains médicaments et le tarif des DM à usage individuel pris en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie. Il est également chargé du suivi périodique des dépenses afin de s'assurer que celles-ci soient compatibles avec le respect de l'objectif national de dépense d'assurance maladie (ONDAM)⁷⁰.

Pour ce faire, la réglementation française prévoit que le CEPS puisse conclure avec les entreprises ou groupes d'entreprises des conventions d'une durée maximale de 4 ans. Ces conventions comprennent un certain nombre de dispositions telles que le prix du médicament en question, les remises prévues, les engagements de l'entreprise visant à la maîtrise de sa politique de promotion, les modalités de participation aux orientations ministérielles, les conditions et modalités de mise en œuvre des études

pharmaco-épidémiologiques et médico-économiques ainsi que les dispositions applicables en cas de non-respect des engagements⁷¹.

III.3.2.3. Modalités de fixation des prix des médicaments

En France le prix des médicaments remboursables est administré, c'est à dire que les prix fabricantⁱⁱ sont négociés entre le CEPS et les entreprises du médicament dans le cadre conventionnel suscitée. A défaut d'accord durant la phase de négociation, le prix pourrait être fixé unilatéralement par le CEPS sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité^{72:jj}.

A noter que deux prix cohabitent pour un même médicament, le prix facial publié au Journal Officiel (JO) à l'issue de la négociation ainsi que le prix net (après remises) qui lui est tenu secret. Comme le précise notamment les ministres⁷³, « *si le prix facial constitue un enjeu réel afin d'éviter toute escalade, c'est le prix net de remises qui constitue l'enjeu financier central et la cible principale de vos négociations* ».

Tous les médicaments ne font cependant pas l'objet d'une négociation de prix (cf. [Tableau 3](#)). En effet, seuls les prix des médicaments inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (médicaments disponibles en ville) et le tarif de responsabilité des médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A sont administrés. Le prix des médicaments inscrits sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics qui entrent dans le cadre d'un financement dans les groupes homogènes de séjour (GHS) sont négociés directement entre le laboratoire exploitant et les établissements hospitaliers selon le code des marchés publics. Enfin, les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession et les médicaments présumés innovants font quant à eux l'objet d'une déclaration de prix ou « dépôt de prix » par le laboratoire^{kk}. Le prix des médicaments sous ATU, quant à lui, est apparenté à un prix libre bien qu'il soit fortement réglementé^{ll}.

ⁱⁱ Pour rappel, le prix public hors taxes (HT) correspond au prix fabricant HT auquel est ajoutée les marges grossiste et pharmacien ainsi que le forfait pharmacie. Le prix public toutes taxes comprises (TTC) correspond au prix public HT auquel est ajoutée la TVA (2,1 % dans le cas des médicaments).

^{jj} Le CEPS est considéré comme un « *price-maker* » par opposition aux « *price-taker* », par exemple aux Etats-Unis ou en Allemagne, qui ne négocient pas les prix et acceptent les prix proposés par les industriels.

^{kk} La procédure de « dépôt de prix » (l'industriel fixe le prix de son produit) est une procédure accélérée permettant à l'industriel d'obtenir plus rapidement l'accès au marché en contrepartie d'engagements à ce que le prix déposé soit cohérent avec les prix acceptés dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni, d'un volume de vente important et de la réalisation d'études observationnelles.

^{ll} Les médicaments sous ATU sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Ils sont fournis aux établissements de santé par le laboratoire titulaire, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire. Cependant, le montant remboursé est le prix d'achat TTC indiqué par l'établissement. De plus le titulaire des droits d'exploitation du médicament doit déclarer au CEPS le montant de l'indemnité qu'il réclame ainsi que le chiffre d'affaire annuel correspondant à ces médicaments. Depuis le 01 janvier 2017, les médicaments sous ATU (ou dans le dispositif post-ATU) ne sont plus financés au titre des missions d'enseignement, recherche, référence et innovation (MERRI) mais grâce au fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) en sus du GHS.

Type de procédure	Médicaments concernés
Prix administrés par le CEPS	Médicaments ambulatoires remboursables peu ou pas innovants*
	Médicaments hospitaliers onéreux hors T2A
Déclaration de prix	Médicaments de rétrocession
	Médicaments ambulatoires remboursables innovants*
Prix libre	Médicaments ambulatoires non remboursables
	Médicaments hospitaliers inclus dans la T2A
	Médicaments en ATU

*Le caractère innovant fait ici référence au progrès thérapeutique apporté par le médicament en cas d'ASMR I à III (et certaines ASMR IV n'entraînant pas de surcout par rapport aux comparateurs) et d'une EME par la CEESP sans réserve majeure.

[Tableau 3 : Synthèse des modalités de fixation du prix des médicaments](#)

Concernant les médicaments dont le prix est administré par le CEPS, les modalités de fixation du prix sont régies règlementairement notamment par le code de la sécurité sociale, par un accord-cadre conclu entre le LEEM et le CEPS, par une lettre d'orientation des ministres (LOM) adressée au CEPS ainsi que par une doctrine formalisée dans son rapport annuel d'activité.

L'article L.162-16-4 du CSS⁷² introduit les grands axes et critères de fixation du prix public des médicaments. On note que ce prix tient principalement compte de l'amélioration du service médical rendu (SMR) par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament en question. Cet article précise également que le prix peut être fixé à un niveau inférieur ou baissé par convention ou, à défaut, par décision du CEPS selon différents critères.

L'accord cadre sectoriel triennal conclu entre le Président du CEPS et le directeur général du LEEM en date du 31/12/2015⁶¹ définit quant à lui le cadre et les conditions des conventions conclues avec les entreprises dont notamment les modalités de détermination des prix et les politiques de remises. L'article 9 de l'accord cadre précise notamment que certains médicaments peuvent bénéficier d'une garantie de prix européen, c'est à dire que leur prix facial ne peut être inférieur au prix le plus bas octroyé dans les principaux pays européens (UK, ALL, IT, ESP) pendant une durée de 5 ans à compter de leur première inscription au remboursement. Sont éligibles au corridor de prix européen :

- Les médicaments pour lesquels le laboratoire exploitant a revendiqué et obtenu une ASMR I à III (avec une analyse médico-économique de la CEESP) ;
- Les médicaments ayant obtenu une ASMR IV versus un médicament avec une ASMR I à III (avec une analyse médico-économique de la CEESP) ;
- Les nouveaux principes actifs antibiotiques ayant obtenu une ASMR IV.

Il est également spécifié que ce prix pourra être révisé (au bout d'un an maximum) dès connaissance des quatre principaux prix européens. De plus, en cas d'extension d'indication, la durée de la garantie de prix européen pourra être allongée ou raccourcie. Les médicaments ayant obtenu une AMM sur la base d'un usage bien établi et ceux pour lesquels la CEESP a émis une réserve majeure lors de l'évaluation médico-économique sont quant à eux exclus de cette garantie.

Concernant les médicaments en sus des prestations d'hospitalisation fournis par les hôpitaux, l'article 11 de l'accord cadre précise que la négociation entre le CEPS et l'exploitant du prix des médicaments concerne le tarif de responsabilité^{mm} et que les tarifs peuvent être révisés à la demande de l'une de ces deux parties, notamment dans certains cas précis.

La LOM du 17 août 2016⁷³ adressée au président du CEPS a quant à elle pour but de définir les orientations à court terme et d'affiner certaines modalités de fixation du prix en adéquation avec l'accord cadre et basés sur l'expérience passée. Elle précise notamment :

- que le prix facial des médicaments accédant au corridor de prix européen ne doit pas excéder celui des autres pays européens et qu'en cas de baisses de prix dans ces pays, cette baisse doit être répercutée dans les meilleurs délais en France,
- qu'il n'existe qu'un seul et unique prix pour chaque médicament mais que la négociation et la fixation du prix sont menées indication par indication,
- que les médicaments sans ASMR (V) doivent permettre de réaliser des économies par rapport au prix net du comparateur le moins cher (la précédente LOM mentionnait la moyenne pondérée de l'ensemble des CCP),
- de même, les médicaments avec une ASMR mineure (IV), ne doivent pas entraîner de surcout par rapport au prix net du comparateur le moins cher.

D'une façon générale et schématique, concernant les médicaments dont le prix est fixé/administré par le CEPS, les modalités de fixation des prix faciaux sont résumées dans le [Tableau 4](#) ci-dessous. Dans tous les cas, un prix net est calculé sur la base du prix facial en fonction des remises accordées.

^{mm} Le tarif de responsabilité correspond à la base tarifaire retenue par l'Assurance Maladie pour les différentes prestations de santé. C'est sur ce montant qu'elle calcule son niveau de remboursement.

Critères		Modalités de fixation du prix facial
ASMR I à III (ou IV versus I, II ou III)	Sans RM	Sauf exception, le prix fixé est au moins égal au prix le plus bas constaté dans les quatre principaux marchés européens (corridor européen).
	Avec RM	Le prix est calculé en fonction du prix des comparateurs économiquement pertinents, des volumes de vente prévisibles, de la taille de la population cible etc.
ASMR IV (versus IV ou V)		Le prix ne doit pas entraîner de surcout par rapport au prix du CCP le moins cher.
ASMR V		Le prix doit engendrer des économies par rapport au prix du CCP le moins cher.

*RM : réserve majeure lors de l'EME par la CEESP

[Tableau 4 : Fixation des prix faciaux et prix net en fonction de l'ASMR](#)

III.3.3. Décision ministérielle et publication au JO

Suite à l'évaluation par la HAS et la proposition d'un taux de remboursement par l'UNCAM, c'est *in fine* au ministre chargé de la santé que revient la décision de prise en charge du médicament en question.

En règle générale, les décisions de l'UNCAM sont réputées approuvées sauf opposition motivée des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Les ministres peuvent en effet s'opposer à cette décision (du taux de prise en charge) pour des motifs de santé publique. De plus en cas d'absence de décision de l'UNCAM dans le délai réglementaire de 15 jours pour la fixation du taux de remboursement, le ministre chargé de la sécurité sociale peut également se substituer à celle-ci.

A noter également qu'en cas de demande d'inscription simultanée sur les deux listes, l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux vaut pour inscription aux collectivités⁷⁴.

C'est également aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale d'établir par arrêté la liste des indications ouvrant droit à la prise en charge en sus des prestations d'hospitalisation. Jusqu'à présent, cette liste était établie selon les avis d'une commission administrative, le conseil de l'hospitalisation. Mais à l'issue d'un contentieux, le Conseil d'État a estimé que les critères permettant de décider si une indication d'un médicament doit être inscrite ou radiée de la liste en sus, devaient être fixés par décret. Un décret du 24 mars 2016⁷⁵ a ainsi défini les critères cumulatifs autorisant les inscriptions et radiations des médicaments de la liste en sus.

Les critères pour l'accès à la liste en sus sont :

- La spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée majoritairement au cours d'hospitalisations.
- Le niveau de SMR de la spécialité, dans la ou les indications considérées, est majeur ou important.

- Le niveau d'ASMR de la spécialité, dans la ou les indications considérées, est majeur (I), important (II) ou modéré (III).
 - Ce niveau d'ASMR peut être mineur (IV) si l'indication considérée présente un ISP et en l'absence de comparateur pertinent.
 - Ce niveau peut être mineur ou absent (V), si les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus.
- Un rapport supérieur à 30 % entre le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée et les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée.

Par ailleurs, une demande de financement spécifique pour une inscription sur la liste en sus donne lieu à une procédure complémentaire de 180 jours (conseil de l'hospitalisation et tarification par le CEPS), soit un délai total de 270 jours au total.

Enfin, l'arrêté d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, l'inscription sur la liste en sus ainsi que les avis de fixation de prix sont publiés simultanément au Journal Officiel de la République Française. Le médicament pourra alors être commercialisé et remboursé par l'Assurance Maladie.

DEUXIEME PARTIE :
PLACE DES COMPARETEURS DANS L'EVALUATION DES
MEDICAMENTS

I. L'ÉVALUATION COMPARATIVE DES MÉDICAMENTS

I.1. Essais cliniques comparatifs et Evidence-Based Medicine

Les déterminants de nos pratiques médicales n'ont pas toujours été basés sur la force de « l'évidence », les faits démontrés et l'exercice de notre esprit critique. Historiquement, les pratiques thérapeutiques étaient en effet d'avantage fondées sur des opinions, des tendances ou des idées rationnelles sans fondement scientifique.

Partant du principe que l'art de la médecine devait être fondé sur des données probantes, la situation a évolué en France dès 1865, date à laquelle Claude Bernard écrivait dans son Introduction à la médecine expérimentale⁷⁶ « un médecin qui essaye un traitement et qui guérit ses malades est porté à croire que la guérison est due à son traitement. [...] la première chose qu'il faudrait lui demander, ce serait s'il a essayé de ne rien faire [...] car comment savoir si c'est le remède ou la nature qui a guéri ». Alors qu'en 1948 Austin Bradford Hill réalisa le premier essai clinique randomisé, l'avènement de la médecine factuelle, c'est à dire de la médecine dont les pratiques sont directement inspirées de faits scientifiques validés et d'interprétations indiscutables, se développera véritablement dans le début des années 1990 avec l'introduction dans le langage courant du terme anglo-saxon « Evidence-Based Medicine » (ou EBM), promue par l'*Evidence Based Medicine Working Group*⁷⁷.

L'EBM, connue en France sous le nom de « médecine fondée sur les preuves » est un nouveau paradigme à l'origine d'une forme d'exercice médical dont les déterminants, légitimes et justifiés, concernent le diagnostic, le pronostic, la prévention et le traitement des maladies. Elle correspond à l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données disponibles, c'est à dire en fusionnant la pratique et l'expertise clinique avec les meilleures données externes issues de recherches systématiques, pour la prise de décisions et les soins à prodiguer à chaque patient. Elle semble donc imposer à la médecine une seule façon de légitimer les thérapeutiques, grâce à son outil étalon-or, capable de prouver leur efficacité, l'essai clinique et notamment l'essai contrôlé randomisé (ECR) qui constitue la clé de voute dans l'acquisition de preuves fiables sur les interventions médicales.

D'un point de vue méthodologique, les essais cliniques sont dits contrôlés quand l'objectif consiste à comparer sur deux groupes (ou plus) de patients, les effets de deux (ou plus) traitements (ou modalités de traitement). Il est donc introduit un ou plusieurs « groupes contrôle » afin d'évaluer de façon relative le nouveau médicament selon un ou plusieurs critères de jugement. La randomisation n'est autre qu'un tirage au sort effectué pour chaque patient pour l'attribution d'un bras de traitement. Elle intervient de façon systématique dans un essai contrôlé afin d'assurer la comparabilité initiale des groupes.

La Figure 11 ci-dessous illustre la pyramide de l'EBM selon les niveaux de preuves apportés par chaque type de publication scientifique. On note que les ECR sont les travaux scientifiques individuels dont le niveau de preuve et de crédibilité scientifique est le plus élevé. Seules les méta-analyses, les revues systématiques et les recommandations possèdent logiquement un niveau de preuve supérieur puisqu'il s'agit de données agrégées, filtrées et sélectionnées afin d'en augmenter la puissance



Figure 11 : Pyramide de l'Evidence-Based Medicine (source : EUPATI)

À noter que les essais cliniques et plus particulièrement les ECR peuvent être qualifiés d'essais explicatifs ou d'essais pragmatiques. Les essais explicatifs sont réalisés dans les conditions expérimentales c'est à dire les conditions de démonstration les plus performantes pour la molécule, selon une hypothèse définie au préalable (c'est le cas des essais thérapeutiques en amont de l'AMM), tandis que les essais pragmatiques évaluent l'intérêt pratique d'un nouveau traitement en conditions réelles d'utilisation en comparaison à ceux déjà existant (généralement lors de la phase post-AMM).

1.2. Principes méthodologiques des essais cliniques explicatifs

Dans le cadre rigoureux de l'EBM, la méthodologie des essais cliniques explicatifs repose sur trois principes fondamentaux : la comparaison, la significativité et la causalité⁷⁸.

L'exercice de comparaison est à la base de la méthode d'évaluation scientifique en médecine. En effet, observer un résultat moyen sur une cohorte isolée ne permettrait pas de conclure à l'efficacité du médicament dans la maladie considérée. De même en cas d'évaluation de l'effet d'un médicament sur une mesure avant-après (la prise du médicament) et même si le résultat est cohérent avec des hypothèses scientifiques formulées *a priori*, le résultat observé pourrait aussi bien être dû à son effet propre qu'à des facteurs de confusion tels que la régression spontanée de la maladie, l'effet placebo,

l'effet Hawthorneⁿⁿ, la régression vers la moyenne, les caractéristiques des patients, les traitements concomitants etc. L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'un nouveau médicament ne saurait donc s'envisager que dans le cadre d'une comparaison avec les résultats moyens observés dans un groupe témoin qui n'a pas reçu le produit en question mais « autre chose ». En bref, qui dit évaluation dit comparaison ! Précisons simplement à ce stade que cet « autre chose » et sa valeur doivent être connus et incontestés de tous pour que les résultats de la comparaison soient valides.

Le second principe de base concernant les essais cliniques explicatifs est celui de la significativité statistique qui revient à se poser la question suivante : « *La différence est-elle réelle ?* ». En effet, une différence observée ne pourrait être imputable qu'aux seules fluctuations d'échantillonnage que l'on observerait même si les deux traitements étaient équivalents. Il faut donc comparer par un test statistique les résultats des deux bras de traitement. Le résultat de ce test donne la probabilité d'obtenir une différence du simple fait du hasard. Généralement, si cette probabilité, appelée risque alpha ou risque d'erreur, qui n'est autre que le risque de conclure à tort à une différence, est inférieure à 5 %, on dit que la différence est statistiquement significative au risque d'erreur 5 %.

Le troisième principe est celui de la causalité. En effet, en cas de comparaison et d'une différence statistiquement significative, comment peut-on être sûr que la différence observée est due aux seuls traitements testés ? On ne pourra imputer cette différence aux effets du traitement uniquement si les deux groupes de patients sont comparables en tous points, c'est à dire s'ils ne diffèrent que par la nature du traitement reçu. La constitution de groupes strictement comparables fait donc appel à la randomisation qui permet d'assurer la comparabilité initiale des groupes^{oo} et aux procédures aveugles (ou d'*insu*) qui permettent d'égaliser les contextes et de maintenir la comparabilité des groupes en cours d'étude^{pp}.

Enfin, il ne serait pas approprié de parler de méthodologie d'essai clinique sans évoquer deux autres prérequis essentiels : la pertinence du critère de jugement choisi (il s'agit de se demander si le critère est validé et s'il correspond ou non à un objectif thérapeutique de la maladie) et la signification clinique

ⁿⁿ L'effet Hawthorne, également connu sous le nom d'« effet de prise en charge », est susceptible de modifier les résultats d'un patient par le fait qu'il participe à une étude et qu'il fait l'objet d'une attention particulière.

^{oo} Un autre principe directement lié à la randomisation est la clause d'ambivalence qui veut que tout patient inclus dans un essai soit à même de recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements que le hasard lui assignera.

^{pp} Il est essentiel que le malade (simple aveugle) mais aussi l'équipe soignante (double aveugle) soient tenus dans l'ignorance du traitement reçu afin de ne pas induire de biais d'évaluation. D'autre part, la lecture du critère de jugement, même lorsqu'il est objectif, doit se faire en aveugle pour assurer l'égalité des conditions de mesure.

de la quantité d'effet ou taille de l'effet^{qq} (qui consiste à se demander, en cas de différence statistiquement significative, si celle-ci est cliniquement pertinente pour le patient).

1.3. Différents types de comparaison

Malgré des prérequis méthodologiques communs, différents types d'essais comparatifs se distinguent selon plusieurs caractéristiques : en fonction de leur objectif. Ces caractéristiques sont le type et le nombre de traitements utilisés dans le groupe contrôle, la méthode utilisée pour l'assignation des traitements et le design de l'essai. Le traitement utilisé dans le groupe contrôle peut être un placebo, un traitement actif, des doses ou modalités d'administrations différentes du traitement à l'étude ou encore l'absence de traitement^{rr}. Les méthodes principales pour déterminer l'allocation des traitements sont la randomisation ou la sélection « arbitraire » d'une population contrôle (e.g. dans le cadre d'une comparaison historique). Cette dernière, en raison des faiblesses méthodologiques qui lui sont associées, ne sera pas développée dans ce document. Enfin, selon ce que veut démontrer l'essai et donc le design choisi, il s'agira de choisir entre un essai de supériorité, de non infériorité ou d'équivalence et de déterminer le nombre de groupes de traitement⁷⁹.

Le choix du groupe contrôle et du type d'essai contrôlé sont des décisions critiques lors du design de l'essai. Ils doivent se faire en considérant l'objectif, les types de design possibles, les traitements disponibles ainsi que les exigences réglementaires et les considérations éthiques. Il faudra néanmoins garder à l'esprit que ces choix pourront affecter tout d'abord l'acceptabilité éthique de l'essai, la capacité et le rythme de recrutement, les biais potentiellement introduits, le type de critères de jugement, les conclusions de l'essai, la crédibilité des résultats ainsi que l'acceptabilité par les autorités.

1.3.1. Groupes parallèles ou essais croisés

L'essai comparatif en groupes parallèles est le plan d'expérience le plus utilisé. Il signifie que la comparaison porte sur les résultats moyens de chacun des groupes. Les groupes de participants appelés également « bras » d'essai reçoivent les mêmes actes, ou aucun acte, conformément au protocole de l'étude. Lors de la randomisation en groupe parallèle chaque participant reste dans le bras de traitement auquel il a été affecté pour toute la durée de l'étude.

La plupart des essais randomisés en groupes parallèles comportent deux bras (cf. [Figure 12](#)), mais certains peuvent en comporter trois voire davantage. Ce critère est déterminé avant le début de l'essai.

^{qq} A noter que la quantité d'effet du traitement n'est pas la différence entre avant et après l'administration du traitement, mais bien la différence des performances entre le nouveau traitement et le traitement de comparaison.

^{rr} Il s'agit bien là d'essais comparatifs dont le groupe contrôle ne reçoit aucun traitement. Ce type d'essai se différencie de l'essai *versus* placebo puisque les patients et les soignants ne sont pas en aveugle (notamment quand les modalités de l'*insu* ne peuvent être remplies).

Les essais multi-bras permettent de tester simultanément plusieurs traitements et de réduire les coûts et les délais nécessaires au développement clinique.

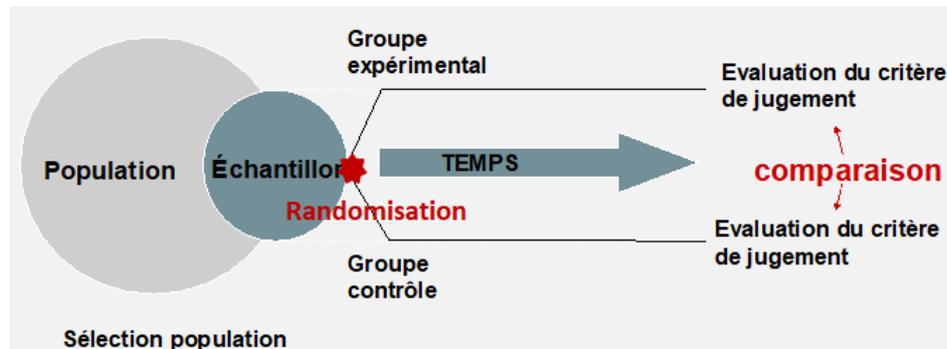


Figure 12 : Principe des ECR à 2 bras parallèles (source : R.H Fletcher. Épidémiologie clinique. Ed Pradel)

A noter qu'un design en groupe parallèle peut être appliqué à de nombreuses maladies, ce qui permet de mener des expériences simultanées dans plusieurs groupes et dans des lieux séparés.

Dans certains cas cependant, le patient est pris comme son propre témoin. On parle ici d'essais croisés ou essais en « cross-over »⁷⁸. Le patient va donc recevoir successivement dans un ordre tiré au sort les deux traitements à comparer. Ce type d'essai est particulièrement adapté aux pathologies chroniques, stables dans le temps ou se manifestant par des épisodes aigus de sévérité comparable. Les périodes thérapeutiques sont généralement brèves et séparées par une période de « wash-out », nécessaire à ce que le premier traitement soit complètement éliminé de l'organisme. Le premier traitement ne doit d'ailleurs pas modifier l'état du patient et la mesure de l'efficacité du deuxième traitement ne doit pas être modifiée par le résultat observé lors de la première période. Un des principaux avantages de l'essai en *cross-over* est qu'il permet de diminuer le nombre de patients à recruter. De plus, la facilité consiste à penser (à tort ?) que la variabilité intra-individuelle est plus faible que la variabilité interindividuelle. Il peut donc sembler statistiquement avantageux d'utiliser des essais croisés pour augmenter la puissance.

Il existe de nombreux autres plans d'expériences moins utilisés pouvant être intégrés aux essais en groupes parallèles mais dont certains s'en différencient puisqu'ils intègrent le souci de « non perte de chance »⁸⁰. On distingue pour les principaux :

- Le plan factoriel, classiquement utilisé pour évaluer simultanément les effets propres de deux ou plusieurs traitements ainsi que leurs effets synergiques ou antagonistes. Ainsi un plan factoriel comporte quatre bras : le bras A + B, le bras A + placebo de B, le bras B + placebo de A et le

bras placebo de A + placebo de B. Une telle approche est souvent utilisée pour évaluer différentes stratégies de doses.

- L'essai communautaire ou essai clustérisé (*cluster-randomized trials*) est une expérimentation dans laquelle deux ou plusieurs interventions sont aléatoirement allouées à des unités sociales. Ce ne sont donc plus les individus qui seront randomisés mais des groupes d'individus ou « *clusters* ».
- Le plan additionnel ou « *add-on design* » (également appelé essai « *on top of* ») se rapproche d'un essai *versus* placebo. Tous les patients vont recevoir le traitement de référence A et seront ensuite randomisés pour recevoir en plus le traitement étudié B ou un placebo. Un tel plan (qui suppose que les traitements A et B ont des mécanismes d'action différents) est préconisé en cas de pathologie grave ou quand l'utilisation isolée de B ou du placebo ne serait pas éthique.
- Le plan de retrait aléatoire ou « *randomised withdrawal design* » est un type d'essai où tous les patients reçoivent initialement le traitement à l'étude mais seuls les patients répondeurs poursuivent l'essai. Ils sont alors tirés au sort entre poursuite du traitement ou placebo.
- Le plan d'échappement précoce ou « *early escape* » est un essai où les patients sont « sortis » de l'étude s'ils répondent à un critère d'échec défini *a priori*. L'évaluation porte sur le taux d'échec, permettant de minimiser la durée d'exposition à un traitement inefficace.

1.3.2. Supériorité, non-infériorité ou équivalence⁷⁸

La majorité des essais thérapeutiques ont pour objectif de démontrer la supériorité d'un traitement à étudier par rapport à un traitement de référence ou un placebo. Il est nécessaire de préciser que la supériorité peut être démontrée au travers d'une meilleure efficacité ou d'une meilleure tolérance. Dans un essai de supériorité, il s'agit de déterminer si le nouveau traitement évalué apporte un bénéfice clinique significatif pouvant changer la pratique. L'essai va donc tester l'hypothèse que le traitement expérimental est supérieur au traitement standard sur la base d'un objectif cliniquement significatif.

Dans le plan de développement d'un nouveau médicament, bien que la démonstration de la supériorité de ce traitement *versus* un placebo soit fortement requise quand cela est possible, il est parfois nécessaire de démontrer sa non-infériorité ou son équivalence. Par exemple, pour comparer deux schémas d'administration ou deux formes galéniques différentes d'un même traitement mais également pour comparer un traitement à étudier et un traitement de référence. Leur objectif est de démontrer que le traitement étudié possède une efficacité au moins aussi importante (c'est à dire équivalente ou supérieure) à celle du comparateur. Cependant la recherche d'une conclusion de non-infériorité ou

d'équivalence nécessite une méthodologie spécifique. Il s'agit de démontrer que pour un critère donné, deux produits ne diffèrent pas d'une certaine quantité jugée intéressante. Il faudra donc définir des hypothèses en fonction des bornes choisies. Le choix des bornes d'équivalence clinique ou de la borne de non infériorité dans les essais du même nom, dépend du critère de jugement considéré et résulte d'un consensus parmi les experts de la pathologie étudiée. Pour les essais de non infériorité, il s'agit de déterminer la valeur qui correspond à la plus grande perte d'efficacité que l'on peut tolérer pour conclure que l'un des traitements n'est pas inférieur à l'autre. Pour les essais d'équivalence il s'agit de déterminer les bornes définissant la région d'équivalence. Dans ce cas, l'utilisation d'un placebo n'a aucun sens. Dans le cas d'un comparateur actif, un ou des essais cliniques contre placebo devront avoir préalablement quantifié l'efficacité intrinsèque de ce traitement de référence dans des conditions expérimentales similaires et avec le même critère de jugement.

Les essais thérapeutiques de non-infériorité sont les plus nombreux. La recherche d'une équivalence stricte correspondant de fait à des situations pratiques moins fréquentes (e.g. contexte particulier de la bioéquivalence).

1.3.3. Placebo ou traitement actif⁷⁸

Le choix entre un placebo et un traitement actif s'effectue en cas de design comparatif en groupes parallèles et dépend du but de l'essai, du contexte médical et des considérations éthiques.

Un placebo est considéré comme un traitement fictif qui est identique en tous points au traitement à l'étude et qui s'administre de la même façon. Le but de l'essai contre placebo est justement de pouvoir s'affranchir de « l'effet placebo » que pourrait avoir un patient en prenant un traitement inefficace. L'essai contre placebo est d'ailleurs rempli de spécificités. En effet, les considérations éthiques font qu'il n'est licite d'utiliser un placebo que lorsqu'il n'existe pas de traitement de la maladie (cas d'une maladie « orpheline »), dans les situations d'échec thérapeutique à tous les traitements existant dans la pathologie considérée (impasse thérapeutique) ou également dans des pathologies bénignes pour lesquelles le traitement peut être retardé et où l'usage du placebo ne ferait courir aucun risque aux patients. De plus, les essais *versus* placebo sont toujours des essais de supériorité. Personne ne voudrait en effet montrer qu'un nouveau traitement est non inférieur ou équivalent à un placebo. Le recours à un placebo n'a également plus aucune justification dans les essais pragmatiques. L'usage du placebo implique également d'être en double aveugle, ce qui nécessite que les modalités d'administration soient comparables. Notons dans ce sens qu'il est discutable d'utiliser un placebo en administration injectable. Enfin rappelons que l'utilisation d'un placebo n'implique pas nécessairement que les patients du groupe contrôle soient sans traitement actif. Il existe en effet des essais où le

nouveau traitement et le placebo sont tous les deux ajoutés à un traitement de référence (« *add-on study* »).

Les essais contrôlés contre traitement actif ont quant à eux deux objectifs distincts ; montrer l'efficacité du traitement en prouvant qu'il est aussi efficace que la référence (essais de non infériorité ou d'équivalence) ou montrer l'efficacité du traitement en démontrant qu'il est meilleur que la référence (essai de supériorité). L'usage veut que le traitement actif soit un traitement approuvé et éprouvé, c'est à dire le meilleur traitement disponible. L'étape du choix du traitement de référence est cependant une étape critique. En effet, tout comme il est plus aisé de démontrer la supériorité *versus* un placebo qu'un traitement actif, il est plus aisé de prouver la supériorité *versus* un traitement obsolète que contre le « *gold standard* » de la pathologie. Mais si la supériorité du nouveau produit n'est pas prouvée, on peut toujours essayer de démontrer sa meilleure tolérance. Il est nécessaire de noter que la pertinence de la comparaison passe aussi par le choix des durées de traitement, de leurs posologies respectives, des horaires de prises et pas uniquement par le choix du comparateur. Les essais contre comparateur actif peuvent être menés en double aveugle mais ce prérequis n'est pas toujours possible, notamment dans les essais d'oncologie comparant des régimes de chimiothérapies et des modes d'administration différents ou lorsque des toxicités très spécifiques sont attendues. Pour comparer des produits de voies d'administration ou de posologies différentes on pourra faire appel à la technique du double placebo.

Pour résumer, l'essai *versus* placebo est le plus à même de démontrer l'efficacité intrinsèque ainsi que ses effets indésirables propres. La comparaison à un traitement actif ne permet en effet de n'avoir qu'une mesure relative, différentielle, contre un traitement dont on ne connaît parfois pas sa valeur réelle. De ce fait l'effet traitement est parfois difficile à appréhender avec un contrôle actif alors que l'essai contre placebo ne permet pas de définir une stratégie thérapeutique. Le *gold standard* reste sans doute, quand cela est possible, l'essai à 3 bras, *versus* placebo et traitement de référence, afin de pouvoir répondre à plusieurs questions simultanément.

1.3.4. Le cas particulier des comparaisons indirectes⁸¹

Pour pallier au manque de comparaisons directes dans de très nombreux champs de la médecine, le recours aux comparaisons indirectes est envisageable quand la question de la hiérarchie d'efficacité ou de sécurité de traitements concurrents se pose. Cette pratique peut permettre, dès l'enregistrement, d'évaluer le positionnement d'un nouveau traitement par rapport aux traitements existants et cela sans attendre les données de comparaisons issues d'essais « face-face » plusieurs années post-commercialisation.

Alors que la comparaison directe dans les ECR consiste à comparer deux traitements B et C directement dans un essai « face-face », les techniques de comparaison indirecte ont pour objectif d'estimer l'effet d'un traitement B par rapport à un traitement C à partir des résultats des essais de B et de C *versus* un même contrôle (placebo ou traitement actif A). Ces techniques réalisent donc une extrapolation se basant sur l'hypothèse que les effets qu'auraient B et C *versus* un même contrôle dans les conditions d'un essai « face-face » sont identiques à ceux observés dans les essais à la base de la comparaison indirecte⁸². La Figure 13 ci-dessous illustre le principe de comparaison indirecte entre deux traitements B et C.

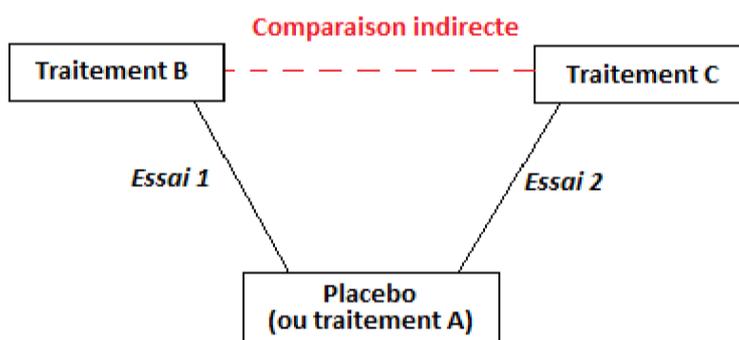


Figure 13 : Principe de la comparaison indirecte (source : Thèse Guichard⁹⁹)

Les méthodes de comparaison indirecte considérées comme adaptées^{ss} se regroupent en deux catégories : les comparaisons indirectes deux à deux et les méthodes qui intègrent simultanément plusieurs traitements à l'aide d'un modèle statistique complexe.

Les comparaisons indirectes ajustées ou « *adjusted indirect comparison* » (AIC) ont été présentées par Bucher *et al.* en 1979. Il s'agit de la première méthode valide permettant de réaliser des comparaisons indirectes. Elles ne comparent que deux traitements simultanément en faisant le rapport des tailles d'effet (ou *effect size*) des deux comparaisons *versus* le même traitement de référence (actif ou placebo). La comparaison de plusieurs traitements implique la réalisation de plusieurs comparaisons deux à deux.

Les résultats de comparaisons directes peuvent être combinés avec ceux de comparaisons indirectes à l'aide d'une approche mixte appelée « *Mixed Treatment Comparison* » (MTC). Confronter les résultats des comparaisons directes avec ceux des comparaisons indirectes présente de réels intérêts, notamment celui de lever ou de confirmer les réserves que l'on s'apprête à faire sur l'essai de comparaison directe ou celui d'apprécier la validité des résultats de la comparaison indirecte ajustée.

^{ss} De nombreux travaux ayant un objectif de comparaison indirecte utilisent encore des méthodes inadaptées comme les comparaisons naïves d'estimations ponctuelles (qui consiste à comparer l'« *effect size* » d'un traitement A *versus* placebo à celui d'un traitement B *versus* placebo) ou de bras actifs issus d'essais contrôlés distincts (comparaison des effets du bras A du premier essai et celle du bras B du second essai).

En cas de concordance des estimations issues des comparaisons directes et indirectes, les résultats sont combinés (au travers d'une méta-analyse) pour donner une estimation globale en tenant compte de la totalité de l'information disponible.

Les AIC ne pouvant comparer les traitements que deux à deux, il y a inévitablement une inflation du risque d'erreur alpha en cas de traitements multiples. Des méthodes qui intègrent simultanément plusieurs traitements ont donc été développées. Les méta-analyses en réseau ou « *Network méta-analysis* » (NMA) modélisent le réseau des comparaisons possibles entre tous les traitements concurrents. Ces méthodes intègrent les essais comparant deux traitements et les essais multi-bras. L'idée générale de cette approche est de représenter l'ensemble de l'information apportée par les divers essais d'un domaine thérapeutique sous la forme d'un réseau (*network of evidence*). Différentes méthodes d'estimation des paramètres de ces modèles ont été proposées dont les plus utilisées sont les méthodes fréquentiste ou Bayésiennes.

Il existe également une méthode de méta-régression qui consiste à colliger les informations présentes dans les essais cliniques randomisés et contrôlés retrouvés dans la littérature et à en faire une synthèse quantitative à la manière des méta-analyses mais en utilisant la méthode de la régression linéaire multiple.

Bien que l'utilisation des comparaisons indirectes soit répandue, l'essai « face-face » reste le *gold standard* surtout s'il est mené en double *insu*. Dans ce sens, les comparaisons indirectes doivent être envisagées au cas par cas en prenant en compte le domaine thérapeutique et les conséquences de l'absence d'essai de comparaison directe.

II. EXIGENCES LEGISLATIVES POUR LE CHOIX DU GROUPE CONTRÔLE

II.1. Aspects réglementaires relatifs à l'AMM

En Europe, les exigences légales en matière d'autorisation de mise sur le marché ont été introduites par la directive européenne du 26 janvier 1965⁸³ dans laquelle il est spécifié que « *l'autorisation pourra être refusée lorsque [...] il apparaît que la spécialité est nocive dans les conditions normales d'emploi, ou que l'effet thérapeutique de la spécialité fait défaut ou est insuffisamment justifié par le demandeur ou que la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée* ». L'AMM doit donc reposer sur les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité et peut être refusée en cas de manquement à l'un de ces 3 exigences. Ces dispositions, bien que libellés un peu différemment, seront confirmées

par l'article 11 du règlement européen de 1993⁸⁴ et par l'article 26 de la directive européenne de 2001¹⁷.

Les standards concernant les essais cliniques à mettre en place pour l'AMM ont quant à eux été introduits par la directive 75/318/EEC. Celle-ci précise que « *les essais cliniques doivent être effectués sous forme d'essais contrôlés et, si possible, randomisés ; toute autre manière de procéder doit être justifiée. Le traitement attribué au groupe contrôle peut varier selon les cas ; ce choix peut être influencé par des considérations d'ordre éthique. Ainsi, il peut parfois être plus intéressant de comparer l'efficacité d'un nouveau médicament à celui d'un médicament dont la valeur thérapeutique est déjà communément connue, plutôt qu'à l'effet d'un placebo* ». Cette directive précise également que « *tous les essais cliniques doivent être menés en accord avec les principes éthiques établis par la version actuelle de la Déclaration d'Helsinki* ». Pour rappel, les principes éthiques pour la recherche médicale impliquant la personne humaine ont été élaborés par l'Association Médicale Mondiale lors de la Déclaration d'Helsinki⁸⁵ initialement soumise en 1964 et dont le premier amendement d'octobre 1975 a intégré la notion suivante : « *dans chaque étude clinique, tous les patients y compris ceux du groupe contrôle, doivent être assurés de la meilleure méthode thérapeutique ou diagnostique approuvée* ».

Dès cette date les notions d'essais comparatifs, de groupe contrôle et de traitement de référence sont donc introduites dans la législation en tant qu'exigence réglementaire. Il est néanmoins possible de réaliser des essais cliniques contre placebo mais cela n'est pas le *gold standard* (on parle bien ici d'AMM). Notons que même la randomisation passait à cette époque au second plan pour la réalisation d'essais cliniques alors qu'il s'agit pourtant d'un prérequis méthodologique essentiel pour assurer la comparabilité des groupes. Il ne peut donc y avoir en théorie de « bonne » comparaison sans randomisation.

La directive 2001/83/CE¹⁷ a également introduit la notion de ratio bénéfice/risque ; « *Les notions de nocivité et d'effet thérapeutique ne peuvent être examinées qu'en relation réciproque et n'ont qu'une signification relative appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science et compte tenu de la destination du médicament* » et de rappeler dans son annexe I que « *les avantages thérapeutiques doivent prévaloir sur les risques potentiels* ». En d'autres termes, les nouveaux produits doivent avoir une BBR au moins équivalente à celle des médicaments approuvés (la « signification relative » étant appréciée en fonction de l'état d'avancement de la science), il s'agit ici d'un principe de base de santé publique.

Notons enfin que dans sa dernière version de 2013, la déclaration d'Helsinki⁸⁵ est un peu plus précise concernant la réalisation des essais comparatifs. Elle spécifie que « *les bénéfices, les risques, les*

inconvenients, ainsi que l'efficacité d'une nouvelle intervention doivent être testés et comparés à ceux des meilleures interventions avérées, sauf dans les circonstances suivantes :

- *lorsqu'il n'existe pas d'intervention avérée, l'utilisation de placebo, ou la non intervention, est acceptable ;*
- *lorsque pour des raisons de méthodologie incontournables et scientifiquement fondées l'utilisation de toute intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, l'utilisation d'un placebo, ou la non intervention, est nécessaire afin de déterminer l'efficacité ou la sécurité d'une intervention,*
- *et lorsque les patients recevant une intervention moins efficace que la meilleure éprouvée, un placebo, ou une non intervention, ne courent pas de risques supplémentaires de préjudices graves ou irréversibles du fait de n'avoir pas reçu la meilleure intervention éprouvée.*

Hormis le fait que les essais contre comparateur actif sont considérés comme la référence à respecter, la notion de « meilleur » comparateur est introduite dans la législation sans qu'il ne soit fait référence aux exigences à remplir pour obtenir cette classification.

Enfin, des dispositions identiques ont renforcé la place des comparaisons « actives » dans le cadre de l'AMM en France. Elles ont été introduites dans le droit français par la loi Xavier Bertrand^{86,tt} qui a modifié l'article L5311 du CSP en spécifiant que « *l'agence (l'ANSM) peut demander que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo. Si la personne produisant ou exploitant un médicament s'oppose aux essais contre comparateurs actifs, elle doit le justifier* ». Cependant, selon la revue Prescrire, « *cette formulation concernant les comparaisons avant AMM est vague sur les circonstances d'application, et peu contraignante pour les firmes. [...] On attend que la comparaison à des traitements de référence soit la règle et non une possibilité pour obtenir l'AMM* »⁸⁷.

II.2. Aspects réglementaires pour l'accès au remboursement et la tarification

Les prérequis réglementaires pour l'évaluation des médicaments en vue de leur accès au remboursement sont purement nationaux. Rappelons que l'accès au remboursement est lié au service médical rendu du médicament en question et que selon le décret d'octobre 1999⁴⁶ qui a modifié l'article R163-3 du CSS « *les médicaments sont inscrits [...] au vu de l'appréciation du service médical rendu [...] qui prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie*

^{tt} La loi Xavier Bertrand ou loi « anti-cadeaux » a été créée dans le but de renforcer la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. Intervenue dans un climat tendu suite au scandale de l'affaire du Médiateur, cette loi emprunte au « Sunshine Act » américain un dispositif juridique innovant pour la France : le renforcement de la sécurité sanitaire via la prévention des conflits d'intérêts entre industriels et professionnels de santé.

thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles [...] Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste ».

Le principal critère pour l'inscription des médicaments au remboursement est donc considéré comme un critère comparatif. À ce stade, la loi mentionne les « autres thérapies disponibles » en tant que comparateurs sans que des précisions ne soient apportées et sans qu'il ne soit obligatoire de réaliser des essais comparatifs.

C'est avec la loi Xavier Bertrand qu'a notamment été introduite la notion d'études comparatives pour l'accès au remboursement. Cette loi, qui a modifié l'article L162-17 du CSS, a précisé que « *la demande d'inscription au remboursement d'un médicament est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre des stratégies thérapeutiques lorsqu'elles existent dans des conditions définies par décret* ». Mais selon la revue Prescrire encore, trop de flou entoure les comparateurs. « *En effet la comparaison « contre des stratégies thérapeutiques » n'implique en rien qu'il s'agisse bien des traitements de référence. [...] Dans la mesure où les comparaisons ne sont pas obligatoires avant l'AMM (...) la possibilité de lier le remboursement à une comparaison contre traitement de référence aurait été une avancée majeure de la loi. (...) Par ailleurs, cet article ne s'applique pas aux médicaments relevant uniquement de l'agrément aux collectivités ce qui en limite encore la portée* »⁸⁷.

Dans ce sens, il est nécessaire de noter que des formulations beaucoup plus claires avaient pourtant été votées en première lecture par les sénateurs et les députés introduisant respectivement les notions de « *comparateurs actifs présentant le meilleur niveau de service médical rendu* » et les termes de « *même pathologies* » pour « *bien apprécier l'amélioration du service médical rendu* ».

Gilles BOUVENOT, ancien président de la CT lors de la publication de de cette loi avait également critiqué l'article 14 de la loi, très mal rédigé et ambiguë en raison de la notion de « stratégie thérapeutique », difficile à appréhender. Il avait alors appelé à ce que la Commission puisse jouer un rôle central dans la définition et la désignation des comparateurs pertinents lors de l'évaluation d'un médicament^{uu}.

Enfin, bien qu'aucun décret d'application ne soit venu préciser les conditions de réalisation des essais contre des « stratégies alternatives » laissant certains médicaments accéder au remboursement avec des études comparative *versus* placebo (et même parfois des études non comparatives), la loi précise que l'avis de la CT doit comporter une comparaison du médicament avec ceux de la classes pharmacothérapeutique de référence (ou à défaut à même visée thérapeutique), les plus utilisés, le moins cher et

^{uu} Service documentation HAS. Revue de presse du 06/06/2012. APM - Évaluation des médicaments : La CT veut avoir son mot à dire sur l'évaluation des « comparateurs pertinents » (Gilles BOUVENOT).

le plus récent⁸⁸. L'avis de la CT doit également comporter une appréciation de l'amélioration du service médical rendu apporté par le médicament par rapport aux comparateurs préalablement cités. Cette disposition ne s'étend une nouvelle fois qu'aux produits inscrits sur la liste de sécurité sociale.

Il est flagrant ici que des considérations purement économique et réglementaires ont été prise en compte afin de définir l'identification des comparateurs et l'appréciation du couple SMR/ASMR. Il n'apparaît cependant pas forcément pertinent d'un point de vue clinique de se comparer aux médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique et encore moins aux médicaments les moins chers ou ceux approuvés en dernier.

Ces considérations économiques sont un préambule aux mécanismes de fixation des prix qui intègre spécifiquement les comparateurs et les comparaisons. Selon l'article L162-16-4 du CSS qui introduit les grands axes de fixation du prix public des médicaments : « *La fixation du prix du médicament tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu par le médicament, [...] des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de ventes [...]* ». L'article prévoit également que le prix puisse être fixé à un niveau inférieur en fonction du prix net, du prix d'achat et/ou des montants remboursés par l'assurance maladie obligatoire des médicaments à même visée thérapeutique. La fixation du prix du médicament se base donc sur l'évaluation de son efficacité relative par rapports aux comparateurs identifiés par la Commission ainsi qu'à leur prix.

Dans ce sens la LOM 2016 précise que, bien que l'ensemble des comparateurs identifiés par la Commission soit pris en compte, le comparateur le moins cher servira de base à la fixation du prix des médicaments. Dans ce sens les médicaments ayant obtenus une ASMR IV n'engendreront pas de surcoûts par rapport au comparateur le moins cher et les médicaments avec une ASMR V doivent permettre de réaliser des économies. En toute logique, un produit qui n'apporte pas d'amélioration clinique par rapport aux comparateurs ne doit donc pas être valorisé. Cependant une amélioration mineure n'est pas non plus valorisée dans ce contexte. Ce n'était pas le cas jusqu'en 2016 puisque la LOM 2012 mentionnait le prix pondéré de l'ensemble des comparateurs identifiés par la CT.

A noter que la LOM 2016 précise enfin qu'en cas d'absence de ces comparateurs, il pourra être utilisé des comparateurs économiquement pertinents sans que ceux-ci ne soient explicitement définis.

Enfin, et bien que cela n'ait pas strictement attrait à la tarification, les comparateurs sont également pris en compte comme critère d'entrée pour la liste en sus. En effet, en dehors des médicaments ayant une ASMR I à III, ceux avec une ASMR IV, un ISP et sans « comparateur pertinent » identifiés ainsi que ceux avec une ASMR IV ou V et un « comparateur pertinent » inscrit en sus, pourront avoir accès à la liste en sus des prestations d'hospitalisation (s'ils remplissent les autres conditions d'inscription).

III. CRITERES SCIENTIFIQUES POUR LE CHOIX DES COMPARATEURS

Bien que les aspects réglementaires dictant la réalisation d'essais cliniques pour l'autorisation de mise sur le marché préconisent la réalisation d'études comparatives contre des comparateurs actifs dès que cela est possible et que ceux dictant l'accès au remboursement soient restreints aux comparateurs strictement comparables et les plus économiquement pertinents, il semble que la réalité de l'évaluation des médicaments, basée sur une logique purement scientifique, soit quelque peu différente.

D'un point de vue scientifique donc, deux types d'essais thérapeutiques ou pivots peuvent toujours être distingués : les essais évaluant la BBR dans le cadre de son AMM et les essais évaluant l'apport du médicament par rapport aux alternatives dans le cadre de son accès au remboursement. Les différents designs méthodologiques comparatifs, leurs objectifs respectifs ainsi que les aspects éthiques de la recherche clinique vont influencer le choix des comparateurs en pratique.

III.1. Prérequis pour l'AMM

Dans l'optique d'aider les industriels dans la conception de leurs essais thérapeutiques contrôlés, l'EMA a adopté en 2001 des *guidelines* sur le choix du groupe contrôle dans les essais cliniques⁷⁹. Ces recommandations émises initialement par la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme (ICH) avait pour but de décrire les principes généraux permettant de choisir le groupe contrôle dans les essais cliniques d'efficacité menés dans l'optique d'obtenir une AMM. Notons qu'il ne s'agissait pas de rappeler les exigences réglementaires de chaque pays mais de décrire les relations entre le schéma des essais cliniques et ce qu'ils permettent de démontrer.

Considérant les avantages et inconvénients du placebo ou des comparateurs actifs en tant que groupe contrôle, l'ICH a notamment proposé un algorithme de choix du comparateur à utiliser pour démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement (cf. [Annexe 2](#)). Cet algorithme distingue ainsi 3 scénarios de choix du groupe contrôle selon les considérations éthiques et réglementaires de chaque pays :

- Dans le cas où il n'existe pas de traitement dont l'efficacité a été prouvée : Un essai contre placebo (ou contre l'absence de traitement) est une option de choix mais un essai *versus* comparateur actif considéré comme non approprié (c'est à dire favorisant le médicament évalué du fait d'une dose non optimale ou dont le bénéfice est incertain mais dont la BBR est favorable) pourra suffire à prouver l'efficacité du médicament évalué.

- Dans le cas où il existe un traitement dont l'efficacité a été prouvée :
 - Si celui-ci peut sauver une vie ou empêcher une morbidité irréversible : Un essai contre ce (ou ces) comparateur(s) actifs doit être envisagé qu'il s'agisse d'un essai de supériorité ou de non-infériorité. Des essais contre placebo en « *add-on* » peuvent également être utilisés.
 - Si son efficacité est plus modeste : Un essai contre placebo pourra être envisagé ainsi qu'un essai de supériorité contre le comparateur actif (l'essai de non infériorité ne doit être utilisé que s'il existe une preuve historique de l'effet traitement pour un design particulier). Enfin un essai trois bras (placebo et comparateur actif) est également une option qui doit être envisagée.

Il est donc aisé de remarquer que même si l'essai contre comparateur actif est le gold standard dans un cas bien précis (perte de chance significative de recourir au placebo), l'ECR *versus* placebo est une option qui permet de répondre à la question de l'efficacité d'un médicament et à l'évaluation de sa BBR pour l'AMM. En effet, il n'est pas nécessaire pour le profil bénéfice/risque d'un traitement expérimental d'être aussi favorable qu'une autre thérapeutique établie pour obtenir une AMM. Cette notion est un prérequis important. Un traitement inférieur à un autre peut obtenir une AMM si l'on considère que sa BBR est favorable c'est à dire qu'il est plus efficace que rien. Ceci est considéré approprié pour l'AMM car l'on considère que plusieurs possibilités thérapeutiques sont requises par indication car certains traitements peuvent convenir mieux à certains profils de patients qu'à d'autres⁸⁹.

Dans ce sens, peu après l'adoption des recommandations ICH et en réponse à la mise à jour de la déclaration d'Helsinki de 2000 qui préconisait l'utilisation préférentielle d'un comparateur actif, l'EMA a émis des recommandations sur l'utilisation du placebo dans les essais cliniques⁹⁰. La position de l'agence était que, même si l'utilisation d'un comparateur actif pouvait aisément démontrer l'efficacité d'un nouveau traitement, l'utilisation du placebo est indispensable pour démontrer sa valeur intrinsèque et son intérêt de santé publique (en respectant bien entendu les considérations éthiques). Le contraire reviendrait à restreindre l'AMM à des médicaments toujours plus efficaces que les alternatives sans pouvoir élargir la panoplie de traitement à ceux équivalents ou mieux tolérés. Préférer les essais contre comparateurs actif reviendrait donc à freiner la diversité et l'évolution thérapeutique dans une perspective de santé publique et à autoriser des médicaments dont on ne connaît pas l'efficacité propre et dont la BBR reste inconnue au moment de leur commercialisation.

De façon plus simple mais nuancée, dans un second document publié⁹¹ en octobre 2004 sur le rôle de comparateur dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments, l'agence précise que le

placebo est à envisager dès que les considérations éthiques y sont favorables mais l'essai contre comparateur actif ne doit pas être oublié. Dans ce sens elle distingue également 3 situations en fonction des alternatives disponibles et des considérations éthiques pour l'utilisation d'un placebo⁸⁹ :

- Scénario 1 : S'il n'existe pas de traitement dans l'aire thérapeutique en question, le standard doit être une étude contrôlée en double insu contre placebo.
- Scénario 2 : Si un ou des comparateurs actifs existent et que le placebo est non éthique, le standard doit être une étude contrôlée en double insu contre ce ou ces comparateurs actifs.
- Scénario 3 : Si un ou plusieurs comparateurs existent et que le placebo est éthique, il est préféré pour l'AMM de réaliser une étude contre placebo. Cependant, le contexte thérapeutique doit être considéré afin d'y situer le nouveau médicament. Il pourra donc être nécessaire de réaliser une comparaison *versus* comparateur actif. Dans ce sens, le standard idéal pourrait être une étude à 3 bras (placebo et comparateur actif) afin de répondre à plusieurs questions simultanément.

Concernant plus particulièrement le scénario 3, le CHMP a publié un document de travail⁹² dans lequel il discute des besoins de recourir à un traitement actif comme comparateur et de l'opportunité de réaliser dans certaines situations bien définies des essais cliniques pivots à 3 bras dans le cadre de l'évaluation de la BBR pour l'AMM. Dans ces essais à 3 bras, l'intérêt est de prouver l'efficacité du nouveau médicament par rapport placebo mais aussi de démontrer la non infériorité (*a minima*) par rapport au comparateur actif. Deux cas peuvent être différenciés. Si l'objectif principal est de démontrer la non infériorité par rapport au comparateur actif, la démonstration de la supériorité au placebo devra obligatoirement constituer un co-critère principal et devra être intégrée au test de non infériorité. La randomisation pourra inclure moins de patients dans le bras placebo. Si l'objectif principal est de démontrer la supériorité par rapport au placebo, la non démonstration de la non infériorité ne sera pas réhibitoire. Les 3 bras sont généralement de même taille et cela permettra de prouver la supériorité du comparateur actif au placebo mais ne sera peut-être pas suffisant pour démontrer la non infériorité.

Pour l'AMM, le premier scénario nécessitera uniquement que la BBR soit démontrée positive pour que le nouveau produit soit gratifié d'une autorisation. Pour les scénarios 2 et 3, la BBR doit être également positive avec la condition supplémentaire que le nouveau traitement ne doit pas être inférieur au traitement actif. Dans le cas précis du scénario 3 où la supériorité est démontrée par rapport au placebo mais que le nouveau traitement est inférieur au traitement actif, tous les aspects du rapport bénéfice/risque et du contexte devront être prise en compte au cas par cas.

Notons enfin, qu'en 2009, une table ronde de Giens⁹³ s'était déjà intéressée aux problématiques concernant le choix des comparateurs afin de répondre aux exigences des autorités d'enregistrement et de prise en charge. La table ronde avait notamment émis des recommandations spécifiques à l'AMM sur le choix du comparateur. Parmi celles-ci on retiendra l'utilisation d'un comparateur non médicamenteux lorsqu'il existe et s'il est reconnu comme étant une référence, la comparaison au placebo dès lors qu'elle est possible, éthique et sans perte de chance pour le patient, l'utilisation de référentiels dans le choix du comparateur et la mise en œuvre de méthodologies permettant de démontrer la supériorité sur des critères secondaires d'études de non-infériorité.

L'[Annexe 3](#) présente un arbre de décision créé par la table ronde de Giens concernant le choix des comparateurs dans le cadre du développement clinique d'un médicament. En résumé, en présence de comparateur médicamenteux validé, il est nécessaire de réaliser une étude *versus* ce traitement de référence après avoir réalisé une étude contre placebo si cela est éthique et qu'il n'y a pas de perte de chance pour le patient. En l'absence de traitement médicamenteux validé il est nécessaire de réaliser une étude contre placebo sauf s'il existe un traitement non médicamenteux validé. Dans ce cas il est préconisé de réaliser une étude contre ce traitement non médicamenteux toujours après l'usage du placebo si celui-ci est éthique en considérant la gravité de la maladie.

Enfin l'EMA⁹⁴ a mis à jour en 2017 ses recommandations sur l'évaluation des traitements anticancéreux afin de guider leur développement clinique. Elle y discute notamment du choix du comparateur de référence. Dans la plupart des cas, le placebo n'est pas éthique en oncologie. En cas d'impasse thérapeutique, le groupe contrôle doit donc intégrer dès que possible une alternative médicamenteuse. Pour la réalisation d'essai de phase III, l'agence européenne préconise d'utiliser le meilleur traitement disponible basé sur le niveau de preuve de la démonstration. Il s'agit généralement du comparateur le plus utilisé en pratique mais cela peut être un comparateur qui n'est pas autorisé avec une BBR favorable. S'il existe plusieurs traitements de référence, l'EMA recommande de choisir un traitement avec un cycle d'administration identique à la molécule évaluée afin que le critère de jugement puisse être mesuré en même temps et selon les mêmes modalités. Un comparateur ayant une toxicité similaire devrait être envisagé en cas d'essai dont le but est seulement de d'évaluer l'efficacité. Ces deux conditions permettront de réaliser les études en double aveugle.

Dans ce genre d'essai de cancérologie, le placebo n'est donc recommandé que dans le cadre d'*add-on studies*. En l'absence de traitement de référence, il peut être utilisé, dans cet ordre de préférence, un comparateur unique même s'il ne s'agit pas d'une référence, le traitement au choix de l'investigateur et enfin les meilleurs soins de support.

III.2. Prérequis pour l'accès au remboursement

Les exigences méthodologiques et scientifiques concernant les comparateurs ne s'arrêtent cependant pas à l'AMM. Lors de l'examen mené à la HAS en vue de l'accès au remboursement, il lui ait demandé d'évaluer ou réévaluer un médicament par comparaison à l'existant afin de déterminer s'il justifie d'une prise en charge par la solidarité nationale et de donner au CEPS des éléments pour fixer le prix. Au contraire de l'EMA, la HAS n'est pas dans l'évaluation absolue de la BBR du médicament mais dans la comparaison par rapport à ce qui existe. Dans ce sens, seront acceptés uniquement les médicaments supérieurs aux alternatives⁸⁹. Pour cela, des études comparatives *versus* comparateur actif sont nécessaires et celles contre placebo, à l'inverse de l'AMM, doivent être une exception. C'est à dire en l'absence d'alternative thérapeutique (scénario 1). Il s'agit là d'une divergence importante concernant la pertinence des comparateurs et les attentes respectives des régulateurs qui impacte fortement les industriels pour le développement des médicaments.

III.2.1. Les « comparateurs cliniquement pertinents » identifiés par la CT

D'un point de vue purement scientifique, la commission de la Transparence doit donc évaluer l'efficacité relative (« *Relative Effectiveness Assessment* » ou REA) du nouveau médicament au travers de l'ASMR. La comparaison à des comparateurs actifs est un prérequis essentiel pour la détermination de l'ASMR bien que la notion de comparateur apparaisse aussi dans le SMR qui prend en compte dans ses items l'existence d'alternatives.

L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. En d'autres termes, elle mesure la valeur médicale ajoutée (« *clinical added value* ») du nouveau médicament de façon instantanée et dans un environnement qui peut évoluer. Bien que les déterminants de ce critère ne soient pas détaillés dans la législation au contraire du SMR, la doctrine de la CT énonce 3 critères pour sa détermination : la qualité de la démonstration, la quantité d'effet et la pertinence clinique (cf. Partie 1, chapitre III.2.4.2).

La notion de comparateur et plus particulièrement de comparateur cliniquement pertinent entre dans le critère de qualité de la démonstration. En effet, l'ASMR étant une approche relative, apprécier la qualité de la démonstration et donc de l'ASMR présuppose qu'un comparateur cliniquement « pertinent » ait été identifié, et que les données disponibles permettent d'apprécier l'apport du nouveau médicament par rapport à ce(s) comparateur(s). Notons cependant que la doctrine a évolué concernant les comparateurs à prendre en compte. Auparavant seuls les comparateurs « *strictement comparables de même classe pharmaco-thérapeutique et de même visée thérapeutique* » étaient requis.

D'un point de vue clinique pour l'évaluation de l'efficacité relative, les CCP ne sont autres que les comparateurs qui permettent de répondre à la question : « *Contre quelles stratégies thérapeutiques la CT souhaiterait disposer de données comparatives ?* ».

En effet, la démonstration ne saurait être de qualité et intéressante pour le décideur qu'en cas de comparaison avec un comparateur pertinent c'est-à-dire un comparateur au centre de la prise en charge actuelle, largement utilisé, accepté par les médecins et dont la preuve de l'efficacité clinique a été démontrée. *A contrario* une comparaison *versus* une alternative thérapeutique très peu utilisée voire obsolète, contre un traitement dont les preuves ne sont pas établies ou contre une molécule non recommandée n'aurait pas beaucoup de sens. Il serait donc très difficile pour la CT de conclure sur la couverture du besoin médical identifié et pour le CEPS de fixer un prix juste par rapport à un comparateur non pertinent.

La Commission, dans sa doctrine, définit les CCP comme « *les médicaments (actif, placebo, avec ou sans AMM) ou toute autres thérapeutique non médicamenteuse (dispositif, acte, méthode diagnostique) utilisé au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et destiné à la même population* »⁴⁹. Cette définition est également présente dans le masque des avis et des dossiers types d'inscription à destination des industriels (cf. [Annexe 4](#)). Ainsi, un médicament bénéficiant d'une ATU, d'une RTU ou d'une recommandation d'utilisation hors-AMM dans l'indication évaluée peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. Ce n'est pas le cas pour les comparateurs dont la CT aurait conclu à un SMRi et ceux n'étant pas utilisés dans les mêmes conditions ou pour la même population que la molécule évaluée.

Après l'identification des comparateurs pertinents et l'appréciation de la pertinence des comparateurs choisis dans les études soumises à l'appui des demandes, la seconde étape du raisonnement de la CT pour l'appréciation de l'ASMR consiste à analyser les données comparatives (si elles existent) par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents (s'ils existent). La [Figure 14](#) ci-dessous tirée de la doctrine de la CT précise la place des comparaisons et des comparateurs dans l'évaluation de la CT pour l'octroi d'un SMR suffisant et d'une amélioration du SMR.

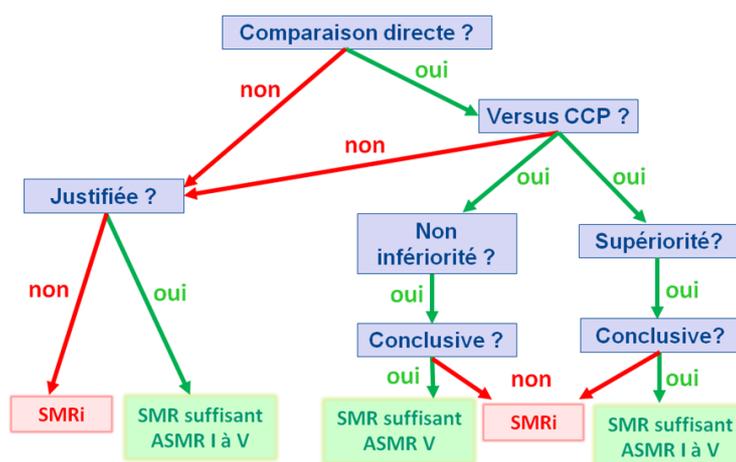


Figure 14 : Place de la comparaison directe et des comparateurs dans le raisonnement de la CT (source : Doctrine de la CT)

La Commission considère qu'une comparaison directe aux CCP, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé, en double aveugle est attendue dès lors qu'elle est possible. Si une comparaison directe aux CCP n'est pas réalisée, la CT attire l'attention sur la nécessité d'un argumentaire visant à expliquer ce choix^w. Dans ce cadre, un SMR suffisant ne pourra être octroyé qu'en présence d'une comparaison directe conclusive *versus* CCP ou dans le cas inverse si une justification acceptable est fournie.

Selon le raisonnement de la Commission, en l'absence de comparaison directe alors que sa réalisation était possible (c'est à dire en l'absence de justification acceptable), aucune ASMR ne pourra être octroyée et le SMR ne sera considéré comme suffisant que si on ne peut écarter une perte de chance de ne pas être traité par le médicament à l'étude.

En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte réalisée sur des bases méthodologiques définies et validées⁸² pourra néanmoins être prise en compte. Celles qui ne sont pas réalisées selon ce standard ne seront pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR.

III.2.2. Les comparateurs attendus par la CEESP

Comme évoqué précédemment, en parallèle de l'avis médico-technique rendu par la CT, la CEESP de la HAS évalue d'un point de vue économique certains médicaments ayant un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (cf. Partie 1, Chapitre III.2.5.1).

Cette évaluation qui sert à déterminer l'efficacité des technologies de santé, est par essence comparative. La CEESP se base donc également sur les comparateurs de l'intervention à évaluer afin de mesurer la pertinence des données soumises et l'incertitude qui entoure la modélisation associée. Précisons néanmoins en préambule que la CEESP n'effectue pas à proprement parler une identification

^w Par exemple pour des maladies rares, des populations particulières pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité est possible sur la base de données de pharmacocinétiques ou de données en vie réelle, un effet majeur à court terme, des développements concomitants...

des CCP comme c'est le cas pour la CT. Les stratégies à comparer font parties du chapitre « choix structurants »^{ww} et doivent être justifiées par la firme en introduction de la modélisation. Cependant, comme pour toutes les parties de l'avis, la CEESP doit émettre un avis critique sur les comparateurs utilisés dans le modèle médico-économique ainsi que sur ceux ayant été écartés ce qui revient sensiblement à identifier les comparateurs contre lesquels on souhaiterait disposer de données comparatives.

Dans la recommandation n°4 intitulée « Choix des interventions à comparer » de son guide méthodologique pour l'évaluation médico-économique⁹⁵, la HAS rappelle en guise d'introduction que l'évaluation économique est toujours une démarche comparative car il s'agit de positionner les interventions les unes par rapport aux autres afin de savoir laquelle est la plus intéressante à mettre en œuvre. Dans ce sens « *l'analyse de référence identifie toutes les interventions qui sont en concurrence avec l'intervention évaluée auprès d'une population donnée. Il peut s'agir d'interventions de différentes natures : traitement médicamenteux, traitement chirurgical, soin, prévention, intervention non médicale, etc.* » Il s'agit généralement de la pratique la plus courante au moment de l'évaluation et/ou de la pratique recommandée par les institutions scientifiques mais « *d'autres interventions peuvent être incluses dans la comparaison comme une pratique émergente ou l'abstention thérapeutique. L'analyse de toutes les interventions envisageables peut mettre en évidence que la pratique habituelle n'est pas efficiente par rapport à une autre pratique peu employée* ».

A la différence des comparateurs attendus par la CT, il s'agit donc ici de l'ensemble des interventions sans exception afin de disposer de toute l'information nécessaire et de pouvoir construire une frontière d'efficience. A ce stade, l'évaluation médico-économique parle donc uniquement de stratégies à comparer ou de « comparateurs » et non pas de comparateurs « pertinents ». En effet, un comparateur « pertinent » d'un point de vue médical pourrait ne pas se trouver sur la frontière d'efficience et ne pas être un comparateur économiquement pertinent. De même, une stratégie peut être économiquement pertinente même si elle est très peu utilisée ou moins efficace qu'une autre⁹⁶.

La HAS précise au sujet des interventions à comparer que les arguments sur lesquels reposent l'inclusion ou l'exclusion d'une intervention dans l'analyse doivent être clairement développés. Bien que cela ne semble pas forcément logique puisqu'il est mentionné plus haut qu'elles doivent être toutes prises en compte, il apparaît qu'il soit acceptable dans la pratique (c'est à dire que cela n'entraîne pas de réserve) de ne pas se comparer à des thérapeutiques n'étant quasiment pas utilisées en pratique. L'évaluation doit tenir compte de l'évolution des performances et du coût des technologies.

^{ww} Les choix structurants de l'évaluation médico-économique regroupent le type d'analyse utilisée, les comparateurs, la population d'analyse, la perspective et le taux d'actualisation. Il s'agit d'exigences fixées *a priori* selon les exigences réglementaires de chaque pays.

Les recommandations mentionnent également à l'instar de la doctrine de la CT que les dispositifs utilisés dans des conditions hors marquage CE et les médicaments utilisés dans des conditions hors AMM sont retenus dans l'analyse de référence si leur usage est établi c'est à dire s'ils sont couramment utilisés en pratique réelle. Comme le précise le guide méthodologique, « *il ne s'agit pas pour autant de valider un détournement d'utilisation mais de tenir compte du fait que l'utilisation hors marquage CE ou hors-AMM est une option réelle de la pratique clinique* ».

De plus, si les données issues d'études comparatives directes ne sont pas disponibles ou sont insuffisantes, la HAS précise qu'il peut être nécessaire de réaliser des comparaisons indirectes selon une méthodologie explicitée et validée.

Précisons enfin que pour l'analyse d'impact budgétaire⁶⁰, l'ensemble des comparateurs doit également être pris en compte puisque l'AIB compare des ensembles d'interventions (scenarios) plutôt que des interventions individuelles c'est à dire le scénario n'intégrant pas l'intervention étudiée comparé au scénario intégrant l'intervention étudiée.

III.2.3. Point de vue européen sur les comparateurs

III.2.3.1. Présentation du réseau EUnetHTA

Le réseau européen d'évaluation des technologies de santé ou *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)* est une coopération volontaire entre les institutions d'HTA de 33 pays européens (initialement 28), créé depuis 2006 et soutenu par des programmes communautaires de la CE sous forme d'actions conjointes (« *Joint Action* ») afin de répondre aux défis de l'évaluation de nouvelles thérapies médicamenteuses ou d'innovations technologiques dont certaines sont extrêmement coûteuses. Au total, 3 *Joint Actions* se sont succédé respectivement de 2010 à 2012, de 2012 à 2015, et de 2016 à 2019. Pour chacune, les actions de coopération se déclinaient en 3 axes :

- la production de documents préparatoires (« *assessment reports* ») communs, destinés à informer en amont les commissions d'évaluation nationales ;
- l'adoption de principes méthodologiques communs pour conduire les évaluations ;
- et des actions pour améliorer la qualité des données produites au cours du développement et du cycle de vie des technologies de santé.

Précisons que ces actions de coopération développées au sein du réseau EUnetHTA, notamment la production d'*assessment reports*, ne visent pas à se substituer aux recommandations de remboursement et/ou de prix produites dans chaque pays par les institutions mandatées à cette fin. L'objectif est principalement d'optimiser l'utilisation des ressources dans le cadre de l'HTA.

III.2.3.2. Recommandations EUnetHTA sur le choix des comparateurs

Dans le cadre du deuxième axe de travail consistant en l'adoption de principes méthodologiques communs pour l'évaluation, et considérant la multiplicité des guides méthodologiques en Europe, un travail collaboratif a été mené (*Work Package 5 for the relative effectiveness assessment of Pharmaceuticals*). Celui-ci a identifié 10 éléments principaux de méthodologie pour l'évaluation faisant consensus dans les guides nationaux des pays participants à EUnetHTA. Au total, 9 *guidelines* communes ont été développées sur les points les plus importants de l'évaluation comparative des médicaments et notamment sur le choix des comparateurs⁹⁷. Cette recommandation a été développée en 2013 à l'issus du JA1 en se concentrant sur les médicaments puis a été mise à jour lors du JA2 en 2015 pour intégrer toutes les technologies de santé. Elle s'est appuyée sur une enquête menée dans les 26 pays européens partenaires d'EUnetHTA ainsi que l'Australie, le Canada, la Nouvelle Zélande et les Etats-Unis et a permis de mettre en évidence les caractéristiques des comparateurs attendus dans chaque pays pour l'évaluation d'une technologie de santé spécifié dans l'optique de son accès au marché⁹⁸.

Comme le montre la [Figure 15](#) ci-dessous, une grande majorité des agences HTA spécifient que le comparateur est l'intervention la plus utilisée en pratique. En effet, 69 % (soit 20 pays sur 29) ont répondu que le comparateur le plus pertinent est le meilleur traitement standard ou « *best standard care* » et 14 pays (48 %) ont répondu « *others* » (qui dans la majorité des cas, signifiait la thérapie la plus largement utilisée). A noter que certaines de ces agences ont mentionné, les traitements les plus efficaces ou les traitements avec la même indication. Enfin, 24 % (n = 7) pensent qu'il s'agit du meilleur traitement possible (ou « *best possible care* ») et 17 % (n = 5) s'accordent à dire que le comparateur le plus pertinent est celui utilisé dans les essais cliniques.

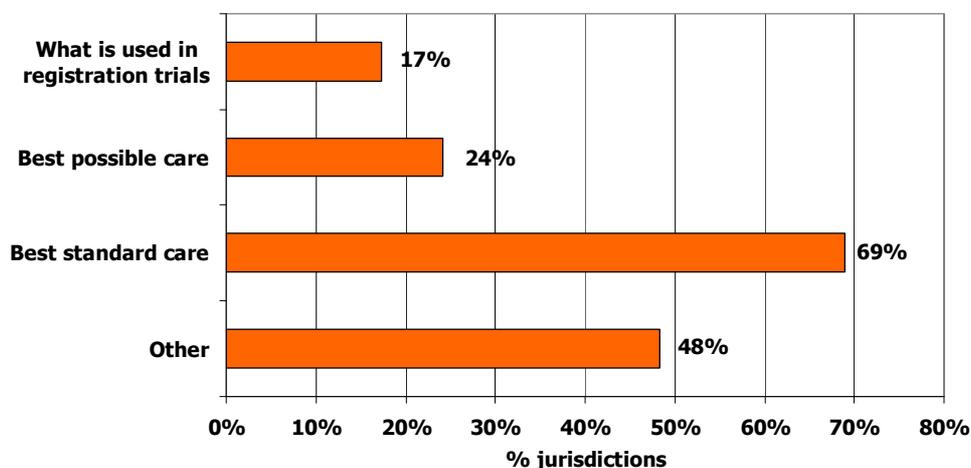


Figure 15 : Enquête EUnetHTA - Critères de choix des comparateurs pour l'ETS (source : EUnetHTA JA WP5 Background Review)

L'enquête a également rapporté que, dans plus de 80 % des cas, les comparateurs pouvaient être des comparateurs non médicamenteux.

Les sources utilisées pour identifier les comparateurs sont apparues multiples mais les plus fréquentes étaient les avis d'experts (93 %), les propositions des firmes exploitants le médicament (90%) ainsi que les recommandations cliniques (86%).

Enfin, 28 agences (97%) ont mentionné pouvoir prendre en compte les résultats de comparaison indirecte dans les cas où une comparaison directe n'était pas disponible.

Cette enquête menée dans le cadre du *Work Package 5* a donc permis d'émettre dix recommandations méthodologiques pour le choix des comparateurs dans l'évaluation des technologies de santé ([Annexe 5](#)). Conformément à ces recommandations méthodologiques, le comparateur le plus pertinent doit être un traitement de référence avec un bon niveau de preuve ayant une autorisation de commercialisation (*i.e.* AMM), utilisé couramment en pratique clinique, validé dans la même indication ou pour la même population et dosé de façon optimale.

Les recommandations précisent également que dans l'idéal le comparateur le plus pertinent doit être identifié avant l'évaluation ou à son début.

IV. PROBLEMATIQUES DANS L'ÉVALUATION COMPARATIVE

Que ce soit du point de vue scientifique ou réglementaire, le choix des comparateurs dans l'évaluation des médicaments est un sujet d'importance particulière puisqu'il touche tous les acteurs et qu'il se heurte à des problématiques récurrentes, dont certaines ébranlent les principes même de l'EBM, avec un impact direct et important sur la décision de prix et de remboursement.

IV.1. Critique et limites de l'EBM

L'EBM est considérée comme une méthodologie explicite de recherche des meilleures preuves disponibles afin de résoudre un problème clinique. Le développement de l'EBM, c'est à dire l'analyse rationnelle des données de l'évaluation clinique alliée à l'expérience réfléchie des soignants et à une relation de soin avec les patients, a permis des progrès notables dans les soins. Cependant, depuis plusieurs années, des limites de l'EBM pouvant remettre en cause la méthodologie de l'évaluation et nuire aux patients ont été mises en évidence^{99,100}.

Tout d'abord, certains auteurs dénoncent un détournement commercial par les industriels du médicament¹⁰¹. En effet, l'EBM se veut basée sur des preuves, or de nombreuses preuves sont générées par les firmes qui choisissent les domaines de recherche, les méthodes d'évaluation et les

critères d'efficacité. Elles orientent de ce fait la recherche vers des facteurs de risques plutôt que vers les maladies elles-mêmes et ne publient pas toutes les données défavorables à leurs produits. D'après les auteurs, il résulte de ces données incomplètes et biaisées des choix de traitements inappropriés.

De plus, deux objections majeures faites à l'EBM sont d'une part que dans de nombreux cas les preuves sont absentes et d'autre part qu'il est aussi difficile de transposer à un patient précis les conclusions d'une étude générale. En effet, il existe un manque de données scientifiques pour un certain nombre d'actes cliniques ou d'études non représentatives des malades auxquelles elles prétendent s'appliquer. C'est ce que l'on appelle les zones grises ou « *grey zones* » identifiées par Naylor dès 1995⁹⁹. Dans le but de limiter les risques sur les résultats de leur essais cliniques, les sponsors ont pour habitude d'exclure de nombreux patients comme les enfants, les personnes âgées, les femmes enceintes, les patients polymédiqués ou encore ceux avec des comorbidités. Les preuves provenant essentiellement d'ECR ou de méta-analyses, leurs résultats démontrent donc l'efficacité pour un patient « standard » moyen. Il s'agit d'une approche factuelle qui évalue la pathologie et le traitement d'un point de vue collectif et non individuel. Dans ce sens, l'efficacité démontrée dans un essai ne signifie pas que le médicament sera efficace chez tous les patients composant la population cible. De même, une absence de preuve d'efficacité d'un traitement ne prouve pas forcément l'inefficacité de ce traitement, surtout pour un patient donné.

Cette méthodologie basée sur les preuves rencontre deux autres limites : le fait que les données publiées pour une même thérapie privilégient toujours le traitement à la prévention et que l'information concernant les essais randomisés n'est pas toujours disponible en ce qui concerne l'étiologie, le pronostic et le diagnostic. La recherche de données probantes ne doit donc pas remplacer la capacité de jugement du médecin ou de l'équipe soignante, et ceux-ci doivent adapter les protocoles d'action clinique par une prise en compte contextualisée du patient.

Enfin, il arrive parfois que les différents essais cliniques et méta-analyses conduisent à des résultats contradictoires, que dans certains domaines l'innovation évolue plus vite que la recherche clinique rendant les résultats d'essais obsolètes et que les RCT (et donc l'EBM) n'étudient pas et ne contrôlent pas l'environnement clinique qui peut influencer parfois de manière significative les résultats d'essais.

IV.2. Contraintes des promoteurs pour le choix du comparateur⁹³

Malgré certaines limites qui touchent principalement la pratique clinique et le choix des médecins face à un patient donné, l'EBM semble toujours être la méthodologie la plus adaptée pour l'évaluation et la prise de décision standardisée en santé. Dans ce contexte, les promoteurs d'essais cliniques

rencontrent beaucoup de difficultés concernant le choix du comparateur à utiliser dans les essais pivots qui impacteront la façon dont le médicament sera évalué et la rentabilité qui en résultera.

La difficulté majeure réside dans le fait que des informations multiples doivent être apportées à de nombreux acteurs et autorités notamment pour l'AMM et pour l'accès au remboursement (évaluation médico-technique et médico-économique le cas échéant) sur la base de données provenant d'un seul développement clinique et d'un nombre limité d'études de phase III. Considérant les contraintes économiques de la multiplicité des essais cliniques et dans l'optique de raccourcir le développement pour jouir au maximum de l'exclusivité accordée par le brevet, les industriels sont dans l'impossibilité de répondre à toutes ces questions de manière adéquate. Sachant que le comparateur idéal permettant de répondre à toutes les questions n'existe pas, le choix du comparateur se fait généralement en fonction des objectifs à plus court terme (l'AMM), du contexte et/ou de la stratégie industrielle.

On distingue également comme contrainte la diversité des traitements de référence (médicamenteux et non médicamenteux) applicables à des situations cliniques similaires et la multiplicité des designs possibles. Il est parfois compliqué de situer un traitement dans une stratégie thérapeutique qui ne s'est comparé qu'à une seule alternative alors qu'il en existe une multitude au même stade de la stratégie. Dans ce cas l'apport du médicament par rapport à cette alternative pourra être quantifié mais pas sa place dans la stratégie thérapeutique et donc la nécessité de l'intégrer dans le processus de soin.

Une autre contrainte est l'absence de consensus sur la méthode de prise en charge optimale des patients et des pathologies visées. Ceci peut être dû au nombre insuffisant de développements cliniques ou tout simplement à la divergence des pratiques médicales.

La variabilité géographique des pratiques médicales est en effet une autre contrainte de taille. Bien qu'un effort d'harmonisation internationale ait été mené grâce aux travaux de l'ICH⁷⁹, cela ne concerne que l'AMM et les molécules récentes. De plus, la pratique clinique et les recommandations de prise en charge sont établies par pathologie et en fonction des prises en charge financières nationales, ce qui aboutit à des disparités d'usages cliniques et de stratégies thérapeutiques. Il existe même parfois des divergences régionales par exemple dans des établissements de soins différents.

Enfin, la variabilité peut également être temporelle c'est à dire que les pratique peuvent évoluer dans le temps rendant la comparaison obsolète. La variation peut impacter l'usage d'un médicament (posologie, mode d'administration, association) ou plus largement une stratégie thérapeutique suite à un rythme d'innovation tel que la référence peut changer sur la période de temps d'un développement clinique (développement concomitant).

IV.3. Difficultés rencontrées par les autorités

Les autorités d'évaluation et de régulation placent la santé de la population au centre de leurs activités et de leurs préoccupations. Ils sont de ce fait impactés par les développements inappropriés ou non optimaux de médicaments les plaçant dans une position délicate entre la nécessité de respecter les prérequis méthodologiques dictés par l'EBM et l'impératif éthique de faire bénéficier aux patients de nouvelles alternatives prometteuses et ce, le plus rapidement possible.

Concernant les autorités d'évaluation, les principales difficultés sont dues à des attentes différentes. Comme évoqué précédemment, l'évaluation de la BBR en vue de l'AMM préconise l'utilisation préférentielle du placebo dès que cela est éthique afin de connaître l'efficacité intrinsèque et le profil de tolérance propre du médicament. *A contrario* les autorités d'évaluation des technologies de santé en vue de l'accès au remboursement souhaitent pouvoir situer le médicament évalué dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives thérapeutiques de références (ou comparateurs pertinents). Cependant les exigences sont parfois différentes entre agences d'HTA ainsi qu'au sein même des agences selon l'objectif de l'évaluation (médico-technique ou médico-économiques).

Concernant l'évaluation en vue du remboursement, la pertinence des comparateurs utilisés dans les études cliniques à l'appui des demandes est trop souvent remise en cause. A titre d'exemple, des études réalisées en Europe^{102,103} ont mis en évidence qu'entre 20 et 30 % des dossiers d'accès au remboursement contenaient un comparateur inapproprié et que la majorité d'entre eux avait eu une recommandation de prise en charge négative.

La commission de la Transparence a, quant à elle, réaffirmé lors de la rédaction du rapport Polton l'importance des comparateurs et de leur pertinence pour évaluer l'efficacité relative des médicaments. Elle a d'ailleurs identifié les situations dans lesquelles l'évaluation lui est rendue difficile. Il s'agit des médicaments pour lesquels la démonstration de la quantité d'effet est limitée et des maladies pour lesquelles le besoin médical n'est pas couvert, c'est à dire en l'absence d'alternative thérapeutique.

La CEESP rencontre également des problématiques concernant la non pertinence des comparateurs retenus par les industriels. Dans un bilan des aspects méthodologiques des avis d'efficience rendus au 31 juillet 2015¹⁰⁴, sur 30 dossiers analysés par la CEESP, aucune réserve majeure n'avait été émise sur la pertinence des comparateurs inclus dans l'évaluation. Pourtant le choix des comparateurs dans l'analyse économique est une des dimensions qui soulève le plus de questions techniques (28/30) et le plus de réserves méthodologiques (21/30 dont 16 avec une réserve importante et 5 réserves majeures dues à l'absence d'un comparateur pertinent)^{xx}.

^{xx} A noter que la CEESP évalue dans ses avis la conformité méthodologique (c'est à dire la confiance que l'on peut accorder aux résultats) de l'analyse coût-résultat proposée par l'industriel par rapport aux recommandations méthodologiques et peut identifier des réserves méthodologiques dans ses conclusions. Ces réserves sont hiérarchisées selon 3 niveaux : réserve

D'un point de vue payeur, selon Dominique Polton, parmi les éléments qui suscitent le débat et pour lesquels une clarification apparaît nécessaire, figurent notamment la question des comparateurs dans l'ASMR. En effet, cette question ne fait pas l'objet d'une explication claire, en particulier la notion par exemple "d'ASMR dans la stratégie thérapeutique" ou tout simplement les critères de choix du comparateur cliniquement pertinent.

Le CEPS quant à lui mentionne la problématique des comparateurs concernant le mandat qui lui a été donné par la LOM 2016 en vue de la négociation tarifaire des produits ayant obtenu une ASMR de niveau IV ou V. Dans ces cas-là, il doit rechercher une absence de surcoût ou une économie par rapport au coût net du CCP le moins cher identifié par la CT (incluant des produits anciens voire des génériques). Dans son rapport d'activité 2016, le CEPS souligne que le différentiel entre les attentes du laboratoire et les prix résultant de ces approches n'ont pas toujours permis de parvenir à un accord et donc de trouver une issue favorable à la négociation.

Enfin, le CEPS a précisé avoir de grandes difficultés dans ses négociations quand il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents.

mineure (impact sur les conclusions négligeable ou limité), réserve importante (impact important, en particulier en termes d'incertitude) et réserve majeure (qui invalide tout ou partie de l'étude médico-économique).

TROISIEME PARTIE :

**ETUDE OBSERVATIONNELLE DES COMPARETEURS UTILISES
POUR L'EVALUATION DES ANTICANCEREUX PAR LA CT**

I. INTRODUCTION

Pour que l'évaluation des médicaments et les décisions de prix et de remboursement qui en découlent puissent se faire de manière objective et juste à la fois pour la collectivité et les firmes pharmaceutiques, il est nécessaire, quand cela est possible, que les comparateurs choisis dans les études soient des comparateurs cliniquement pertinents identifiés par la Commission. Cependant, bien que les recommandations et les exigences concernant la qualité de la démonstration dans l'évaluation des médicaments soient claires et harmonisées, les firmes pharmaceutiques font face à certaines contraintes pour le choix des comparateurs à utiliser au cours des développements cliniques. Cela est principalement dû à la multiplicité des designs possibles, à la multiplicité des comparateurs disponibles, aux attentes divergentes des autorités d'évaluation ainsi qu'aux développements concomitants, dans un contexte de précocité des développements et dans l'optique d'un bénéfice financier optimal. La CT et le CEPS se heurte également à certaines difficultés concernant l'identification des CCP et leur utilisation notamment en cas de médicaments « orphelins » rendant l'évaluation de leur efficacité relative et la fixation de leur prix complexes. Enfin, le choix et donc la pertinence des comparateurs utilisés par les firmes dans les études fournies à l'appui des demandes sont parfois remis en cause par la Commission. L'utilisation d'un comparateur non pertinent ne lui permet pas d'apprécier l'apport du médicament évalué dans la stratégie de prise en charge et cela pourrait logiquement impacter sa mise à disposition aux patients.

Le but de ce travail est de faire un état des lieux des pratiques concernant l'utilisation des comparateurs dans l'évaluation médico-technique des médicaments en France dans une optique de prédictibilité. Plus précisément, l'étude a pour objectif de décrire les caractéristiques des médicaments anticancéreux évalués par la CT entre 2015 et 2017, des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) identifiés CT, des études soumises à l'appui des demandes d'inscription et des comparateurs utilisés dans ces études. Il s'agissait par la suite de déterminer la pertinence des comparateurs choisis dans les études au regard des CCP identifiés et d'étudier les conséquences de ce choix sur l'évaluation de la CT, le financement sur la liste en sus et la fixation du prix.

II. MATERIELS ET METHODES

Pour répondre à ces objectifs, une étude observationnelle, descriptive, rétrospective a été menée sur l'ensemble des avis de transparence définitifs adoptés par la CT entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2017, concernant les médicaments anticancéreux (oncologie solide ou onco-hématologie)

évalués en Procédure d'Instruction Complète (PIC) suite à une demande d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication) ou de réévaluation (SMR et/ou ASMR).

Il apparaissait pertinent en termes de puissance et d'homogénéité de se concentrer sur un seul domaine thérapeutique. Le choix de la cancérologie s'est fait principalement par souci de représentativité des avis de la CT (l'oncologie représentant environ 30 % des avis rendus) et parce qu'il s'agit d'un domaine d'importance concentrant une grande partie de la nouveauté et des dépenses pharmaceutiques.

La période d'étude a été déterminée sur les trois dernières années afin de permettre d'analyser un nombre suffisant d'avis et de refléter la méthode actuelle d'évaluation de la CT et les règles de fixation du prix. Elle faisait notamment suite à la nouvelle définition des comparateurs cliniquement pertinents adaptée des recommandations EUnetHTA⁹⁷ et étayée lors de la participation de la HAS aux réflexions du rapport Polton sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments⁶³.

La liste des avis a été extraite par le gestionnaire de données depuis la base de données « EVAMED », une plateforme de gestion des dossiers traités par la HAS. La recherche a été indexée selon le domaine d'applications, c'est à dire l'aire thérapeutique (oncologie – cancérologie ou hématologie), le motif de demande (primo-inscription, extension d'indication ou réévaluation) et la date de l'avis définitif. Ont également été extraits, la dénomination commune internationale (DCI) du médicament, la date de dépôt, la ou les listes concernées (sécurité sociale et/ou collectivité), l'indication concernée, le SMR obtenu ainsi que les ASMR revendiquées et obtenues.

Les données complémentaires permettant de dresser le bilan des divergences entre comparateurs cliniquement pertinents et comparateurs utilisés dans les études cliniques ainsi que leurs conséquences sur l'évaluation ont été recueillies par le chef de projet à partir des avis de transparence définitifs publiés sur le site de la HAS.

Au total, les données collectées pour décrire les caractéristiques des avis et des médicaments anticancéreux inclus ont été :

- L'année de l'avis
- Le motif de la demande
- La ou les listes concernées
- L'aire thérapeutique
- L'indication (ou la sous population) concernée
- La date d'obtention d'AMM
- Le type de procédure d'AMM
- L'octroi d'une AMM conditionnelle ou en procédure exceptionnelle
- Le statut orphelin du médicament

- L'existence d'une procédure d'ATU préalable
- L'ASMR revendiquée par l'exploitant (le SMR revendiqué n'est pas codé dans EVAMED et n'a pas été recherché *a posteriori*)

Le bilan concernant les CCP identifiés par la CT et les divergences avec les comparateurs fournis dans les études a pu être établi grâce aux critères suivants :

- Le nombre et la nature des CCP (médicamenteux ou non médicamenteux)
- Le nombre et le type de CCP médicamenteux hors AMM
- Le type de CCP non médicamenteux
- Les divergences entre les comparateurs cités et les CCP identifiés
- Les raisons de ces divergences (si elles étaient identifiées par la CT)

Les données relevées pour décrire les caractéristiques des études soumises à l'appui des demandes ont été :

- La nature des études (ECR ou données « supportives »)
- La qualité des essais cliniques comparatifs (supériorité, non infériorité)
- Le type d'études supportives
- La nature des comparateurs utilisés dans les études (médicament actif, placebo)
- La pertinence des comparateurs utilisés dans les études^{yy}
- Les raisons de l'utilisation d'une étude non comparative ou de l'utilisation d'un comparateur non pertinent (si identifiées dans l'avis)

Enfin, les données recueillies concernant les conséquences potentielles du choix des comparateurs sur les conclusions de la CT, le prix et la liste en sus ont été :

- Le niveau de SMR obtenu
- L'obtention d'un ISP
- Le niveau d'ASMR obtenu et son libellé
- La demande d'EPI dont les études *versus* un autre comparateur
- La critique des comparateurs dans les conclusions de l'avis
- Le lieu et le type des critiques de la CT
- La présence d'un CCP sur la liste en sus
- L'inscription sur la liste en sus

^{yy} Les comparateurs utilisés dans les études ont été considérés comme pertinents quand il s'agissait de comparateurs identifiés comme CCP par la CT ou quand il s'agissait de comparateurs non CCP ou de placebos en l'absence de CCP identifiés (cf. Partie 3, Chapitre III.5.1)

- Le financement sur la liste en sus via un comparateur
- Les prix faciaux obtenus des médicaments évalués
- Les prix faciaux revendiqués dans les avis d'efficience
- Les réserves majeures (RM) dans les avis d'efficience concernant les comparateurs

Ces données ont été codées pour chaque « indication », c'est à dire pour les indications AMM du médicament ou pour chaque SMR ou ASMR attribués quand des sous-indications étaient définies par la Commission. A noter que si la CT avait octroyé la même note dans deux sous population sans les différencier, une seule indication était prise en compte (même si la firme avait revendiqué deux notes différentes). *A contrario* si la CT avait attribué une même note à deux sous-populations en les différenciant dans le libellé du SMR et/ou de l'ASMR (notamment parce que les données disponibles étaient différentes), deux indications ont été prises en compte. Par conséquent, le nombre « d'indications » évaluées sera supérieur au nombre de médicaments évalués et d'avis rendus.

Les variables ont été codées dans un fichier Excel selon une grille de lecture prédéfinie pour chaque critère (cf. [Annexe 6](#)). Les données collectées ont été retranscrites telles que mentionnées dans les avis de transparence. Une interprétation par le chef de projet a cependant été nécessaire pour évaluer certaines raisons de divergences entre les comparateurs cités par la CT et ceux identifiés comme cliniquement pertinents ainsi que pour les raisons de l'utilisation d'un comparateur non pertinent dans les études soumises.

Aucune donnée n'a été récoltée en dehors des avis de la CT hormis pour les variables relatives à la tarification qui ont été recherchées dans les avis de la CEESP, sur la base des médicaments et des informations tarifaires de l'assurance maladie¹⁰⁵ ou sur le référentiel des indications des spécialités inscrites sur la liste en sus¹⁰⁶.

Suite aux difficultés rencontrées lors de la lecture ou du codage des avis de transparence, il a été considéré que :

- Les AMM conditionnelles, les AMM sous circonstances exceptionnelles, les ATU, les RTU et le statut orphelin du médicament ont été codés « non » si cela n'était pas répertorié dans l'avis,
- Concernant l'évaluation des données disponibles :
 - Seules les études retenues par la CT et développées dans l'avis ont été prise en compte. Les études seulement mentionnées mais non retenues principalement pour cause de limites méthodologiques n'ont pas été analysées,

- Afin de ne pas multiplier les sources de données et complexifier l'analyse, dans le cas où plusieurs études ont été déposées, il n'a été pris en compte qu'une seule étude clinique comparative et une seule étude (ou type de données) « supportives ». Pour les essais contrôlés randomisés, seul le plus pertinent a été considéré, c'est à dire celui sur lequel reposait l'avis de la Commission autrement dit le plus méthodologiquement robuste ou celui *versus* CCP. Concernant les données « supportives », il s'agissait préférentiellement d'une étude à visée comparative *versus* un CCP.
- Les études comparatives en *add-on* ou « *on top of* » ont été codées comme des ECR de supériorité ou de non infériorité contre un médicament actif et non contre un placebo. Le terme « médicament actif *on top of* » a été utilisé pour les différencier.
- Les phases des études cliniques n'ont pas été relevées car considérés sans importance dans cette étude.
- Concernant les comparateurs :
 - Ceux utilisés dans les études ont été considérés comme « pertinents » s'ils avaient été identifiés par la Commission comme CCP ou s'il s'agissait d'un placebo ou d'un comparateur non CCP en l'absence de CCP.
 - La pertinence de l'utilisation du placebo a été codé comme CCP si l'abstention thérapeutique avait été identifié comme CCP par la Commission
 - Certains comparateurs utilisés dans les études ont été considérés comme les plus cliniquement pertinents uniquement si cela avait été clairement mentionné par la Commission dans l'avis.
 - Les associations ou protocoles de traitement ont été codés comme « médicaments actif » sans différenciation avec la monothérapie.
 - En cas d'étude avec plusieurs traitements (notamment au choix de l'investigateur), le comparateur a été codé « traitement actif ».
- Concernant le prix et la liste en sus :
 - L'éligibilité sur la liste en sus a été codée uniquement sur les critères inhérents à l'évaluation de la CT c'est à dire le SMR, le niveau d'ASMR, l'ISP et les CCP inscrits en sus. Les autres critères économiques n'ont pas été pris en compte pour déterminer l'éligibilité.
 - Le prix fabricant HT a été utilisé dès qu'il était disponible

- Quand le prix HT n'apparaissait pas dans les avis d'efficience c'est le prix public qui a été relevé en faisant l'hypothèse que les différences de prix revendiqués/obtenus étaient équivalentes
- Quand plusieurs conditionnements coexistaient pour un même médicament, l'hypothèse que la différence entre les prix revendiqués et obtenus sont égales a été faite et il n'a été considéré que le conditionnement le plus grand et le plus cher
- En cas de réserve méthodologique multiples concernant les comparateurs dans les avis d'efficience, seule la plus importante a été prise en compte

Deux validations externes de l'extraction ont été effectuées. Une première avec les résultats retrouvés sur une seconde extraction similaire menée dans le service et une seconde par un autre chef de projet sur 3 indications tirées au sort.

L'analyse descriptive a été effectuée à partir du logiciel Excel et aucune hypothèse statistique n'a été formulée dans cette étude.

III. RESULTATS

III.1. Répartition des avis extraits

Initialement, 125 avis ont été extraits par le gestionnaire de projet correspondant à 161 « indications ». Pour rappel, le terme « indication » regroupe les différentes indications analysées et les différentes sous-indications ou sous-populations d'une même indication d'AMM identifiées par la Commission et pour lesquelles elle a octroyé une note de SMR et/ou d'ASMR (cf. Partie 3, chapitre II).

Préalablement à l'analyse des avis, les médicaments évalués par la CT dans une indication en hématologie froide^{zz} ont été supprimés de la sélection de même que les génériques (DACARBAZINE MEDAC CT-14256 et DACARBAZINE LIPOMED CT-14815), les produits de contraste (LIPODIOL ULTRAFLUIDE CT-14331), les traitements substitutifs (HYQVIA CT-14312) ainsi qu'un avis de radiation (DETICENE CT-16169). Les médicaments considérés comme non anticancéreux mais utilisés dans une indication en oncologie ont été gardés dans l'analyse.

^{zz} Le terme hématologie « froide » regroupe tous les domaines de l'hématologie à l'exception de l'oncohématologie.

Au total, 102 avis ont été analysés par le chef de projet correspondant à 134 indications. Lors de l'analyse des avis, certaines indications ont été supprimées (n = 6) ou ajoutées (n = 5) suite à des erreurs de codage dans EVAMED. Cela faisait suite principalement au codage de deux « indications » selon les revendications du laboratoire alors que la Commission les avait regroupées ou au codage d'une seule « indication » alors que la Commission avait identifié deux sous-populations (même si elles avaient obtenu la même note). Il pouvait également s'agir de sous-populations qu'il convenait de séparer car les comparateurs et/ou les données disponibles étaient différentes. De plus, 2 avis publiés fin 2017 ont été ajoutés à la suite d'une mise à jour EVAMED (ZYKADIA CT-16500 et ALECENSA CT-16118). Le diagramme ci-dessous présente la répartition et le flux des avis entre l'extraction initiale et l'analyse finale.

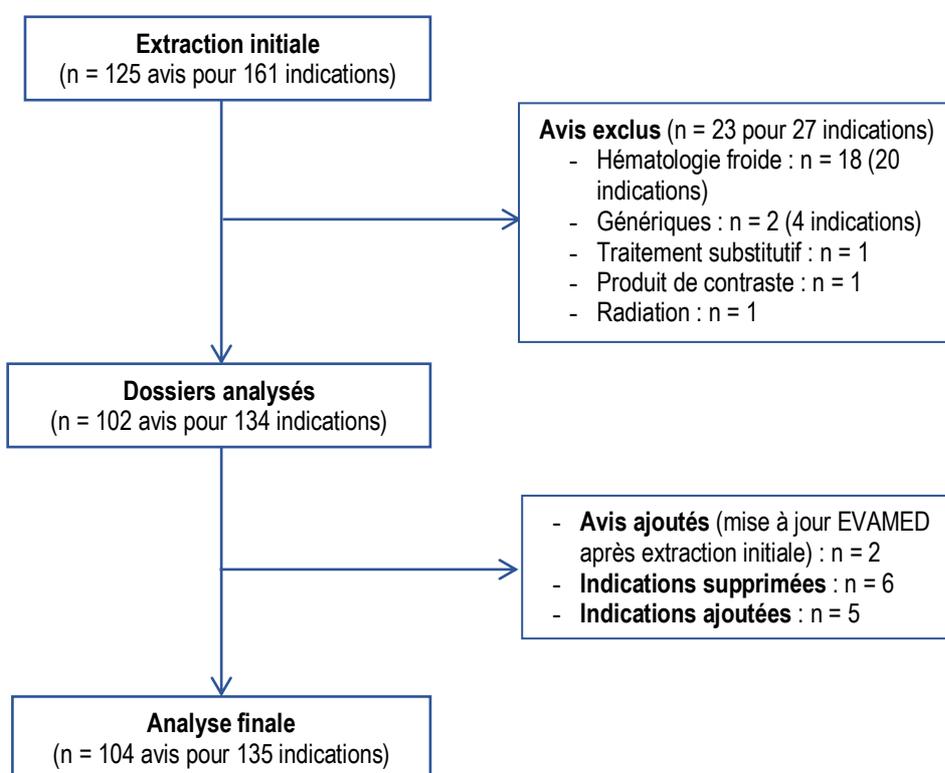


Figure 16 : Flow-chart des avis extraits et analysés dans l'étude

III.2. Caractéristiques des avis retenus

Au total, 104 avis en oncologie solide ou onco-hématologie correspondant à 135 « indications » évaluées par la commission de la Transparence entre 2015 et 2017 ont été retenus pour l'analyse finale de cette étude. Le [Tableau 5](#) ci-dessous présente la répartition des avis (tous types d'examen confondus : primo-inscription, extension d'indication ou réévaluation) en fonction de l'année à laquelle ils ont été rendus.

Année	Avis (n)	Indications (n)
2015	26	32
2016	44	59
2017	34	44
Total	104	135

Tableau 5 : Répartition du nombre de dossiers évalués par la CT par année sur la période de l'étude

On constate un nombre élevé d'avis rendus en 2016 comparativement à 2015 et 2017. Ceci est expliqué par une augmentation significative du nombre de réévaluation SMR/ASMR. L'année 2016 avait en effet été marquée par une vague de réévaluation du couple SMR/ASMR (n = 19) suite à la saisine conjointe de la DGS, de la DGOS et de la DSS du 9 juillet 2015 dans le cadre de la réalisation des travaux visant à mettre à jour la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières par le Conseil de l'hospitalisation.

La Figure 17 décrit la répartition des types de demandes (= motifs d'examens) instruites par la CT par année. On constate de façon globale que sur la période étudiée (1^{er} janvier 2015 – 31 décembre 2017), parmi les 104 avis rendus, environ 35 % (n = 37) étaient des demandes d'extension d'indication, 31 % (n = 32) étaient des primo-inscriptions, 25 % (n = 26) ont concerné des réévaluations du couple SMR/ASMR et 9 % (n = 9) étaient des demandes de réévaluation du SMR ou de l'ASMR.

Hormis le nombre élevé de réévaluations SMR/ASMR en 2016 comme décrit ci-dessus, on note que le nombre d'extensions d'indication en 2017 a quasiment doublé comparativement à 2016 et 2015 sans que cela ne soit expliqué. Ceci était accompagné d'une légère baisse des demandes de primo-inscription.

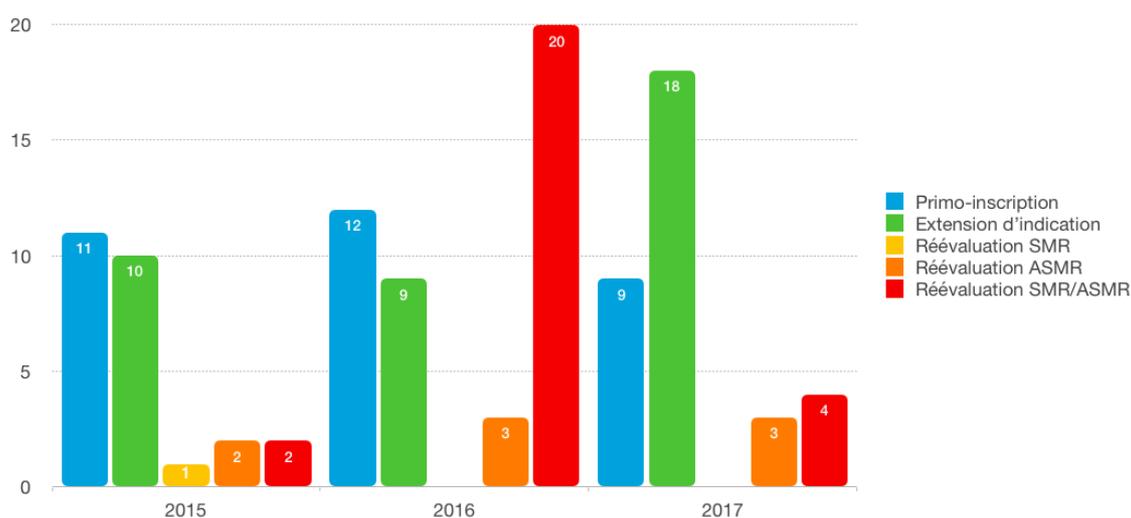


Figure 17 : Répartition des types de demandes évaluées par la CT entre 2015 et 2017

Concernant plus particulièrement les réévaluations, celles-ci ont été réalisées à la demande du ministère (n = 19 avis), du laboratoire (n = 11 avis) et de la CT (n = 5 avis dont 2 demandes conjointes CT/CEPS [YERVOY CT-15132, YERVOY CT-15764]).

Enfin, tous les avis concernaient une inscription (ou une réévaluation de l'inscription) sur la liste des médicaments à l'usage des collectivités et 37 d'entre eux concernaient également la liste sécurité sociale.

III.3. Caractéristiques des médicaments évalués

Concernant les 104 médicaments évalués sur la période de l'étude, les deux tiers (n = 68) étaient développés dans le domaine de l'oncologie solide et 35 % (n= 36) concernaient le domaine de l'onco-hématologie (cf. Figure 18)

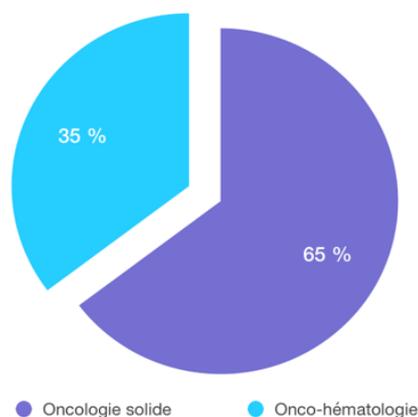


Figure 18 : Répartition des avis par aire thérapeutique entre 2015 et 2017

Concernant les procédures d'AMM, 101 molécules sur les 104 évaluées avaient obtenu une AMM selon une procédure centralisée. Seule 1 molécule a été autorisée selon une procédure nationale (DETICENE CT-14390) tout comme pour les procédures décentralisée (LEVACT CT-15032) et de reconnaissance mutuelle (ERWINASE CT-14397).

A noter que pour 3 médicaments (BLINCYTO CT-14718, YONDELIS CT-14798, DINUTUXIMAB BETA EUSA CT-16367), une AMM sous circonstances exceptionnelles avait été octroyée. Pour l'une d'entre elles l'AMM était pleine et entière à la date de l'évaluation. De la même façon, seuls 9 médicaments se sont vus octroyer une AMM conditionnelle, dont 3 étaient levées au moment de l'évaluation selon ce qui avait été répertorié dans les avis.

La Figure 19 ci-dessous décrit la répartition des médicaments évalués selon l'obtention préalable d'une ATU. On note que 30 % des médicaments évalués avaient préalablement obtenu une ATU et un peu

plus de 20 % une ATU de cohorte selon ce qui avait été répertorié dans les avis. Pour information, 1 seul médicament a disposé préalablement d'une RTU accordée par l'ANSM dans l'indication évaluée par la CT (XALKORI CT-15718).

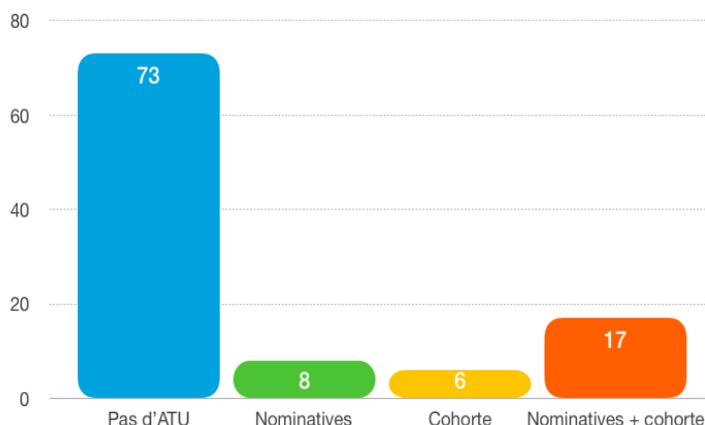


Figure 19 : Répartition des médicaments évalués selon le type d'ATU obtenues

A noter enfin que 26 médicaments sur les 104 évalués (25 %) avaient un statut de médicament orphelin. Ces 26 médicaments correspondaient à 36 indications (identifiées ci-après comme « indications orphelines »).

III.4. Caractéristiques des CCP identifiés par la CT

III.4.1. Absence de CCP

Parmi les 135 indications évaluées par la Commission et incluses dans cette étude, la CT a identifié qu'il n'existait pas de CCP (médicamenteux ou non médicamenteux) dans 24 d'entre elles (soit environ 18 %). A noter que pour 1 indication, bien qu'il n'y eût pas de CCP médicamenteux, la CT a identifié la greffe de cellule souche hématopoïétique (G-CSH) comme CCP non médicamenteux (ICLUSIG CT-13118). Au total 25 indications ne comportaient donc pas de CCP médicamenteux. Parmi ces 25 indications, les médicaments concernés avaient le statut de médicament orphelin pour 12 d'entre elles (48 %). À l'inverse, concernant les 36 indications « orphelines » évaluées par la CT durant la période 2015 – 2017, la Commission a identifié des CCP pour 24 d'entre elles (67 %). L'absence d'alternative thérapeutique appropriées est pourtant un prérequis pour l'obtention du statut orphelin mais la définition des comparateurs cliniquement pertinents identifiés par la CT est différente. A noter également qu'il existait des CCP hors AMM pour 7 indications « orphelines » sur 24 (pour seulement 2 d'entre elles il n'existait pas de CCP avec une AMM). La présence de CCP hors-AMM ne pouvait donc pas expliquer la divergence entre le statut orphelin et l'identification d'alternatives pertinentes par la Commission.

III.4.2. CCP médicamenteux

III.4.2.1. Nombre de CCP médicamenteux

Sur la période de l'étude, parmi les 135 indications évaluées, la Commission a identifié un ou plusieurs CCP médicamenteux dans 110 cas (81 %). La répartition du nombre de CCP identifiés est détaillée dans le [Tableau 6](#) ci-dessous. On constate que dans presque 70 % des cas, il y avait plus d'un CCP identifié.

Nombre de CCP identifiés (n)	Indications (n) (n = 135)	Indications (%)
0	25	31
1	17	
2 - 4	55	69
5 - 9	32	
≥ 10	6	

[Tableau 6](#) : Répartition des indications évaluées en fonction du nombre de CCP identifiés

La typologie des CCP médicamenteux (c'est à dire actif ou placebo) n'avait pas vraiment de sens puisqu'elle concernait dans 100 % des cas un médicament actif. À aucun moment la CT n'a identifié un placebo comme comparateur cliniquement pertinent. De plus, l'inconstance de *reporting* de la classe pharmaco-thérapeutique (CPT) dans les avis n'a pas permis d'évaluer les CCP sur ce critère. Précisons que d'un point de vue purement scientifique, la CT identifie des CCP, qu'ils aient la même CPT que le médicament évalué ou non. De la même façon la visée thérapeutique, notion qui peut avoir plusieurs définitions^{aaa}, n'est jamais répertoriée dans le chapitre « comparateur cliniquement pertinent » puisqu'il ne s'agit pas d'un critère entrant dans le raisonnement purement scientifique de la CT pour le choix des comparateurs cliniquement pertinents.

III.4.2.2. CCP hors-AMM

Parmi les 110 indications pour lesquelles la CT a identifié au moins un CCP, la CT a considéré des comparateurs hors-AMM comme CCP dans 18 % des cas (n = 20). Les raisons évoquées dans l'avis pour l'octroi du statut cliniquement pertinent à ces comparateurs hors-AMM sont détaillées dans la [Figure 20](#).

^{aaa} La visée thérapeutique d'un traitement peut désigner le but du traitement c'est à dire la visée curative, symptomatique, palliative ou encore suspensive ou peut simplement faire référence à la pathologie à laquelle est destinée le traitement.

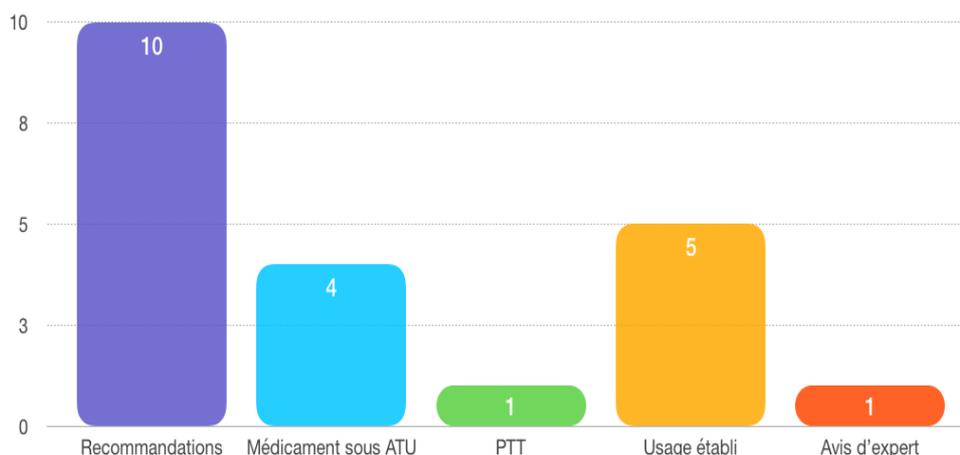


Figure 20 : Justifications pour l'octroi du statut « cliniquement pertinent » aux comparateurs hors-AMM

Dans environ la moitié des cas (n = 9) la Commission a accordé le statut de CCP à des comparateurs hors-AMM sur la base de recommandations scientifiques. A noter que 1 médicament avait été considéré comme CCP sur la base conjointe de recommandations et d'avis d'expert.

Des comparateurs hors-AMM ont été identifiés comme CCP par la CT car ils étaient sous ATU ou sur la base d'un usage bien établi pour 4 et 5 indications respectivement. Enfin, un seul comparateur hors-AMM qui bénéficiait d'un protocole temporaire thérapeutique a été identifié comme CCP.

III.4.2.3. Divergence entre comparateurs cités et CCP médicamenteux

Pour rappel, lors de son évaluation, la CT identifie de façon parfois large des molécules à même visée thérapeutique (c'est à dire destinées à la même pathologie) que l'on nommera simplement des comparateurs. Parmi ces comparateurs, la CT sélectionne les comparateurs qui sont cliniquement pertinents c'est à dire les comparateurs contre lesquels elle souhaiterait disposer de données comparatives afin de pouvoir se prononcer sur l'apport du médicament dans la stratégie à évaluer. Bien que, souvent, tous les comparateurs cités par la CT sont cliniquement pertinents (61 %, n = 83,), dans plus d'1 cas sur 3 la CT identifie un plus grand nombre de comparateurs que de CCP. Dans l'étude, pour 52 indications sur 135 (39 %), il a été retrouvé une divergence entre des comparateurs identifiés et les comparateurs pour lesquels la CT a octroyé le statut de « cliniquement pertinent ». Les raisons de ces divergences sont décrites dans le [Tableau 7](#) ci-dessous. Ces raisons ont été extraites selon la grille d'extraction établie *a priori*. Quand aucune justification n'était notée, la raison était déterminée selon l'avis du chef de projet, ou quand cela n'était pas possible en rapportant le statut (ex : hors AMM).

Raisons de divergence	Indications (n)
Problème d'indication / PST	17
▪ Indication non superposable	11
▪ Indication large	5
▪ Indication restreinte	1
Problème de visée/PST	12
▪ PST différente	6
▪ Association avec le médicament évalué	3
▪ Visée thérapeutique différente	2
▪ Soins palliatifs	1
Défaut d'AMM	21
▪ Hors AMM	12
▪ ATU	6
▪ RTU	1
▪ En cours de développement	2
Problème de prise en charge	7
▪ SMRi	3
▪ Non disponible	1
▪ Non évalué par la CT	1
▪ Non remboursé	1
▪ Évaluation CT en cours	1
Autres	14
▪ Obsolète	11
▪ Utilisation marginale	2
▪ Identification « du plus CCP »	1

Tableau 7 : Raison des divergences entre comparateurs identifiés et CCP médicamenteux

On note que les divergences entre les comparateurs identifiés au sens large et les CCP sont principalement dues à un défaut d'AMM des comparateurs (hors-AMM ou ATU), à un défaut de superposabilité de l'indication, une place dans la stratégie thérapeutique différente ou au fait que le comparateur soit devenu obsolète. Un comparateur pouvait être obsolète à cause d'un changement dans la stratégie thérapeutique, une forme galénique, une posologie ou une modalité d'administration obsolète.

III.4.3. CCP non médicamenteux

Parmi les 135 indications évaluées par la CT entre 2015 et 2017, la CT a identifié des CCP non médicamenteux pour 24 d'entre elles. Dans 20/24 indications, un seul CCP était identifié. Dans deux cas il y en avait 2 et dans deux cas il y en avait 3.

La Figure 21 ci-dessous résume quant à elle la typologie des comparateurs non médicamenteux identifiés comme « cliniquement pertinents ». On remarque que dans plus de 83 % des cas (20/24) les CCP non médicamenteux étaient soit une G-CSH, comparateur très fréquemment identifiés en onc-hématologie, soit la radiothérapie. Certaines indications avaient plusieurs CCP non médicamenteux dont l'abstention thérapeutique, les soins de support ou des traitements symptomatiques.

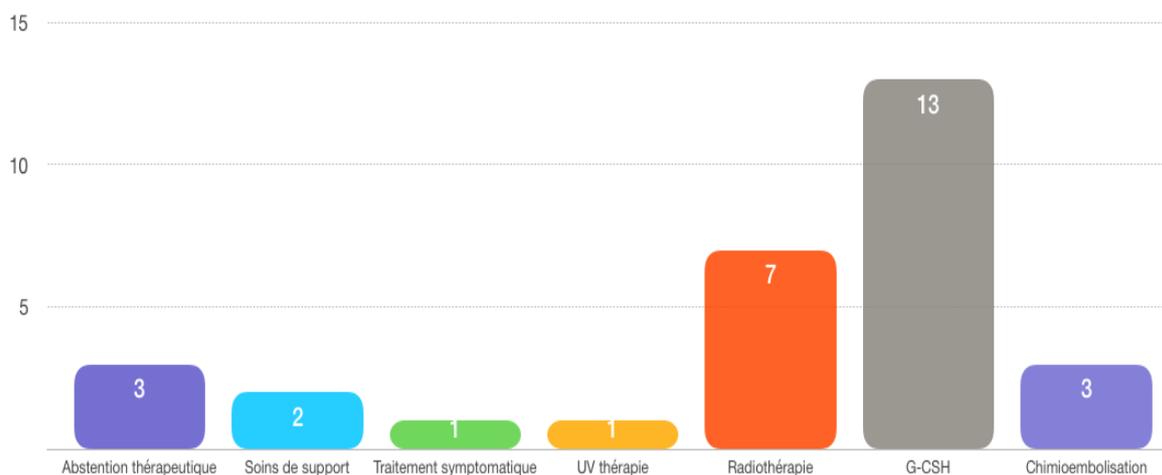


Figure 21 : Typologie des CCP non médicamenteux

Notons que dans 19 indications la CT a répertorié des comparateurs non médicamenteux mais ne les a pas considérés comme cliniquement pertinents. La raison de cette divergence n'était jamais justifiée, cependant la Figure 22 montre quels sont les comparateurs non médicamenteux qui n'ont pas été considérés comme cliniquement pertinents. On constate que la G-CSH et la chirurgie représentent près de 70 % de ces comparateurs. Considérant leur typologie et bien que cela nécessiterait une analyse approfondie, il semble qu'il n'y ait pas d'explication à la non prise en compte de ces comparateurs et que cela résulte d'un oubli de le mentionner dans la conclusion du paragraphe.

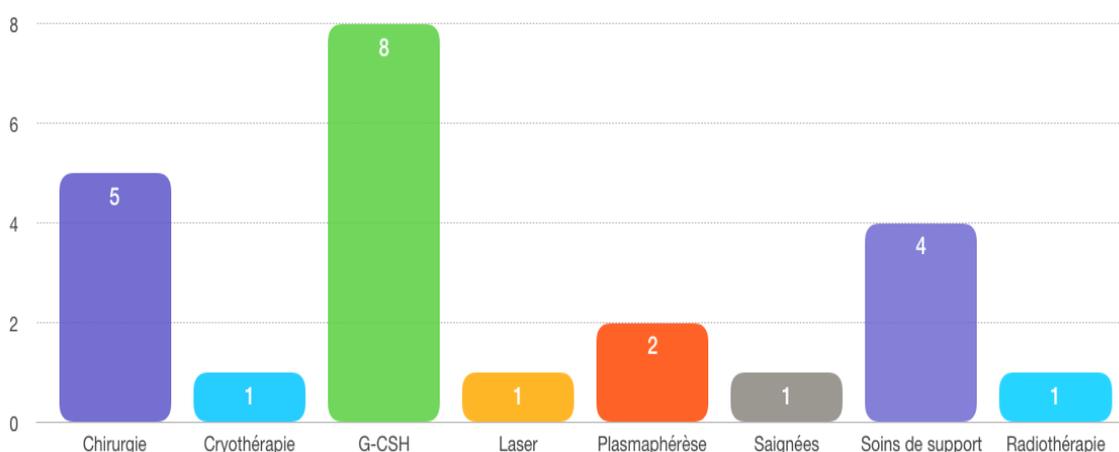
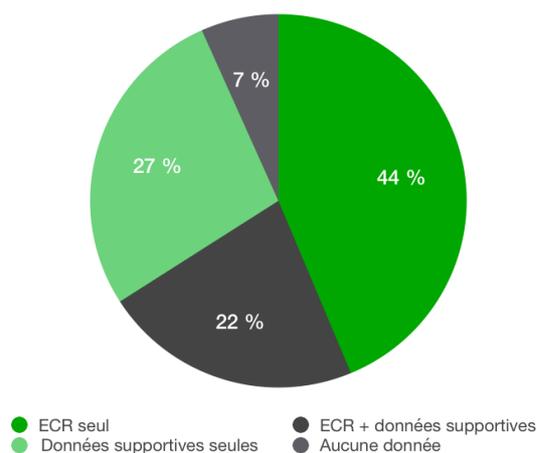


Figure 22 : Typologie des comparateurs non médicamenteux non CCP

III.5. Caractéristiques des études fournies à l'appui des demandes

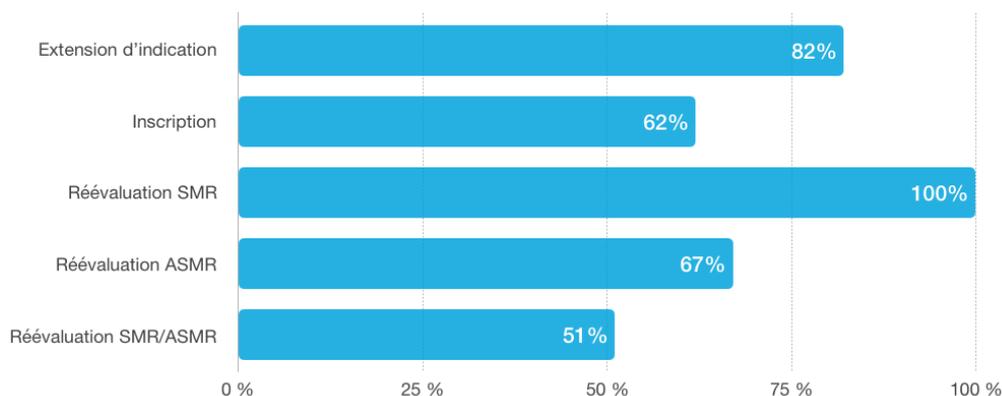
Au total, comme le montre la [Figure 23](#), sur les 135 indications évaluées par la CT, les firmes ont réalisé des essais contrôlés randomisés (ECR) dans 89 indications (66 %). De plus, dans 67 indications, le laboratoire a déposé des données dites « supportives » c'est à dire des données et/ou études différentes d'études cliniques comparatives. Pour 30 d'entre elles (45 %), elles venaient en complément d'un ECR mais pour 37 indications (55 % des cas), il s'agissait des seules données à l'appui de la demande. Enfin dans 9 indications (7 %) il n'y avait aucune étude à l'appui de la demande.



[Figure 23](#) : Répartition des types d'études principales fournies à l'appui des demandes

III.5.1. Essais contrôlés randomisés (ECR)

Au total, parmi les 89 indications avec un ECR, 62 d'entre elles (70 %) ont concerné une première évaluation par la CT (62 % de primo-inscriptions et 82 % d'extensions d'indication) et dans 27 indications (30%) l'étude comparative était fournie pour une réévaluation. La [Figure 24](#) montre le pourcentage d'indications soutenues par une étude comparative par motif d'examen.

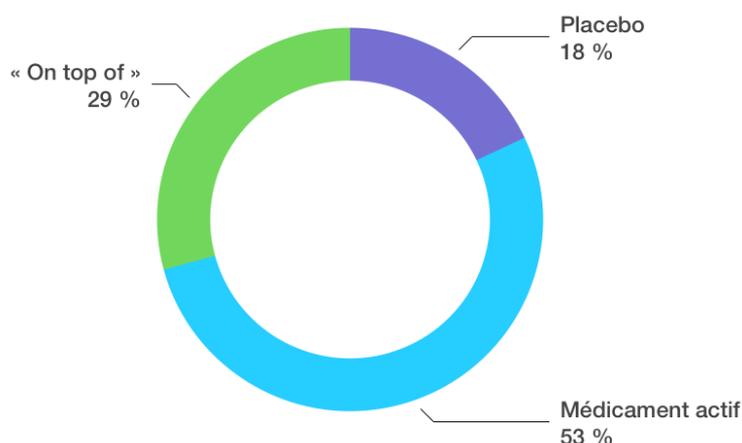


[Figure 24](#) : Pourcentage d'indications avec une étude comparative à l'appui selon le motif de demande

De façon générale, on peut noter que les industriels ont tendance à soumettre des études comparatives préférentiellement lors de demandes d'inscriptions (dans 72 % des cas) par rapport aux demandes de réévaluation (59 % des cas).

Parmi les 89 indications avec une étude comparative à l'appui, celle-ci était une étude de supériorité dans 97 % des cas (86/89). Seuls 3 médicaments (3 %) ont fait l'objet d'une étude de non infériorité (VOTRIENT CT-13937, TRISENOX CT-17115 et LEDAGA-17175).

Concernant le choix du groupe contrôle, comme le mentionne la [Figure 25](#) pour les 89 indications avec études comparatives, 16 ont été menées *versus* placebo (18 %), 47 *versus* médicament actif (53 %) et 26 études (29 %) étaient des essais « *on top of* » c'est à dire que le médicament était associé à un traitement de référence X et l'association se comparait à une monothérapie par X. Les essais en *add-on* sont classiquement considérés comme des essais *versus* placebo mais selon la CT cela est plutôt assimilé à un essai contre comparateur actif.



[Figure 25](#) : Répartition des groupes contrôles utilisés dans les études comparatives

En cas d'étude comparative, la pertinence du comparateur utilisé dans l'étude, qu'il soit un médicament actif ou un placebo, a été déterminée par le chef de projet en fonction de type de comparateur et de la présence ou non de CCP identifiés par la CT (*cf.* [Figure 26](#)). Pour rappel, un comparateur utilisé dans les études cliniques pivots était considéré comme pertinent s'il s'agissait d'un CCP identifié par la CT ou quand il n'existait pas de CCP (comparateur médicamenteux ou placebo). Le comparateur était considéré comme non pertinent s'il n'était pas identifié comme CCP par la CT ou s'il s'agissait d'un placebo alors qu'elle avait identifié au moins un CCP.

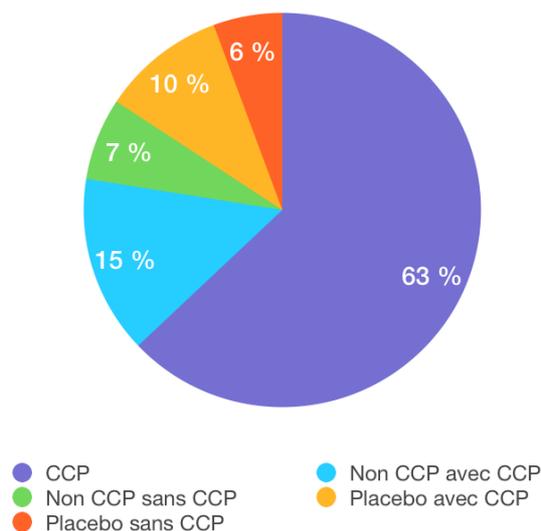


Figure 26 : Pertinence des comparateurs utilisés dans les études comparatives déposées

En cas d'étude clinique comparative (n = 89), le comparateur utilisé a été considéré comme pertinent dans 76 % des cas (n = 67). Le comparateur utilisé était donc non pertinent c'est à dire non CCP ou placebo alors qu'il existait un CCP dans ¼ des études comparatives déposées (n = 22). De plus, pour la moitié d'entre eux (n = 11), aucune raison valable n'apparaissait dans l'avis, la raison était donc inconnue. Dans 1 cas les CCP identifiés par la Commission étaient une molécule en ATU et un comparateur non médicamenteux (AFINITOR CT-15593) expliquant partiellement la non utilisation de ces comparateurs, dans 4 cas la raison d'un développement concomitant a été acceptée et prise en compte par la CT (XTANDI CT-13973, LENVIMA CT-14510 et OPDIVO CT-15561). Enfin dans 6 cas, le comparateur était obsolète, c'est à dire qu'il n'était plus considéré comme CCP à la date de l'évaluation. C'était le cas par exemple de ZYKADIA (CT-16500) et ALECENSA (CT-16118) car les CCP avaient changé ou pour IMBRUVICA CT-15633 et AVASTIN CT-14878 car le médicament utilisé devait maintenant s'utiliser en association.

A noter enfin que deux études ont utilisé le placebo comme comparateur alors qu'il y avait des CCP mais le placebo a été considéré comme pertinent car l'abstention thérapeutique était la prise en charge de référence (SOMATULINE LP 60 CT-14772). Pour 3 indications enfin, le comparateur a été considéré par la CT comme « le « plus » cliniquement pertinent parmi tous les CCP (ZAVEDOS CT-15601, HALAVEN CT-15616, KEYTRUDA CT-15941). Cette formulation a par la suite été abandonnée du langage de la CT.

Enfin, en l'absence d'étude comparative, il existait un CCP dans 32 indications. Les raisons de l'absence de comparaison ont été recherchées et/ou investiguées par le chef de projet. Il n'a pas été retrouvé de justification dans l'avis de la CT pour 26 d'entre eux. Deux cas font état de développement

concomitants (ICLUSIG CT-13118, ODOMZO CT-14814), 1 cas (NEOFORDEX CT-15218) qui ne nécessitait pas d'étude *clinique* comparative mais uniquement une étude comparative de bioéquivalence et enfin 3 cas où il n'existait que des CCP hors AMM, bien que cela ne semble pas être une raison suffisante (JAVLOR CT-13644, VELCADE CT-15114, OPDIVO CT-15891).

III.5.2. Données « supportives »

Concernant les 67 indications pour lesquelles le laboratoire a déposé des données supportives, le [Tableau 8](#) ci-dessous résume le type d'études soumises. Il est nécessaire de préciser qu'il ne s'agit pas d'une analyse exhaustive puisque, pour rappel, il n'a été codé que l'étude la plus pertinente (si elle existait) pour chaque indication.

Type d'étude – n (%)	Indications (n = 67)
RSL	1 (1,5)
Registre	2 (3)
Pharmacocinétique	1 (1,5)
Étude observationnelle	17 (25)
dont comparaison historique	4 (6)
Étude non comparative	30 (45)
Méta-analyse	6 (9)
Comparaison indirecte	2 (3)
Analyse groupée d'études comparatives	4 (6)
Étude de comparaison de dose	2 (3)
Étude de suivi/extension	2 (3)

[Tableau 8](#) : Types de données supportives soumises à l'appui des demandes

Parmi ces données de nature supportive, on remarque que dans presque la moitié d'entre elles, il s'agit d'études cliniques non contrôlées (n = 30). De plus, dans ¼ des cas, la firme avait fourni des études observationnelles (n = 17). Enfin les méta-analyses représentent presque 10 % des études retenues.

Il est nécessaire de préciser que les études de comparaison de dose sont normalement considérées comme des études cliniques comparatives mais leur objectif particulier ne permettant pas d'évaluer l'apport du médicament évalué dans la stratégie, elles ont été classées comme études supportives.

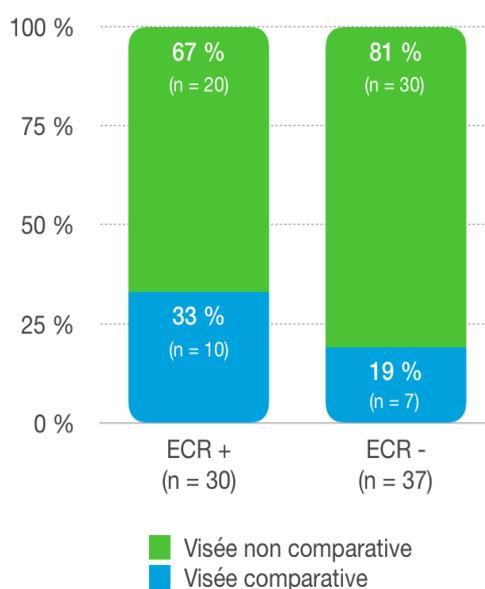
Ces 67 études supportives ont été fournies aussi bien pour des inscriptions (n = 38 EI/INS) que des réévaluations (n = 29).

Par la suite, les études « supportives » ont été séparées en deux groupes, un groupe d'études à visée comparative et un groupe d'études à visée non comparative, afin d'analyser leur répartition en fonction de la présence ou non d'ECR et de la pertinence des comparateurs utilisés. Les études supportives à visée comparative étaient les méta-analyses, les comparaisons indirectes, la revue systématique de la

littérature, les études observationnelles avec comparaison historique ainsi que les analyses groupées d'étude comparative (n = 17).

Les études supportives à visée non comparative étaient les études de suivi/extension, les études de comparaison de dose, les études observationnelles, de pharmacocinétique, ainsi que les registres (n = 50).

Selon la présence ou non d'essai contrôlé randomisé, la répartition des études supportives est décrites dans la [Figure 27](#) ci-dessous.



[Figure 27](#) : Répartition des études supportives en fonction de leur visée et de la présence d'ECR

On remarque qu'en présence d'ECR, plus d'études à visée comparative sont fournies (33 %) en comparaison à l'absence d'ECR (19 %), sans que cela ne soit explicable. En effet, on s'attendrait à ce qu'en l'absence d'ECR, la soumission d'études supportives à visée comparative soit plus importante pour palier au défaut de comparaison. Cela ne dépend pas non plus du motif d'examen (primo-inscription/EI/réévaluation).

En cas d'essais contrôlés randomisés, la [Figure 28](#) décrit la répartition des études supportives selon leur visée en fonction de la pertinence du comparateur utilisé dans l'ECR. Pour rappel un comparateur pertinent était considéré comme un comparateur CCP ou comme un comparateur non CCP ou placebo en l'absence de CCP. De façon plus logique que précédemment, il semble que les industriels fournissent plus d'études « supportives » à visée comparative quand une ECR a été réalisée contre un comparateur non pertinent. Ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution considérant les faibles effectifs.

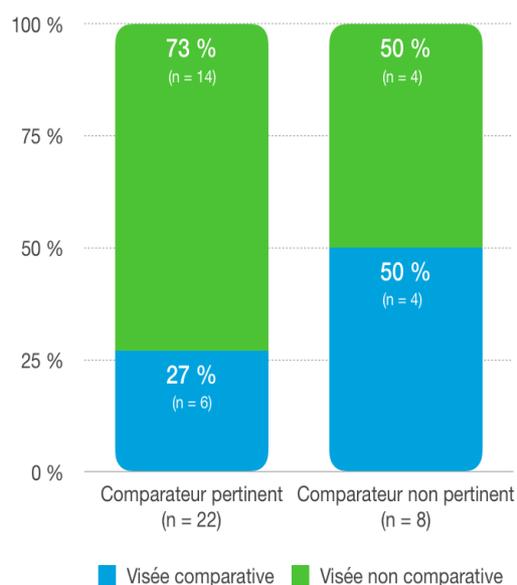


Figure 28 : Répartition des études supportives en cas d'ECR selon leur visée et la pertinence du comparateur utilisé

Enfin, en l'absence d'ECR, et de façon logique, les firmes fournissent plus de données « supportives » comparatives quand un ou des CCP ont été identifiés par la Commission. En cas d'absence de CCP, logiquement les données restent purement non comparatives.

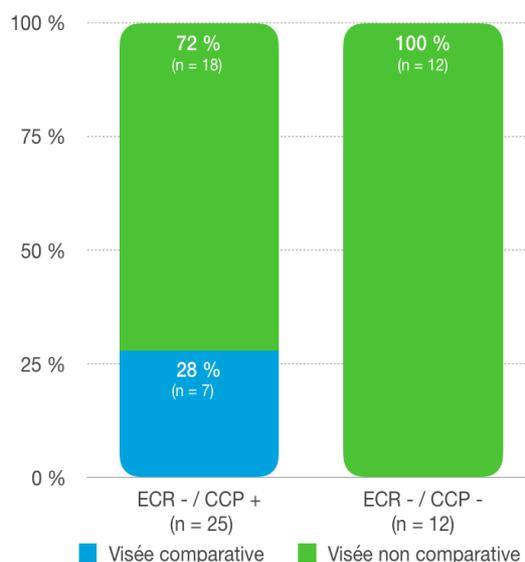


Figure 29 : Répartition des études supportives en l'absence d'ECR en fonction de leur visée et de l'identification de CCP

Concernant la pertinence des comparateurs utilisés dans les 17 études supportives à visée comparative, 100 % des comparateurs utilisés étaient pertinents (15 étaient des CCP et 2 étaient non CCP en l'absence de CCP).

III.6. Conséquences du choix des comparateurs sur les conclusions de la CT

Après avoir étudié les caractéristiques des avis, des comparateurs identifiés par la CT et des données soumises à l'appui des demandes, l'objectif de cette étude était principalement d'analyser l'impact du choix des comparateurs fournis dans les études sur les conclusions de la CT (critiques, notation et demande d'EPI) au regard de l'identification des CCP.

III.6.1. Conséquences sur la notation

III.6.1.1. Conséquences sur le SMR

Le SMR étant un critère comparatif (cf. Partie 1, Chapitre III.2.4.4) il apparaissait intéressant d'étudier le niveau de SMR octroyé par la Commission en fonction de l'identification des CCP et de la pertinence des comparateurs fournis dans les études (cf. Figure 30). Le nombre d'indications prises en compte pour cette analyse est de 129 puisque dans les 6 indications de réévaluation de l'ASMR, le SMR n'a pas été évalué. Les différents niveaux de SMR suffisant ont été groupés afin d'en augmenter la puissance. Seules 9 indications ont obtenu un SMR modéré et 4 un SMR faible. L'Annexe 7 présente cependant les résultats détaillés sous forme de tableau.

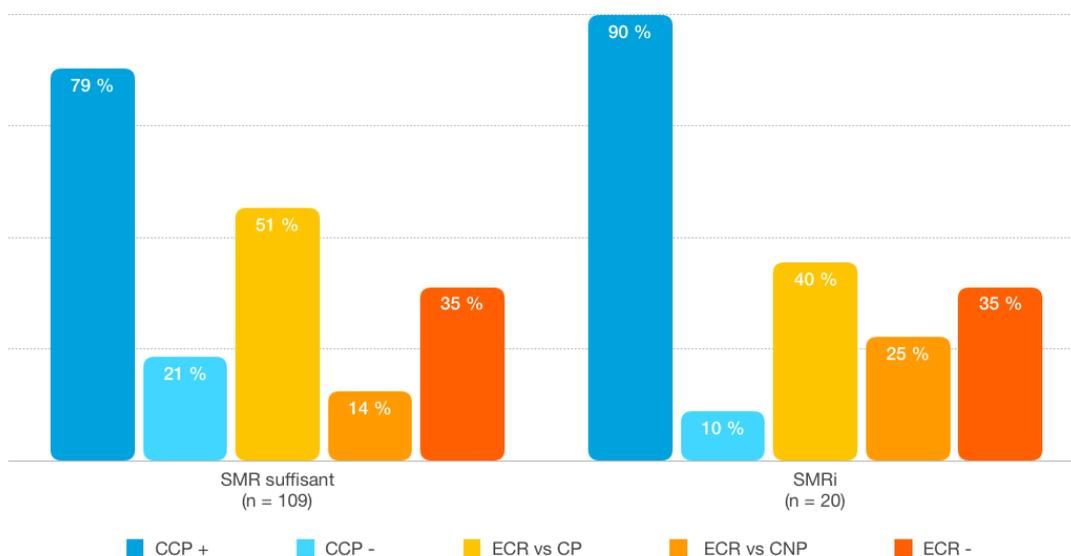


Figure 30 : Niveaux de SMR en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR

On remarque que le pourcentage d'indications pour lesquelles la CT a identifié des CCP est plus faible pour celles ayant obtenues un SMR suffisant par rapport à celles pour lesquelles la Commission a considéré que le SMR était insuffisant (79 % versus 90 %). Logiquement, il ne semble pas y avoir de relation entre l'identification de CCP et l'octroi d'un SMR suffisant.

Il semble cependant exister une relation entre la réalisation d'ECR et le SMR. En effet, même si les pourcentages d'indications sans ECR sont égaux indépendamment du SMR (35 %), il semble que la

réalisation d'ECR *versus* un comparateur pertinent puisse favoriser l'octroi d'un SMR suffisant (51 % *versus* 40 %). De même, la réalisation d'un ECR avec un comparateur non pertinent semble aboutir plus souvent à un SMR insuffisant (25 % *versus* 14 %).

III.6.1.2. Conséquences sur l'ASMR

La même étude a été réalisée concernant l'ASMR afin d'étudier la relation potentielle entre l'identification des CCP ou la pertinence des comparateurs avec le niveau d'ASMR (cf. Figure 31). Le nombre d'indications prises en compte pour cette analyse est de 115 puisque 20 indications ont obtenu un SMR insuffisant (dont la réévaluation du SMR). A noter qu'aucun médicament n'a obtenu d'amélioration majeure du SMR (de niveau I) entre 2015 et 2017. De plus, les niveaux d'ASMR II et III ont été groupés afin d'en augmenter la puissance car une seule indication s'était vue octroyer une ASMR II sur la période d'étude. L'Annexe 7 présente cependant les résultats détaillés sous forme de tableau.

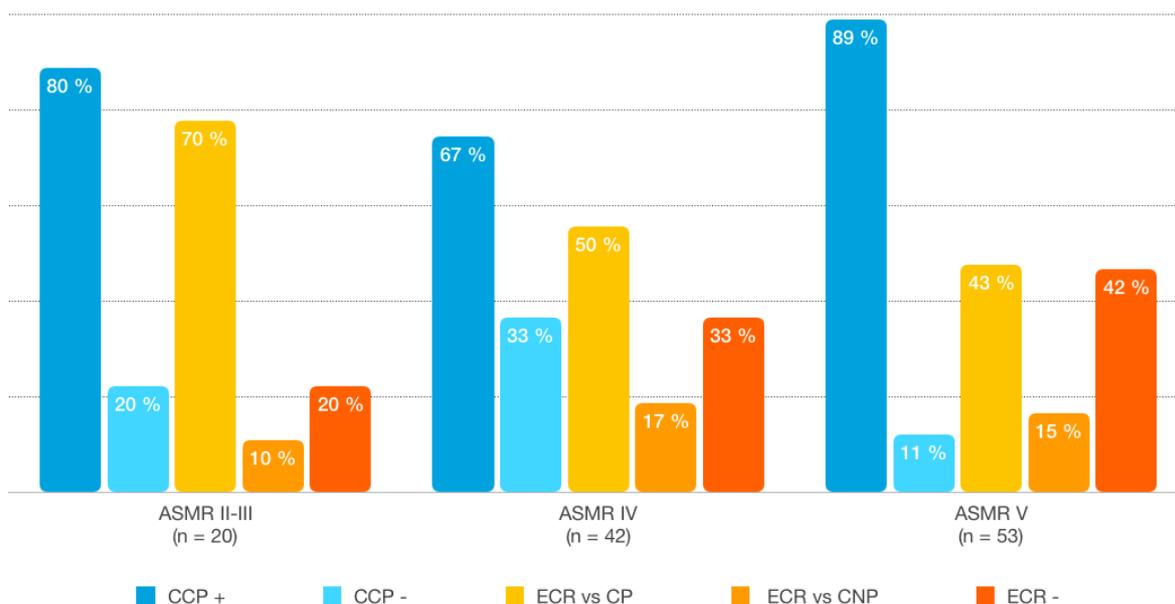
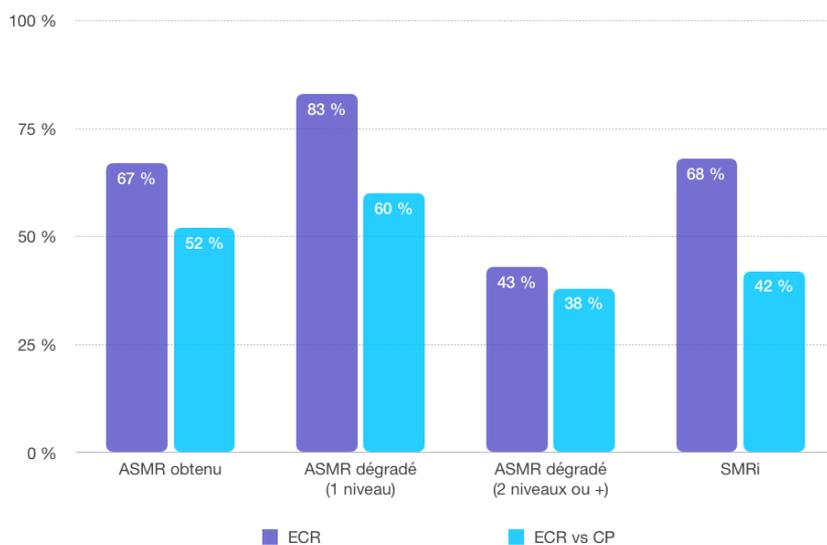


Figure 31 : Niveaux d'ASMR octroyés en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR

De la même façon que pour le SMR il ne semble pas y avoir de relation entre le niveau d'ASMR et l'identification de CCP. On peut cependant remarquer une tendance entre la pertinence du comparateur utilisé dans les ECR avec le niveau d'ASMR. En effet il semble que le pourcentage d'indications dans lesquelles est réalisé un ECR avec un comparateur pertinent s'élève avec le niveau d'ASMR (43 % dans les ASMR V, 50 % pour les ASMR IV et 70 % pour les ASMR II-III). A l'inverse, plus le niveau d'ASMR est faible plus le pourcentage d'indication sans ECR est élevé. De plus, la réalisation d'ECR *versus* un comparateur non pertinent semble menée plus à des ASMR IV ou V qu'à des ASMR II ou III.

Dans un deuxième temps il apparaissait intéressant de montrer la relation entre le delta des niveaux d'ASMR obtenus et revendiqués en fonction de la présence de CCP et de la pertinence des comparateurs utilisés dans les ECR. D'une façon générale on remarque que 20 % des avis ont obtenu l'ASMR revendiquée, 36 % ont vu leur niveau d'ASMR dégradé d'un niveau par rapport à la revendication, 30 % ont été dégradés de 2 niveaux ou plus et enfin 14 % des avis ont eu un SMR insuffisant. Le détail des ASMR revendiquées et obtenues en fonction de la présence de CCP et de la pertinence des comparateurs utilisés dans les ECR est disponible en [Annexe 7](#).

La [Figure 32](#) ci-dessous montre, pour tous niveaux d'ASMR confondus, la répartition de l'obtention ou non du niveau d'ASMR en fonction de la présence de CCP et du type d'ECR. Bien qu'une relation strictement linéaire ne puisse être mise en évidence, on remarque que les indications soutenues par des ECR (notamment par des ECR *versus* comparateur pertinent) obtiennent plus souvent un niveau d'ASMR revendiqué ou une dégradation d'ASMR de 1 niveau qu'une dégradation de 2 niveaux ou plus ou un SMR insuffisant.



[Figure 32](#) : Obtention ou dégradation des ASMR revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR

Afin d'étayer un peu plus cette hypothèse, les mêmes répartitions ont été analysées en fonction de l'ASMR revendiquée (*cf.* [Figure 33](#)[Figure 34](#)[Figure 35](#) ci-dessous). Dans ce sens, et pour augmenter la puissance, les ASMR I et II revendiquées ont été regroupées ainsi que les ASMR IV et V. Les résultats détaillés sont disponibles en [Annexe 7](#).

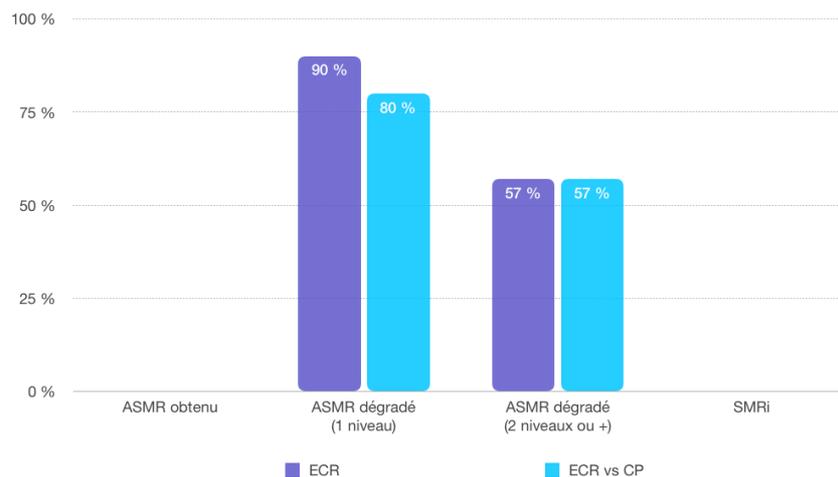


Figure 33 : Obtention ou dégradation des ASMR I-II revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR

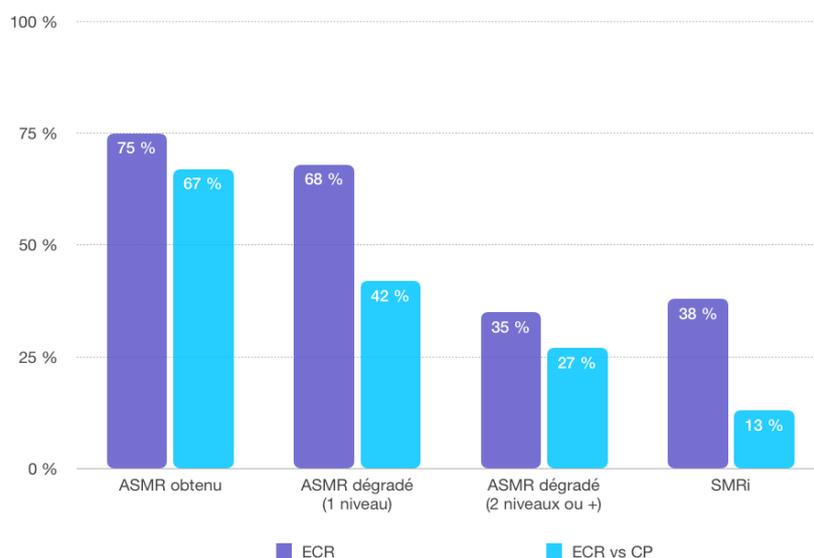


Figure 34 : Obtention ou dégradation des ASMR III revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR

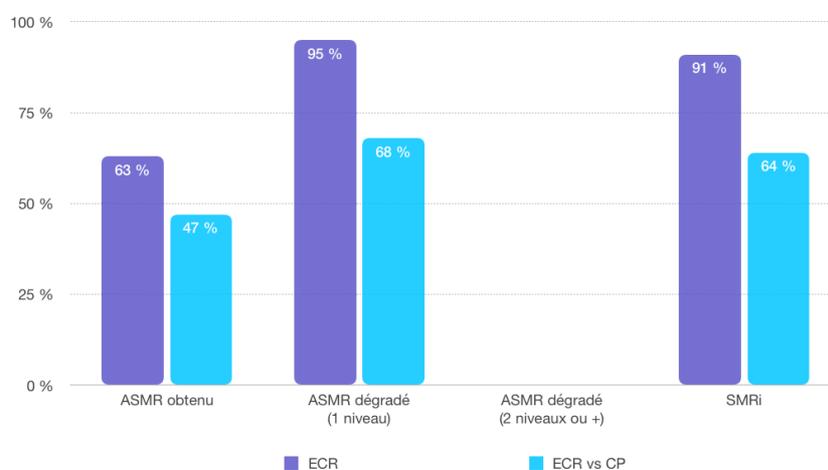


Figure 35 : Obtention ou dégradation des ASMR IV-V revendiquées en fonction de l'identification de CCP et de la pertinence des ECR

La Figure 34 traduit mieux l'impact de la présence d'un ECR et d'un ECR *versus* CP sur l'octroi du niveau d'ASMR revendiqué. En effet, on remarque que plus l'ASMR est dégradée plus les ECR et notamment les ECR *versus* un CP se font rares. Cette relation est également valable pour les ASMR I-II (Figure 33) bien que cet exemple manque de puissance (petit effectif et aucune ASMR revendiquée obtenue). Enfin, cette relation ne semble pas s'appliquer pour les produits avec une ASMR IV ou V revendiquée (Figure 35). Cela pourrait être expliqué par la revendication d'un niveau d'ASMR faible ou inexistant.

Enfin, concernant le libellé de l'ASMR et de façon purement descriptive, l'ASMR a été octroyée dans la stratégie thérapeutique pour 86 indications sur les 115 indications avec SMR suffisant (75 %) dont 6 indications ont fait l'objet d'un partage d'ASMR c'est à dire que l'ASMR a été octroyée dans la stratégie de prise en charge au même titre qu'un autre médicament précédemment ou concomitamment évalué. Enfin l'ASMR a été octroyée *versus* un comparateur dans 29 cas sur 115 (25 %). A noter qu'en cas d'ASMR *versus* un comparateur, celui-ci était un CCP dans 26 indications alors que dans 3 indications il s'agissait du comparateur de l'étude qui n'était pas un CCP.

Le libellé d'ASMR n'ayant aucun impact sur la fixation du prix, ce paramètre n'a pas été investigué plus précisément.

III.6.2. Conséquences sur la demande d'EPI

Au moment où elle rend son avis, la CT peut identifier des incertitudes ou des questions potentielles qui se posent sur l'intérêt clinique du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique notamment au regard des alternatives disponibles ou des incertitudes sur les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population. La CT peut alors demander le recueil de données complémentaires sous la forme d'étude post-inscription (EPI) dont l'objectif sera de combler les incertitudes ou de répondre à ces questions⁸⁸. La méthodologie des EPI dépend de la demande et des questions posées par la CT. Il s'agit le plus souvent d'étude observationnelles mais il peut également s'agir d'études cliniques randomisées.

Dans ce sens, il apparaissait intéressant dans cette étude d'identifier les cas où la CT avait demandé une EPI et si cette étude a été demandée *versus* un CCP.

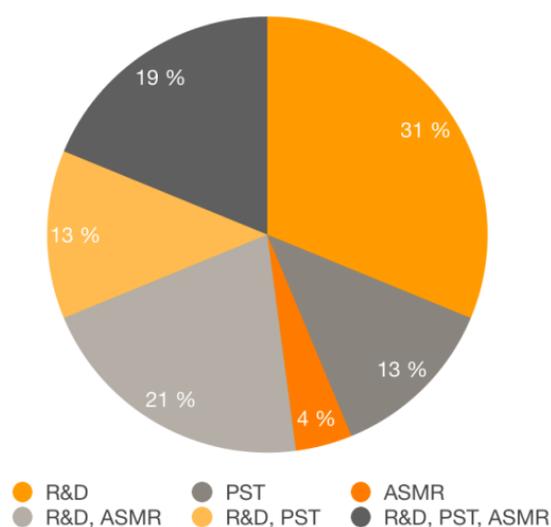
Dans 5 indications seulement (4%), la Commission a demandé la réalisation d'une EPI. Dans 3 de ces 5 indications, la demande d'EPI concernait une étude clinique comparative *versus* un comparateur pertinent (XALKORI CT-15718 et OPDIVO CT-15891). Dans les deux autres cas, l'EPI demandée était une étude en vie réelle permettant de connaître les modalités d'utilisation du médicament et de confirmer son efficacité en condition réelle (XGEVA CT-14215, AVASTIN CT-14879).

A noter que la Commission a également demandé d'être destinataire d'étude en cours menée notamment en vue de l'AMM pour 7 indications. Parmi celles-ci 3 ont été menées *versus* un comparateur cliniquement pertinent (AFINITOR CT-13838, BLINCYTO CT-14718, TAGRISSO CT-15113)

III.6.3. Conséquences sur les critiques émises

Enfin, dans l'optique d'évaluer l'impact du choix des comparateurs sur les décisions de la Commission, il était nécessaire de mettre en regard les critiques de la Commission concernant le choix des comparateurs (ou de l'absence de comparaison) avec les niveaux d'ASMR obtenus et la pertinence des comparateur utilisés.

Au total, la Commission a émis des critiques sur les comparateurs dans 48 indications sur 135 (36 %). Ces critiques ont été formulées dans les chapitres « Résumé et Discussion », « Place dans la Stratégie Thérapeutique » et « ASMR » selon la répartition suivante (cf. [Figure 36](#)).



[Figure 36](#) : Localisation des critiques émises par la Commission concernant le choix des comparateurs

On remarque que les critiques émises par la Commission sont retrouvées principalement dans le chapitre R&D (83 % des cas), ainsi que dans les parties PST et ASMR de l'avis dans environ 45 % des cas. La nature de ses critiques a également été relevée par le chef de projet et sont développées dans le [Tableau 9](#) ci-dessous.

Critique de la CT	Indications (n)
Absence de données comparatives / Étude observationnelle / Étude non comparative	23
Design comparatif inadapté	1
Absence de données comparatives <i>versus</i> CCP / Comparateur obsolète / Placebo avec CCP	15
Absence de données comparatives <i>versus</i> un(d') autre(s) CCP / Pas le plus CCP	8
Association non optimisée	1
Limites méthodologiques des comparaisons indirectes ou méta-analyses	3

Tableau 9 : Types de critiques émises par la CT concernant les comparateurs

Au total, la CT a émis 51 critiques pour 48 indications. Dans 45 % des cas (n = 23) les critiques ont concerné l'absence de données comparatives (ou de nouvelles données comparatives dans le cas de réévaluation) ainsi que le fait de n'avoir fourni que des études observationnelles ou non comparatives. La seconde critique en termes de volume, a concerné 29 % des critiques de la CT. Il s'agissait de l'absence de données comparatives *versus* un CCP, autrement dit l'utilisation d'un comparateur non pertinent dans l'étude (comparateur obsolète, placebo alors qu'il existe un CCP...). Enfin notons que dans 8 cas (16 %), la CT a regretté de ne pas avoir de comparaison *versus* un autre CCP (ou *versus* un comparateur plus pertinent) afin de pouvoir situer correctement le médicament dans la stratégie thérapeutique.

Afin de déterminer l'impact de ces critiques sur la notation de la CT, la répartition des ASMR en fonction de la présence ou non de critiques a été évaluée (cf. Figure 37) ainsi que l'obtention ou la dégradation de l'ASMR revendiquée en fonction de la présence de critiques (cf. Figure 38).

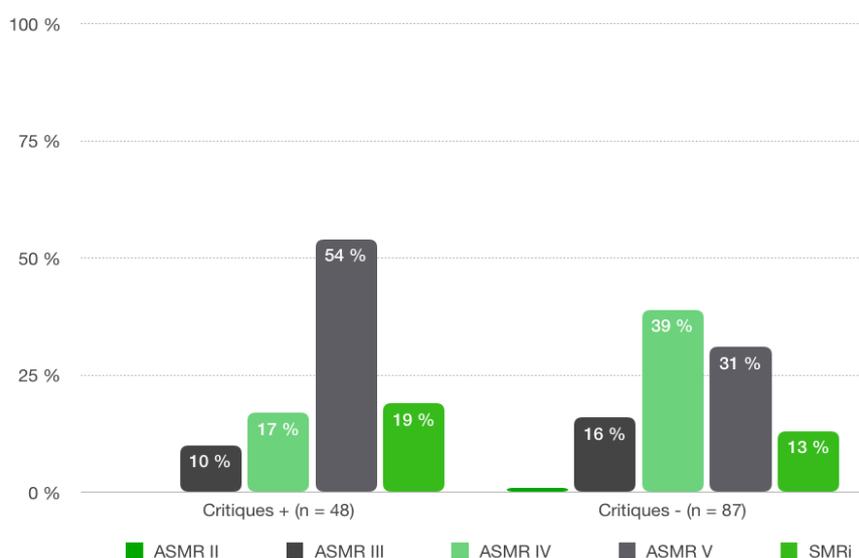


Figure 37 : Répartition des ASMR octroyées en fonction des critiques de la CT sur le choix du comparateur

On remarque de façon cohérente, qu'en cas de critique sur le choix du comparateur, les niveaux d'ASMR sont plus faibles. En effet, en présence de critiques, l'ASMR octroyée était en majorité une ASMR V (54 %) et les SMRi représentaient presque 20 %. En l'absence de critiques, l'ASMR majoritairement octroyée était une ASMR IV (39 %) suivi de 31 % d'ASMR V alors que les SMRi ne représentaient plus que 13 % des cas derrière les ASMR modérées (III) 16 %.

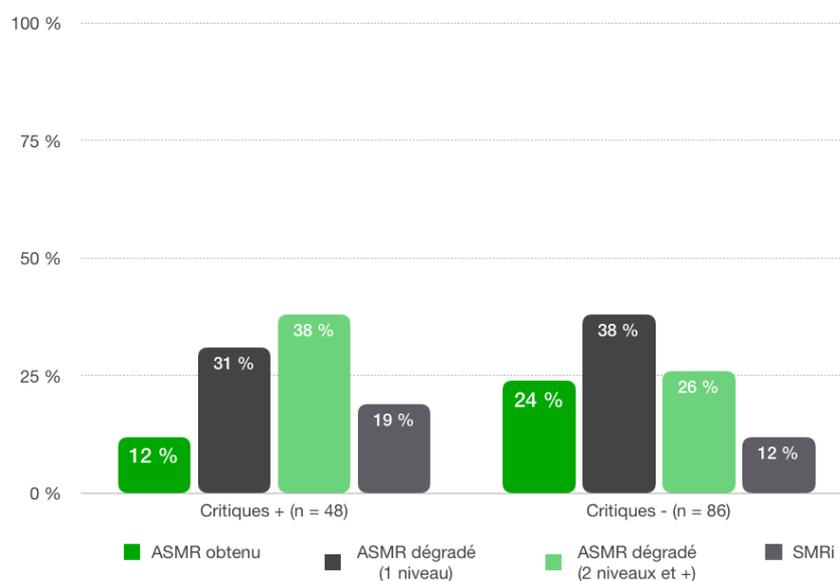


Figure 38 : Obtention ou dégradation des ASMR revendiquées en fonction des critiques de la CT sur le choix du comparateur

A l'identique, en cas de critiques sur le choix du comparateur, l'ASMR était plus souvent dégradée de 2 niveaux ou plus ou un SMRi a été octroyé (57 %). A l'inverse, en l'absence de critiques, la Commission octroie plus souvent l'ASMR revendiquée ou la dégrade d'1 niveau (62 % des cas).

III.7. Impact de l'identification des CCP sur l'inscription sur la liste en sus

Le second objectif de cette thèse était de mettre en évidence les conséquences potentielles de l'identification des CCP sur le financement des médicaments évalués et notamment sur l'inscription sur la liste en sus. En effet, l'accès à la liste en sus, qui par essence concerne les médicaments onéreux, dépend également de la notation de la CT ainsi que de l'inscription de comparateurs pertinents en sus ou l'absence de tels comparateurs pour les ASMR IV et V (cf. Partie 1, Chapitre III.3.3).

L'étude menée dans le service a donc souhaité déterminer le nombre d'indications inscrites en sus des prestations d'hospitalisation et la proportion d'entre elles ayant accès à cette liste grâce aux comparateurs.

Dans un premier temps, l'éligibilité de la molécule sur la liste en sus a été analysé en considérant uniquement les critères évalués par la CT soit le SMR, l'ISP, l'ASMR et les comparateurs pertinents.

La présence d'un CCP sur la liste en sus a donc été analysée. Sur les 110 indications pour lesquelles la CT a identifié au moins 1 CCP, 63 (57 %) ne comportait pas de CCP inscrit sur la liste en sus au moment de l'évaluation.

Compte tenu des critères évalués par la CT précédemment cités, 50 indications étaient éligibles à l'inscription sur la liste en sus. Parmi celles-ci, 20 (40 %) avaient une SMR important et une ASMR de niveau I à III, 29 (58 %) avaient une ASMR IV ou V avec un CCP en sus et 1 seule (2 %) avait obtenu une ASMR IV, un ISP et la CT n'avait pas identifié de CCP (HERCEPTIN CT-15036). Les comparateurs cliniquement pertinents permettaient donc à ce stade de rendre le médicament évalué éligible à la liste en sus dans 60 % des cas (n = 30).

Au total, au 27/02/2018, 30 indications étaient inscrites en sus parmi les 50 indications initialement éligibles sur les critères de la CT soit 60 %. A noter que 3 indications éligibles qui ont été évaluées par la CT fin 2017 ne sont pas inscrites en sus à ce jour mais leurs avis d'inscription et de prix n'étaient pas encore paru. Enfin, parmi les 30 indications inscrites en sus, 18 (60 %) le sont grâce aux comparateurs (dont 1 grâce à l'absence de CCP). Il en résulte que dans 12 indications les comparateurs rendaient éligibles la molécule à l'inscription en sus mais celle-ci ne l'a pas été.

A noter enfin que 6 indications réévaluées en 2016 à la demande conjointe de la DGS/DGOS/DSS semblent ne pas être éligibles en sus et n'ont pourtant pas été radiés au 27/07/2018 (HERCEPTIN CT-14877 et CT-15035, BUSILVEX CT-15040, AVASTIN CT-15037 et CT-14663 et VELCADE CT-14872).

III.8. Conséquences du choix des comparateurs sur la fixation du prix

Le dernier objectif de cette étude était d'étudier l'impact des divergences entre les CCP identifiés par la Commission et les comparateurs soumis dans les études sur la fixation du prix des médicaments évalués.

Considérant la politique discrétionnaire menée par le CEPS pour la fixation du prix des médicaments et la nécessité de respecter le secret industriel, les modalités de fixation des prix des médicaments en France sont difficilement appréciables en totalité. En effet, seuls les prix faciaux, c'est à dire les prix publics HT et TTC sont publiés et disponibles au Journal Officiel. De plus, les modalités de fixation des prix publics des médicaments avec une ASMR I à III font appel aux prix pratiqués dans les principaux pays européens et n'utilisent pas le prix des comparateurs. Enfin, dans de nombreux cas, plusieurs comparateurs existent dont l'hétérogénéité des posologies et des durées de traitements aurait nécessité le calcul d'un coût commun comparable (e.g. coût de traitement journalier, coût d'une année de traitement, coût d'une cure...), Pour des raisons de faisabilité, l'étude menée sur les prix n'a donc pas comparé le prix public de tous les comparateurs pertinents identifiés par la CT avec celui du

médicament évalué. Néanmoins il a été décidé de mener une analyse en collaboration avec le SEESP de la HAS. L'objectif était de répertorier le prix revendiqué par les industriels du médicament évalué selon l'hypothèse que le prix public revendiqué lors de la négociation avec le CEPS est proche de celui indiqué dans les avis d'efficience quand ils existent. Dans un deuxième temps, il s'agissait de comparer ce prix « revendiqué » au prix obtenu paru au JO. Afin de garantir le secret industriel et de lisser l'incertitude introduite par l'hypothèse suscitée, les résultats sont présentés en pourcentage de réduction moyen du prix en fonction des ASMR obtenues et de la présence ou non d'ECR notamment *versus* des comparateurs pertinents. Une analyse en fonction de la dégradation ou non de l'ASMR par rapport à ce qui avait été revendiqué n'avait ici pas de sens puisque le CEPS ne se base que sur la note d'ASMR octroyée par la CT.

Parmi les 135 indications incluses dans l'analyse, seules 33 (24 %) concernaient une indication évaluée dans un avis d'efficience en parallèle. Les indications avec un SMR insuffisant ont été supprimées ainsi que les notes d'ASMR les plus faibles en cas d'indications multiples identifiées par la CT. Au total, 27 avis d'efficience ont été répertoriés et analysés dont 9 (33 %) comportaient une réserve méthodologique sur le choix (ou le non choix) des comparateurs (4 mineures, 1 importante et 4 majeures). Parmi ces 27 indications, 9 médicaments n'ont pas été pris en compte en l'absence de prix publié (dont 3 pour cause d'inscription aux collectivités seule sans inscription en sus et 6 dont les négociations n'avaient vraisemblablement pas abouti à la publication d'un prix).

Au total, l'analyse des prix a permis de mettre en évidence une réduction moyenne de 13,5 % du prix public revendiqué des 18 médicaments retenus.

Parmi ces 18 médicaments, 9 ont obtenu une ASMR III, 7 une ASMR IV et 3 une ASMR V. Le [Tableau 10](#) présente la diminution moyenne du prix public en fonction des ASMR obtenues.

Niveau d'ASMR obtenu	Réduction moyenne du prix public (%)
ASMR III (n = 9)	- 11,5
ASMR IV (n = 7)	- 17
ASMR V (n = 2)	- 12,5

Tableau 10 : Pourcentage de réduction moyen du prix public revendiqué en fonction de l'ASMR obtenue

Le pourcentage moyen de réduction entre le prix public revendiqué et le prix public obtenu ne semble pas différer selon le niveau d'ASMR. De la même façon, le pourcentage de réduction moyen du prix a été calculé en fonction de la réalisation d'un ECR et de la pertinence du comparateur utilisé. Au total, 15 des 18 indications analysées sont appuyées par un ECR contre un comparateur considéré comme

pertinent. La diminution moyenne du prix public pour ces médicaments a été de 14 % alors qu'elle était de 12% pour les 3 indications qui ne comportaient pas d'ECR ou un ECR *versus* un comparateur non pertinent.

Le faible effectif de cette analyse ne permet pas d'évaluer l'impact du choix des comparateurs sur la fixation du prix des médicaments évalués.

IV. CONCLUSION

Parmi les 104 avis de la CT retenus dans l'analyse correspondant à 135 indications, les 2/3 étaient des médicaments en oncologie solide et 1/3 concernait l'onco-hématologie. Une majorité de ces avis (66 %) correspondait à une demande d'inscription sur les listes des médicaments remboursables ou pris en charge par les collectivités (primo-inscription ou extension d'indication).

De façon cohérente avec cette aire thérapeutique pour laquelle il existe souvent un besoin médical mal ou non couvert, 30 % des médicaments évalués avaient préalablement obtenu une ATU, 25% des indications concernaient un médicament désigné « orphelin » et 20 % n'avaient pas de CCP selon l'appréciation de la Commission. Cette absence de CCP ne se superposait pourtant pas avec les « indications orphelines » (*i.e.* qui concernaient un médicament orphelin) évaluées par la CT. En effet, la CT a identifié un ou des CCP dans plus de 2/3 de ces indications orphelines. Ceci traduit des exigences différentes en termes d'alternatives appropriées et de comparateurs cliniquement pertinents et reflète une définition plus large de la part de la Commission. Les CCP intègrent par exemple des médicaments n'ayant pas l'AMM (ATU, recommandations, usage établi...) ou des produits de santé non médicamenteux (greffe, radiothérapie...) dans environ 20 % des indications alors qu'ils ne sont pas réglementairement régis. La Commission peut également octroyer le statut de CCP à des médicaments ayant une visée thérapeutique différente (traitement substitutif, palliatif, symptomatique), par définition non appropriés au sens du statut orphelin.

L'étude a également montré que la CT identifie de façon inconstante des comparateurs qui ont l'AMM dans l'indication cible sans pour autant leur octroyer le statut de comparateur cliniquement pertinent car elle ne considère pas comme crucial d'avoir des données comparatives contre ceux-ci. Les raisons principalement évoquées sont des indications non superposables, une place dans la stratégie thérapeutique différente, des utilisations considérées comme obsolètes voire même un défaut d'AMM sans preuve de leur usage.

Concernant les études soumises à l'appui des demandes de prise en charge et les comparateurs utilisés dans ces études, il a été mis en évidence que plus de 2/3 des indications analysées (71 %) ont été appuyées par un essai clinique contrôlé randomisé (ECR). Pour 50% d'entre eux, il s'agissait

d'essais face-face contre un ou des comparateurs actifs et 20 % ont été menés contre un placebo, de façon cohérente avec l'absence fréquente d'alternatives dans le domaine étudié. Il est important de noter que dans les 30 % restants il s'agissait d'essais en *add-on*, par définition menés contre placebo mais dont la Commission pouvait considérer le traitement de base comme cliniquement pertinent s'il s'agissait de la prise en charge validée du moment. Des données « supportives », principalement à visées non comparatives, ont été fournis dans 50 % des indications, cependant ces données venaient réellement en support d'ECR dans seulement 22 % des indications. Au total, 7 % des indications n'étaient supportées par aucune donnée. Enfin, de façon satisfaisante, l'étude a montré que parmi les indications soutenues par un ECR, celui-ci était mené *versus* un comparateur considéré comme pertinent (c'est à dire un CCP identifié par la Commission soit un comparateur ou un placebo en l'absence de CCP identifiés) dans 76 % des cas. Parmi les 24 % d'indications soutenues par un ECR *versus* un comparateur non pertinent (c'est à dire un comparateur non CCP, ou un placebo, alors que la Commission a identifié des CCP), aucune raison n'était avancée dans le dossier pour la moitié d'entre elles. L'autre moitié était composée de développements concomitants ou de comparateurs obsolètes c'est à dire n'étant plus considérés comme CCP à la date de l'évaluation.

Concernant les conséquences du choix (et donc de la pertinence) des comparateurs utilisés dans les ECR sur l'appréciation de la CT, il semble que les ECR menés contre un comparateur pertinent soient plus à même de conduire à un SMR suffisant. *A contrario* l'absence d'ECR a plus souvent conduit la Commission à octroyer un SMR insuffisant. La même relation semble apparaître concernant les niveaux d'ASMR. La réalisation d'ECR, qui plus est d'ECR *versus* un comparateur pertinent, semble en effet permettre l'obtention de niveaux d'ASMR plus élevés. Cependant il n'a pas été mis en évidence une relation claire entre la réalisation d'ECR et l'obtention de l'ASMR revendiquée ou sa dégradation. Seules les ASMR III revendiquées semblent plus souvent obtenues en cas d'ECR *versus* comparateur pertinent alors que l'absence de tels essais entraîne plus souvent une dégradation de l'ASMR. Parallèlement à cela, il a été montré que des critiques de la CT sur le choix du comparateur sont plus souvent émises en cas d'ASMR V ou de SMR insuffisant alors que les avis ne comportant pas de critique concernent plus souvent les ASMR III et IV. Ces critiques sont principalement émises dans le chapitre « Résumé et discussion » de l'avis et ont pour principales motivations l'absence d'études comparatives ou l'utilisation d'un comparateur non pertinent. La demande d'étude post-inscription par la Commission était trop rare pour être analysée.

Bien que cela ne soit pas lié à la pertinence du comparateur utilisé dans les essais, l'étude a montré que l'identification des comparateurs dans un avis de la CT a un impact non négligeable sur le financement des molécules étudiées et notamment sur leur inscription sur la liste en sus. En effet, les

comparateurs identifiés (ou non) ont permis aux médicaments d'être éligibles à la liste en sus (selon les seuls critères d'entrée évalués par la CT) dans 60 % des cas. De la même façon, parmi les médicaments inscrits en sus à la date de l'analyse, 60 % l'ont été grâce aux CCP.

L'impact de la pertinence des comparateurs utilisés dans les études soumises à l'appui des demandes d'inscription au remboursement a enfin été étudié sur le prix public octroyé. Le prix public publié au Journal Officiel a été comparé quand cela été possible au prix mentionné dans les avis d'efficacités (en faisant l'hypothèse qu'il s'agissait du prix public revendiqué lors des négociations avec le CEPS). Cette analyse a porté sur 18 médicaments et a montré une diminution moyenne de 13,5 % entre l'hypothèse du prix public revendiqué et le prix public obtenu. Le faible effectif de cette analyse n'a pas permis d'évaluer l'impact du choix des comparateurs sur le prix.

En conclusion, il semble que l'utilisation de comparateurs non pertinents dans les études ait un impact négatif sur les conclusions de la CT en termes de critiques émises par la CT, de SMR octroyé mais également, et surtout, en termes d'ASMR. Aucune conséquence directe n'a été démontrée sur le prix public des médicaments évalués. Ces hypothèses nécessitent cependant d'être validées par des études plus robustes. Cette étude observationnelle comporte plusieurs limites. La principale est sans doute que les autres déterminants de l'appréciation de la CT (quantité d'effet, impact sur la santé publique, gravité de la maladie, visée thérapeutique, place dans la stratégie...) n'ont pas été relevés lors de l'extraction des données et donc pas mis en regard des résultats. Ceci ne permet donc pas de conclure à la relation entre les niveaux de SMR et/ou d'ASMR et le choix des comparateurs, une dégradation du SMR et/ou de l'ASMR pouvant être également motivée par des données négatives ou une quantité d'effet faible. Il s'agit néanmoins d'hypothèses solides qui pourraient être étayées lors d'une étude démonstrative menée sur un plus grand effectif ou sur plusieurs aires thérapeutiques en intégrant l'ensemble des critères discriminants pour l'appréciation de la CT. Il pourrait également être intéressant d'analyser l'impact du choix des comparateurs sur le prix des médicaments évalués en intégrant les prix publiés dans les principaux pays européens, le prix public des CCP ainsi que les autres déterminants du prix énoncés par la loi, notamment la population cible, et les résultats des évaluations médico-économiques.

DISCUSSION

« Considérant que les dépenses de médicaments sont pour l'essentiel financées par la collectivité sur des ressources par nature limitées [...] il y a donc lieu d'organiser, conformément à la loi et aux orientations ministérielles, dans des conditions à la fois équitables et transparentes, et dans le respect de la propriété intellectuelle, des marques, de la protection des données d'enregistrement et de la confidentialité des affaires, une régulation proportionnée à l'apport du médicament ». Telle est l'une des considérations évoquée en préambule du dernier accord-cadre conclu entre le LEEM et le CEPS. En termes de santé, les pouvoirs publics sont donc face au triple objectif, de permettre au plus grand nombre d'accéder aux médicaments grâce à des prix et des remboursements adaptés, de soutenir la filière industrielle et de respecter l'équilibre des finances publiques. Par ailleurs, les médicaments sont pour la plupart développés par des firmes pharmaceutiques privées à but lucratif pour lesquelles la recherche, le développement, et la commercialisation doivent être les plus rentables possible. Cependant, bien que la question éthique et légitime des motivations prépondérantes des firmes pharmaceutique se pose régulièrement, en l'absence de développements pharmaceutiques publics, l'objectif de rentabilité (qui, rappelons-le, est accompagné de risques financiers élevés) est understandable. Il s'agira alors pour le régulateur de payer le prix juste afin de limiter au maximum les dépenses.

La régulation proportionnée à l'apport du médicament fait référence aux méthodes d'évaluation et d'appréciation utilisées pour quantifier et tarifer justement sa valeur. Elle représente l'outil principal de maîtrise des dépenses pharmaceutiques dans un environnement économique aux ressources limitées. Quelles que soient les incitations des industriels à développer des médicaments et les motivations des gouvernements à ne pas le faire, le principe du *value-based pricing* pour la tarification des médicaments semble nécessaire pour encourager l'investissement, l'innovation et le maintien d'un niveau de santé acceptable des populations. La *value for money* de ces médicaments est, quant à elle, déterminée grâce à l'évaluation des technologies de santé. En France, l'évaluation médico-technique menée par la CT est l'outil principal du gouvernement dans son objectif de régulation des dépenses. Cette évaluation est basée sur l'*evidence-based medicine*, une méthodologie fondée sur les preuves, considérée comme le fondement de l'évaluation et de la décision en santé (*evidence-based policy*). Un des prérequis élémentaires de l'EBM pour un niveau de preuve élevé est le principe de comparaison. Les essais contrôlés randomisés (si possible en double *insu*) permettent l'estimation la moins biaisée et la plus robuste de la relation causale. La qualité de la démonstration, autrement dit la pertinence clinique de l'efficacité relative d'un médicament par rapport aux alternatives, tient donc principalement au choix du comparateur utilisé dans les études cliniques. Dans ce sens, pour que les décisions puissent se faire de manière juste et objective à la fois pour la collectivité et pour les firmes pharmaceutiques, l'apport d'un médicament dans une stratégie thérapeutique et la *willingness to pay* du régulateur ne devraient pouvoir s'évaluer que dans le cadre d'ECR par rapport à des comparateurs cliniquement pertinents

identifiés par la CT. La Commission définit les CCP dans sa doctrine comme les traitements de référence utilisés en pratique clinique courante au même niveau de la stratégie thérapeutique et destinés aux mêmes patients que le médicament à évaluer. Il s'agit d'une définition large, parfois critiquée, qui englobe des médicaments sans AMM, des thérapeutiques non médicamenteuses ou encore des médicaments qui n'ont pas la même visée thérapeutique pourvu qu'ils soient utilisés au même stade de la prise en charge actuelle et que le nouveau médicament tende à les remplacer.

L'étude observationnelle menée dans le service n'avait pas pour objectifs de répondre à l'ensemble des problématiques rencontrées par les industriels sur le choix des comparateurs. Ces difficultés sont en effet bien identifiées et les recommandations sans ambiguïtés concernant les comparaisons à mener en fonction du contexte et des objectifs visés. Il semble également que les firmes pharmaceutiques aient les moyens financiers et intellectuels pour répondre à la majorité de ces problèmes. Cependant, comme le précisait la table ronde de Giens n°XXV⁹³ « *le comparateur permettant de répondre à toutes les questions simultanément n'existe pas* » et cela va de toute évidence à l'encontre de la précocité des développements et de la maximisation de la rentabilité.

L'étude a cependant permis de faire un état des lieux de l'utilisation des comparateurs dans l'évaluation des médicaments. Elle a principalement montré, de façon satisfaisante, que les données fournies à l'appui des demandes de remboursement ont été considérées comme pertinentes (ECR *versus* comparateur pertinent) dans une majorité des dossiers analysés. Cependant, il existe encore de nombreux cas où la pertinence des données, notamment pour le choix du comparateur, est remise en cause par la CT. Cela a un impact négatif sur l'évaluation de la CT en termes de critiques émises et de notation (SMR/ASMR). Le niveau d'ASMR étant le principal déterminant du niveau de prix, le choix des comparateurs devrait donc avoir des conséquences sur la fixation du prix.

En cancérologie, l'accès précoce aux médicaments est une priorité pour les gouvernements dans un objectif de santé publique afin que les patients bénéficient au plus vite des innovations. Il s'agit d'un objectif partagé par les industriels qui y voit également l'opportunité d'accélérer les développements pour augmenter le temps d'exploitation sous brevet. Il n'est plus rare de voir des demandes d'AMM et de remboursement appuyées par des études de preuve de concept de phase II. Dans l'étude menée dans le service, ¼ des indications en oncologie évaluées par la CT pendant les 3 dernières années n'étaient soutenues par aucune donnée clinique comparative.

Selon Patrick Errard, ancien Président du LEEM, « *le système d'évaluation comparatif est mort* »¹⁰⁷. Selon lui, le système actuel, créé pour répondre aux paradigmes de la cancérologie qui prévalaient il y a trente ans, ne correspond plus à la réalité des médicaments d'aujourd'hui, autorisés plus précocement dans leur cycle de développement. Et d'ajouter : « *Est-il raisonnable de continuer à se demander si une*

innovation qui arrive à un stade si précoce est supérieure ou non à un éventuel comparateur ? ». Certains exemples récents ont en effet démontré que des développements précoces sans données comparatives (immunothérapies, thérapies ciblées) pouvaient aboutir à une mise à disposition rapide et rentable. Rappelons également que, dans l'optique de fournir des preuves supplémentaires et de personnaliser la prise en charge clinique, de plus en plus de données observationnelles sont générées, avec notamment l'ouverture et le chaînage des bases de données en santé, la généralisation des études en vie réelle et des registres de malades.

Bernard Begaud et Dominique Polton dans leur rapport sur les études en vie réelle¹⁰⁸ notent que ce qui fait la force de l'ECR constitue aussi sa faiblesse. La rigueur de son schéma expérimental et sa forte validité interne rendent les résultats difficilement extrapolables à la population plus large et cliniquement plus hétérogène qui sera dans la pratique exposée au traitement. Cependant, bien qu'il s'agisse ici de la principale limite de l'EBM pour sa généralisation à la pratique clinique, le rapport précise que les études en vie réelle (et les données observationnelles) ne sont que des données supplémentaires qui peuvent confirmer (ou non) des résultats d'études randomisées contrôlées mais ne doivent pas se substituer à celles-ci. A ce jour, comme le prône la commission de la Transparence dans sa doctrine, les études randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout nouveau médicament. Les comparaisons indirectes ne devraient, quant à elles, pallier qu'à l'impossibilité de réaliser des études comparatives (notamment dans le cas précis de développements concomitants) ou devraient venir en sus pour affiner les conclusions. De plus, le rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments de D. Polton⁶³ et après lui les rapports d'information du Sénat concernant la politique du médicament¹⁰⁹ et l'accès précoce aux médicaments innovants en France¹¹⁰ ont affirmé la nécessité de réformer les critères d'évaluation des médicaments avec la VTR comme indicateur comparatif unique. L'évaluation comparative semble donc toujours être au centre des débats et des préoccupations.

Plusieurs questions restent néanmoins en suspens concernant l'utilisation des comparateurs pour l'évaluation des médicaments et leur tarification.

Parmi les principales, on peut tout d'abord se demander s'il est pertinent d'identifier les CCP au moment de l'évaluation quand toutes les données sont générées. Comme la table de Giens XXV le préconisait dès 2009⁹³, des échanges avec la HAS en fin de phase II concernant le choix des comparateurs permettraient de mieux anticiper les attentes et de ce fait améliorer les plans de développement de phase III. Ces choix sont parfois évoqués lors de rencontres précoces mais celles-ci sont peu nombreuses, parfois tardives et non liantes. Comme le faisait remarquer un rapport de l'IGAS¹¹¹, le choix du comparateur est laissé libre alors qu'il conditionne la qualité de l'évaluation. L'adoption d'une attitude prescriptive pourrait faciliter l'évaluation et la décision de prix.

Un autre point de discussion concerne la multiplicité des CCP identifiés. Il semble pourtant assez rare qu'une thérapeutique ne se distingue pas comme le standard de traitement dans une situation clinique identifiée mais la logique scientifique du comparateur « le plus cliniquement pertinent » ne va pas dans le sens d'une baisse des dépenses.

Dans le cadre de la tarification basée sur la valeur, le prix d'un médicament devrait être fixé proportionnellement à son efficacité relative par rapport à un (ou des) CCP. Ce n'est pas le cas pour les médicaments avec une ASMR I à III dont la base de négociation est le prix du médicament lui-même dans les autres pays européens. De plus, les médicaments apportant une ASMR de niveau IV (mineure) ne peuvent être gratifiés d'un prix plus élevé (même mineur). Le choix du CCP le moins cher comme base de tarification pourrait, quant à lui, être discuté.

La question de la tarification des médicaments soutenus par des études contre des comparateurs non pertinents et des médicaments n'ayant pas de CCP identifiés par la Commission reste entière.

Enfin, il est difficile de comprendre que les bases de tarification de deux médicaments ayant obtenu la même note d'ASMR, l'une dans la stratégie thérapeutique et l'autre *versus* un comparateur spécifié, ne soient pas différentes.

Quoi qu'il en soit, en l'absence de nouvelle méthodologie intégrative robuste et validée, l'ECR semble toujours être le seul outil valide pour légitimer les thérapeutiques. Pour illustrer cette discussion, rappelons une citation de Jean Cocteau « *Le critique compare toujours, l'incomparable lui échappe* ». Selon Joseph Emmerich, professeur de Cardiologie, conseiller technique à l'ANSM et membre suppléant pour la France au CHMP, « *l'incomparable dans le développement de nouveaux médicaments, c'est souvent la recherche fondamentale en amont* »⁸⁹. Mais ce qui risque réellement de ne plus être comparé ce sont sans doute les innovations pharmaceutiques de rupture dont le prix serait complètement déconnecté de leur valeur réelle et de la soutenabilité financière des payeurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Journal Officiel de la République Française. Article L5111-1 du Code de la Santé Publique
2. Journal officiel de l'Union européenne. Directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001
3. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). HTA glossary. Technologie de la santé (n.f.). Disponible sur : <http://htaglossary.net/technologie+de+la+santé+%28n.f.%29> (consulté le 31/05/2018)
4. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Produits pharmaceutiques. Disponible sur : http://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/fr/ (consulté le 31/05/2018)
5. Le Pen C. Cours d'économie du système de santé. Université Paris-Dauphine. Master Économie et Gestion de la Santé (EGS) parcours Évaluation Médico-Économique et Accès au Marché (EMAM). Année 2017/2018
6. Vie Publique. La politique du médicament - chronologie. Disponible sur : http://www.vie-publique.fr/politiques-publiques/politique-medicament/chronologie/#sommaire_1 (consulté le 31/05/2018)
7. Caulin C. Historique de l'évaluation des médicaments en vue d'une autorisation de mise sur le marché. J Fr Ophthalmol. 2008 ; 31(1) : 71-74
8. Coudurier P. Assurance-maladie et médicaments : modalités de l'admission au remboursement des spécialités pharmaceutiques. Revue des travaux de l'Académie des Sciences Morales et Politiques. 1977 ; 130(1) : 1-22
9. Jonsson E *et al.* Management of health technologies: an international view. BMJ. 1999 ; 319 : 1293-1295.
10. Les entreprises du médicament (LEEM). La recherche et le développement. Disponible sur : <https://www.leem.org/recherche-et-developpement> (consulté le 15/07/2018)
11. Januel C. pour la Direction de la prospective et du dialogue public du Grand Lyon. La recherche clinique. Mai 2013. Disponible sur <https://www.millenaire3.com/content/download/1209/15909> (consulté le 31/05/2018)
12. LEEM. Le brevet et la marque, deux précieux sésames. Disponible sur : <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames> (consulté le 20/07/2018)
13. LEEM. La recherche préclinique ou la première évaluation. 21/06/2016. Disponible sur : <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation> (consulté le 31/05/2018)
14. LEEM. Les études cliniques en 20 questions. Disponible sur <https://www.leem.org/sites/default/files/EtUDES%20CLINIQUES%20questionsmai200%5B1%5D.pdf> (consulté le 31.05.2018)
15. OMS. Accès aux marchés pour les marchandises. Disponible sur : https://www.wto.org/french/tratop_f/markacc_f/markacc_f.htm (consulté le 01/06/2018)
16. Toumi M *et al.* Médicaments innovants et contrats d'accès au marché. Annales Pharmaceutiques Française. 2013 ; 71(5) : 302-325
17. Journal officiel des Communautés européennes. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
18. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain. Avis aux demandeurs. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf (consulté le 07/06/2018)
19. Journal officiel de l'Union Européenne. Règlement (CE) N° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments
20. Journal Officiel de la République Française. Article L5132-1 du Code de la Santé Publique
21. Journal Officiel de la République Française. Article L5126-4 du Code de la Santé Publique
22. ANSM. Autorisations Temporaires d'utilisations (ATU). Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) (consulté le 26/07/2018)
23. Journal Officiel de la République Française. Article L5121-12 du Code de la Santé Publique
24. Journal Officiel de la République Française. Article R5121-70 du Code de la Santé Publique
25. Journal Officiel de la République Française. Article R5121-76-1 du Code de la Santé Publique

26. Journal Officiel de la République Française. Article L1110-1 du Code de la Santé Publique créé par la loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative au droit des malades et à la qualité du système de santé
27. Girer M. Le droit à la protection de la santé dans l'alinéa 11 du Préambule de 1946 : les impacts en termes de solidarité. *Médecine & Droit*. 2016 ; 2016(141) : 147-153
28. Journal Officiel de l'Union Européenne. Article 168 du Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne (version consolidée du 9 mai 2008)
29. Journal Officiel des Communautés Européennes. Directive du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance maladie
30. Journal Officiel de la République Française. Article L162-17 du Code de la Sécurité Sociale
31. Journal Officiel de la République Française. Article L5123-2 du Code de la Santé Publique
32. Journal Officiel de la République Française. Article R163-8 du Code de la Sécurité Sociale
33. Journal Officiel de la République Française. Article L162-22-7 du Code de la Sécurité Sociale
34. Journal Officiel de la République Française. Loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie
35. HAS. Organisation de la HAS. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412227/fr/organisation-de-la-has (consulté le 25/05/2018)
36. HAS. Missions de la HAS. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has (consulté le 25/05/2018)
37. HAS. Rapport d'activité 2017. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/has_rapport_activite_2017.pdf (consulté le 14/07/2018)
38. HAS. Rapport d'analyse prospectif 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_analyse_prospective_2018.pdf (consulté le 24/07/2018)
39. Henshall C. *et al.* Priority setting for health technology assessment: theoretical considerations and practical approaches. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 1997 ; 13(2) : 144–185
40. CEDIT/APHP. Barna A. Évaluation des Technologies de Santé en milieu hospitalier : « *Hospital-Based HTA* ». Juin 2013. Disponible sur : <http://cedit.aphp.fr/hospital-based-hta-levaluation-de-technologies-de-sante-a-lhopital/> (consulté le 25/05/2018)
41. OMS. Évaluation des technologies de la santé : dispositifs médicaux. Série technique de l'OMS sur les dispositifs médicaux. 2012. Disponible sur : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44823/9789242501360_fre.pdf;jsessionid=37F55DFC4D5A839D338150CAC37FA18A?sequence=1 (consulté le 25/05/2018)
42. Journal Officiel de la République Française. Décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif au remboursement des médicaments aux assurés sociaux
43. Coudurier P. Assurance-maladie et médicaments : modalités de l'admission au remboursement des spécialités pharmaceutiques. *Revue des travaux de l'Académie de Sciences Morales et Politiques*. 1977 ; 130(1) : 1-22
44. Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 12 décembre 1980 portant nomination des membres de la commission de la Transparence
45. Journal Officiel de la République Française. Décret n°80-786 du 3 octobre 1980 modifiant le décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux
46. Journal Officiel de la République Française. Décret n°99-915 du 27 octobre 1999 relatif aux médicaments remboursables
47. Journal Officiel de la République Française. Articles R.163-15 du Code de la Sécurité Sociale
48. HAS. Règlement intérieur de la commission de la Transparence. Version du 22/11/2017. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf (consulté le 17/07/2018)
49. HAS. Doctrine de la commission de la Transparence. Principes de l'évaluation médicale des médicaments en vue de leur remboursement. Septembre 2018. (Document interne en cours d'élaboration). Disponible prochainement sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
50. Journal Officiel de la République Française. Décret n°2004-1398 du 23 décembre 2004 modifiant l'article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale

51. Journal Officiel de la République Française. Article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale
52. Journal Officiel de la République Française. Article R163-9 du Code de la Sécurité Sociale
53. Journal Officiel de la République Française. Décret n°2018-444 du 4 juin 2018 relatif à certaines commissions spécialisées de la Haute Autorité de santé
54. Le Pen C, Levy P. L'évaluation médico-économique. Concepts et méthodes. 2018. Disponible sur : http://www.ces-asso.org/sites/default/files/evaluation_medico-economique_levy_et_le_pen.pdf (consulté le 19/07/2018)
55. Journal Officiel de la République Française. Loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 de financement de la sécurité sociale pour 2008
56. Journal Officiel de la République Française. Loi n° 2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012.
57. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé
58. Journal Officiel de la République Française. Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de Santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III
59. HAS. Rapport d'activité 2017 de la Commission Évaluation Économique et Santé Publique. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_ceesp_2017.pdf (consulté le 20/07/2017)
60. HAS. Guide méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS. Novembre 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf (consulté le 26/07/2018)
61. Ministère des solidarités et de la santé. Accord cadre du 31/12/2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM). Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_11_janvier_2016.compressed.pdf (consulté le 26/07/2018)
62. Dahan M. Rapport IGAS. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie. Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS. Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale. 2013. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2013-099R2_Rapport_ITR.pdf (consulté le 13/08/2017)
63. Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf (consulté le 13/08/2017)
64. Sécurité Sociale. Glossaire. Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladies. Disponible sur <http://www.securite-sociale.fr/-Glossaire-?lettre=U> (consulté le 26/07/2018)
65. Journal Officiel de la République Française. Article L162-1-7 du Code de la Sécurité Sociale
66. Journal Officiel de la République Française. Article R.163-5-1-2 du Code de la Sécurité Sociale
67. Journal Officiel de la République Française. Décret n°97-1275 du 29 décembre 1997 relatif à la composition et au fonctionnement du Comité économique du médicament
68. Journal Officiel de la République Française. Article D162-2-1 du Code de la Sécurité Sociale
69. Ministère des solidarités et de la santé. Règlement intérieur du CEPS. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/reglement-interieur-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps> (consulté le 26/07/2018)
70. Journal Officiel de la République Française. Article L162-17-3 du Code de la Sécurité Sociale
71. Journal officiel de la République Française. Article L162-17-4 du Code de la Sécurité Sociale
72. Journal Officiel de la République Française. Article L162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale
73. Ministère des solidarités et de la santé. Lettre d'orientation des ministres. 17 aout 2016. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf (consulté le 26/07/2018)
74. Journal Officiel de la République Française. Article L162-17-2 du Code de la Sécurité Sociale.
75. Journal Officiel de la République Française. Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L162-22-7 du code de la sécurité sociale

76. Claude B. Introduction à la médecine expérimentale. 1865. Disponible sur : https://www.irphe.fr/~clanet/otherpaperfile/articles/Bernard/bernard_introduction_etude_medecine_experimentale.pdf (consulté le 25/07/2018)
77. Guyatt G *et al.* Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992 ; 268(17) : 2420-2425
78. Bouvenot G, Vray. M. Essais cliniques : Théorie, pratique et critique. Médecines Sciences Publications. 4^{ème} édition. 10-13
79. EMEA. Note for guidance on choice of control group in clinical trials (CPMP/ICH/364/96). Janvier 2001. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf (consulté le 03/08/2017)
80. Vray M. et les participants de la table ronde n°1 de Giens XIX. Méthodologie des essais cliniques de petits effectifs. Thérapie. 2004 ; 59(3) : 273-279
81. Thèse. Marine Guichard. Place des comparaisons indirectes dans l'évaluation des médicaments en vue de leur accès au remboursement en France. Sciences pharmaceutiques. 2015. <dumas01206476>
82. HAS. Rapport de synthèse. Les comparaisons indirectes : méthodes et validité. Juillet 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/rapport_de_synthese_-_comparaisons_indirectes_methodes_et_validite_-_juillet_2009.pdf (consulté le 23/07/2018)
83. Journal Officiel des Communautés Européennes. Directive 65/65/EEC du conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques
84. Journal Officiel des Communautés Européennes. Règlement (CEE) n° 2309/93 du Conseil, du 22 juillet 1993, établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments
85. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013 ; 310(20) : 2191-2194
86. Journal Officiel de la République Française. Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
87. Revue Prescrire. Politique du médicament. Une loi de "sécurité du médicament" trop faible. 2012. Disponible sur : http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/RevuePrescrire342_LaLoiDuMedicament.pdf (consulté le 15/08/2018)
88. Journal Officiel de la République Française. Article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale
89. Bulletin de l'Association des Pharmaciens de l'Industrie et du Club de la Communication Santé. Le comparateur pertinent et les attentes des régulateurs dans les essais cliniques. Décembre 2012. Disponible sur : http://www.apiccs.com/media/documents/25/api_comparateurs_pertinents_4_décembre_2012.pdf (consulté le 03/08/2018)
90. EMEA. EMEA/CPMP position statement on the use of placebo in clinical trials with regard to the revised declaration of Helsinki (EMA/17424/01). Juin 2001. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017646.pdf (consulté le 03/08/2018)
91. EMEA. EU Standard of Medicinal Product Registration: Clinical Evaluation of Risk/Benefit – The role of Comparator Studies (EMA/119319/04). Octobre 2004. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Position_statement/2009/12/WC500017660.pdf (consulté le 03/08/2018)
92. EMA. Draft reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available. (EMA/759784/2010). Novembre 2011. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001222.jsp&mid (consulté le 03/08/2018)
93. Berdai D et les participants à la table ronde n°1 de Giens XXV. Les comparateurs (médicamenteux et non médicamenteux) pour l'autorisation de mise sur le marché, pour la santé publique, pour les payeurs et au niveau européen. Thérapie. 2010 ; 65(4) : 323-328
94. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5). 22 Septembre 2017. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf (consulté le 20/08/2018)
95. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Octobre 2011. Disponible sur : https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf (consulté le 20/07/2018)

96. Neyt M *et al.* The importance of the comparator in Economic Evaluations. Working on the efficiency frontier. *Pharmacoeconomics* 2011 ; 29(11) : 913-916
97. EUnetHTA Guideline. Comparators & comparisons: criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Adapted version (2015). Disponible sur : <https://www.eunetha.eu/comparators-comparisons-criteria-for-the-choice-of-the-most-appropriate-comparators-amended-ja1-guideline-2015/> (consulté le 01/08/2018)
98. EUnetHTA JA WP5: Relative Effectiveness Assessment (REA) of Pharmaceuticals. Background Review. July 2011 (version 5B). Disponible sur : <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Final-version-of-Background-Review-on-Relative-Effectiveness-Assessmentappendix.pdf> (consulté le 01/08/2018)
99. Naylor C.D. Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet*. 1995 ; 345(8953) : 840-842
100. Sackett DL *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996 ;312 :71-72
101. Every-Palmer S *et al.* J "How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication" *J Eval Clin Pract*. 2014 ; 10 : 12147-12154
102. Johan CF *et al.* Choice of Comparator in Active Control Trials of New Drugs. *Ann Pharmacother*. 2008 ; 42 : 1605-1612.
103. Khoury C, Duque R, Freiberg M. Trial design and Market access implications: outcomes from comparator choice. *Value In Health*. 2015. A723. PRM233
104. Midy F. *et al.* Avis d'efficience relatifs aux produits de santé à la Haute Autorité de santé : bilan et perspectives, *Santé Publique*. 2015 ; 5(27) : 691-700
105. Ameli. Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM-IT). Disponible sur : http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI (consulté le 13/09/2018)
106. Ministère des solidarités et de la santé. Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus. Disponible sur : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la> (consulté le 13/09/2018)
107. Pharmaceutiques. Actualité publiée sur le site. Décembre 2017. Patrick Errard : « La système d'évaluation comparatif est mort ». Disponible sur : http://www.pharmaceutiques.com/archive/une/art_1644.html (consulté le 13/09/2018)
108. Begaud B. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé. L'exemple du médicament. Mai 2017. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf (consulté le 13/09/2018)
109. Sénat. Rapport d'information n°739 fait au nom de la commission des affaires sociales (1) sur la politique du médicament, par MM. Gilbert BARBIER et Yves DAUDIGNY, Sénateurs. Juin 2016. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7391.pdf> (consulté le 13/09/2018)
110. Sénat. Rapport d'information n°569 fait au nom de la commission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale (1) de la commission des affaires sociales (2) sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé par M. Yves Daudigny, Mme Catherine Deroche et Véronique Guillotin, Sénateurs. Juin 2018. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf> (consulté le 13/09/2018)
111. Jeantet M. Rapport IGAS. Evaluation médico-économique en santé. Décembre 2014. Disponible sur : http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2014-066R - Rapport_DEF.pdf (consulté le 13/09/2018)

ANNEXES

Annexe 1 : Processus d'évaluation des médicaments à la CT (source : HAS - La CT - Novembre 2015)

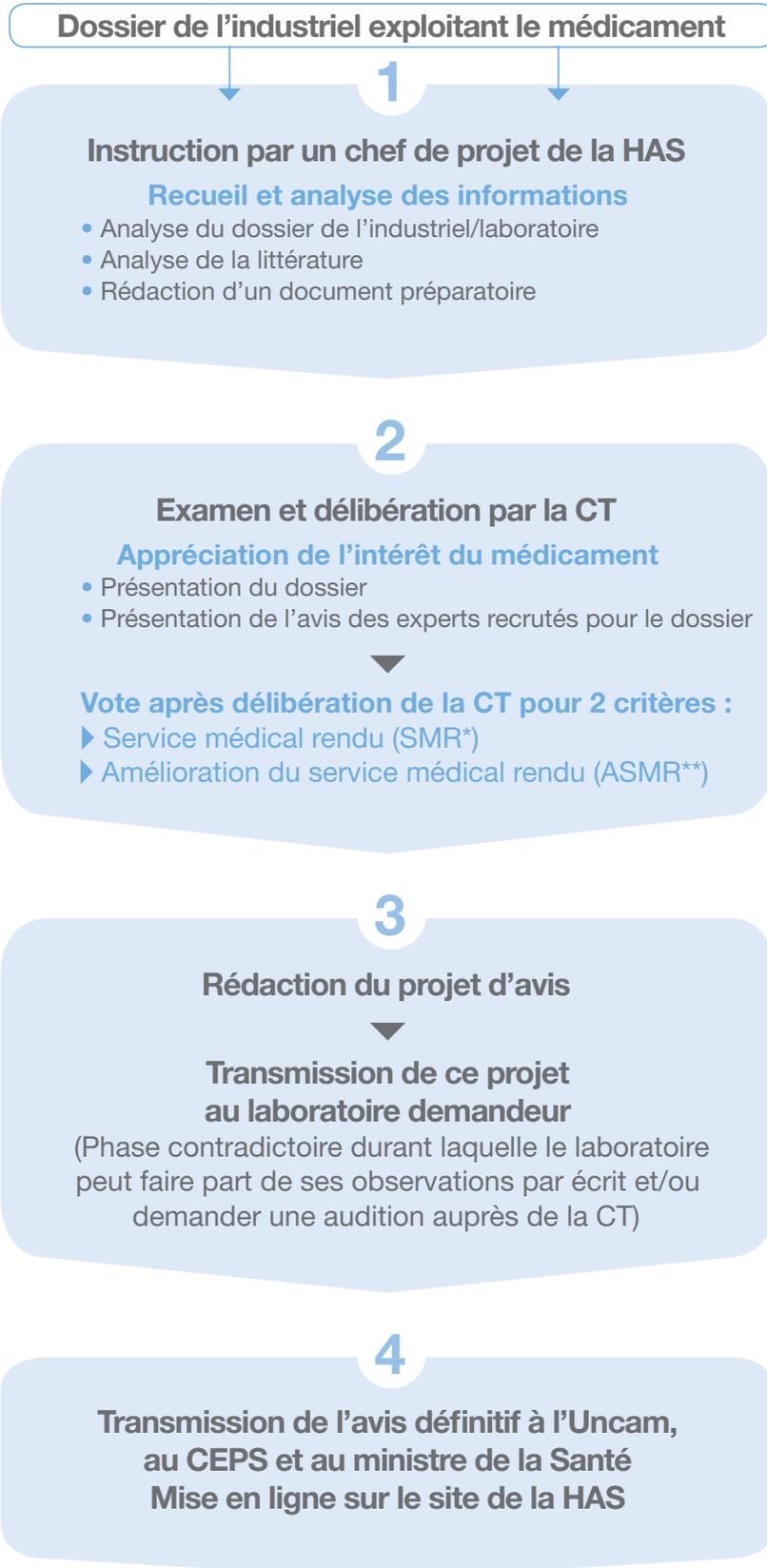
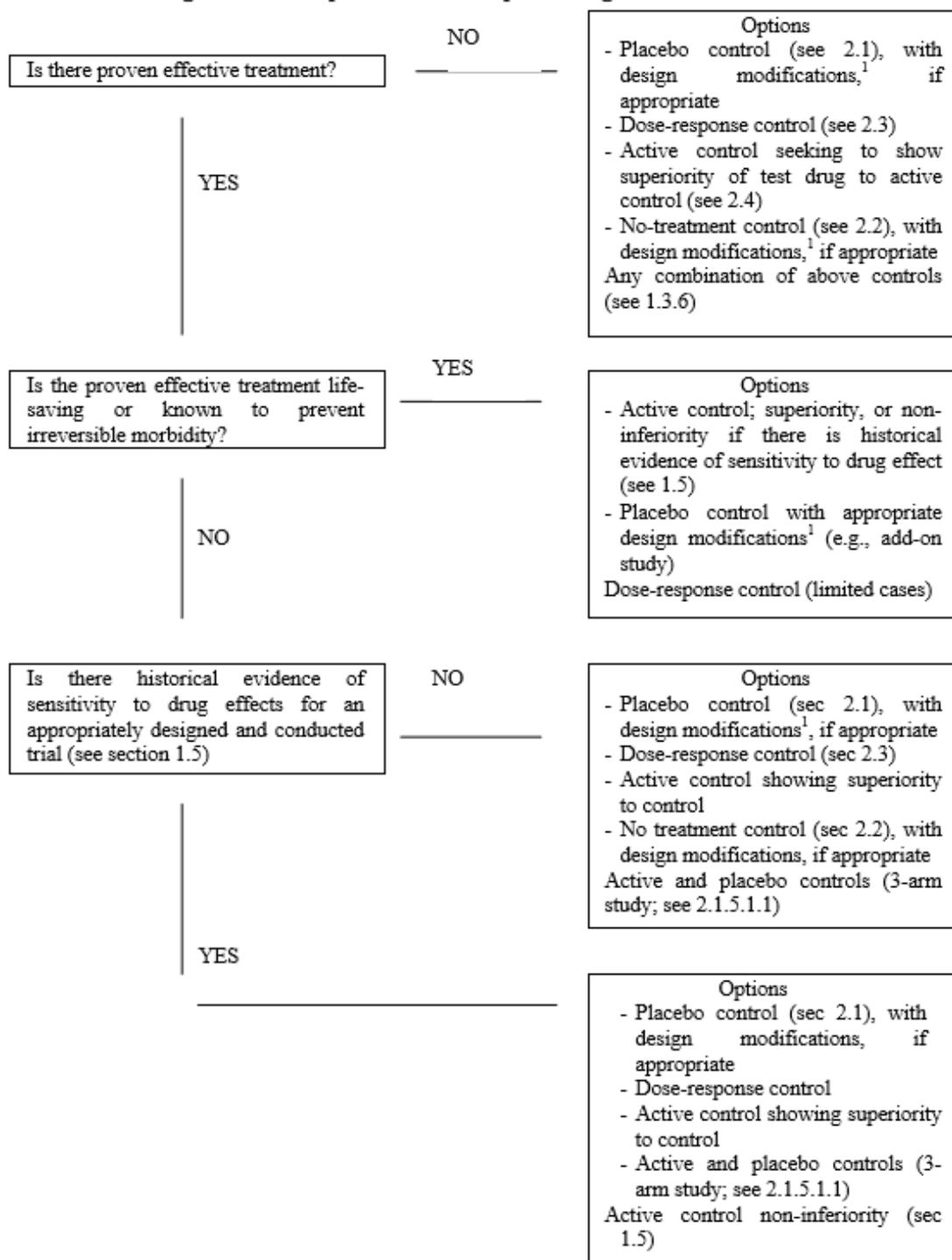


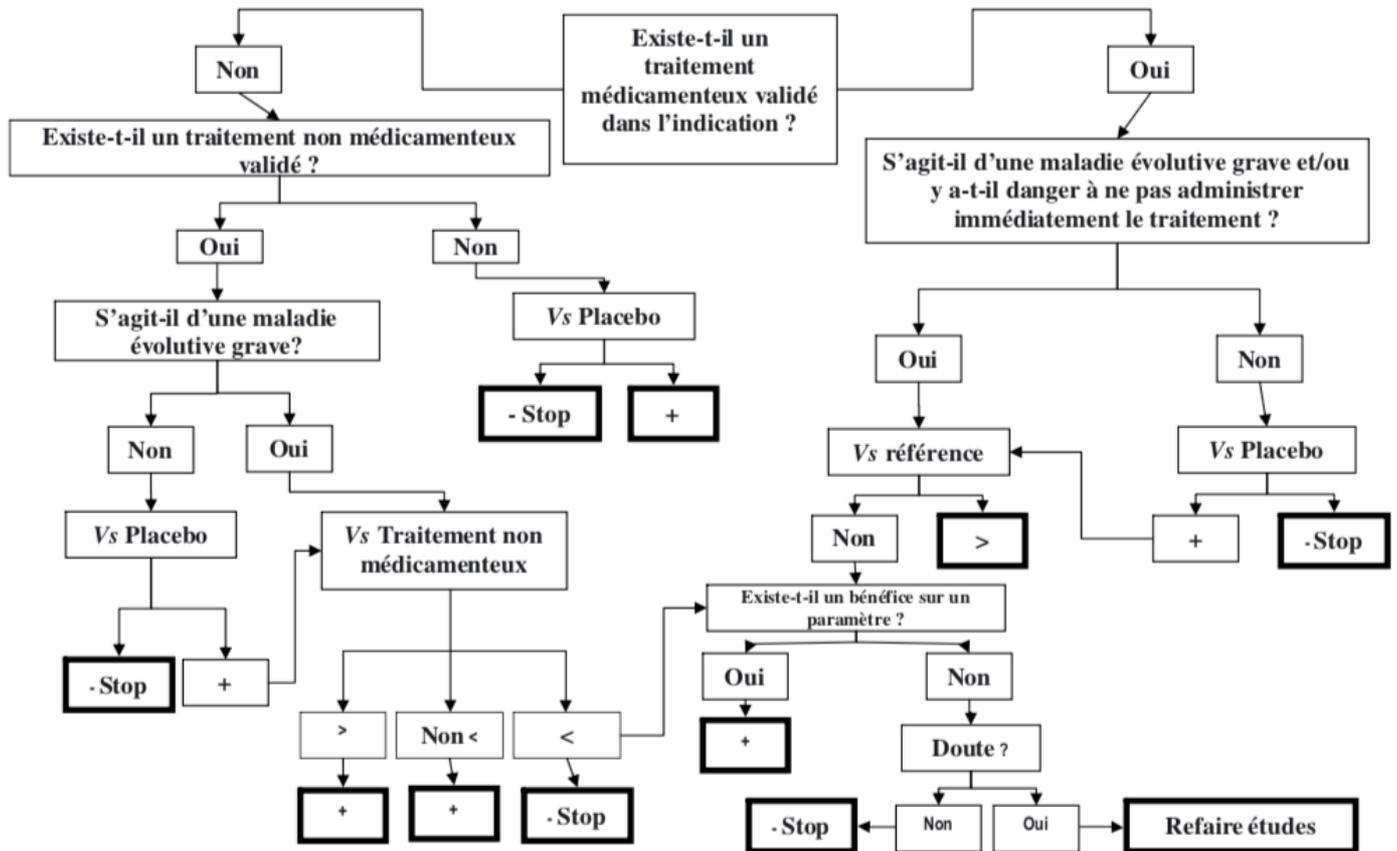
FIGURE 1: CHOOSING THE CONCURRENT CONTROL FOR DEMONSTRATING EFFICACY

This figure shows the basic logic for choosing the control group; the decision may depend on the available drugs or medical practices in the specific region.



¹ Add-on, replacement, early escape, brief placebo period, and randomized withdrawal (see section 2.1.5.2).

Annexe 3 : Arbre de décision pour l'utilisation des comparateurs dans le cadre du développement clinique d'un médicament (source : Table ronde n°1 de Giens XXV)



07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Classification ATC

Indiquer l'année de la classification utilisée et le libellé correspondant à chacun des niveaux.

07.2 Comparateurs

Le(s) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) du médicament évalué concerne(nt) les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) à même visée thérapeutique, pouvant être proposé au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Les comparateurs mentionnés peuvent ne pas être pris en charge, dans ce cas, il convient de bien le spécifier. Inclure les médicaments utilisés hors AMM dans le tableau s'ils répondent à la définition d'un CCP en référant les éléments de justification (données biblio/recommandations...).

7.2.1 Médicaments

Selon le comparateur, seules les mentions pertinentes seront conservées.

Selon le contexte, la notion de classe peut être privilégiée, elles peuvent être simplement listées avec l'appréciation globale de la Commission.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	A SMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non

*classe pharmaco-thérapeutique

+/- autres comparateurs si nécessaire avec commentaires et bémols quant à leur pertinence / périmètre comparable.

7.2.2 Comparateurs non médicamenteux

(Soins de support, abstention thérapeutique, prévention, technologie de santé...)

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

Ou

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

Annexe 5 : Recommandations EUnetHTA pour le choix du comparateur le plus pertinent dans l'évaluation des technologies de santé (source : EUnetHTA Guideline)

Recommendations on the choice of the most appropriate comparator depend on the specific assessment question in any REA. The recommendations below assume that the assessment question is to establish the relative effectiveness of a health technology compared with routine clinical care, the most used, or what would be replaced by the introduction of that new technology.

<p>Recommendation 1</p> <p>Under ideal circumstances the comparator for a REA applicable across European countries should be the reference treatment according to up to date high-quality clinical practice guidelines at European or international level with good quality evidence on the efficacy and safety profile from published scientific literature, and with an EU marketing authorisation or another form of recognised regulatory approval for the respective indication and line of treatment.</p>
<p>Recommendation 2</p> <p>Where there is no European-wide agreed reference comparator</p> <ul style="list-style-type: none"> evidence needs to be available that the chosen comparator intervention is routinely used in clinical practice (Recommendation 3) the comparator intervention is validated for the respective clinical indication/population and evidence is available (Recommendation 4)
<p>Recommendation 3</p> <p>Evidence that the intervention is used in routine clinical care could come, in order of preference, from:</p> <ul style="list-style-type: none"> National reimbursement lists if available Prescription statistics (if appropriate) Market surveys Discussion with clinical specialists and patient organisations Registries Validated clinical protocols If the above are not available: Internet searches, in particular patient and professional websites
<p>Recommendation 4</p> <p>The choice of comparator should be supported by evidence on its efficacy and safety profile described in published medical literature, and based on randomised controlled trials, pragmatic trials or good quality observational studies.</p>
<p>Recommendation 5</p> <p>Where the comparator is a pharmaceutical, it has to be optimally dosed or scheduled in line with its marketing authorization or high-quality clinical practice guidelines.</p> <p>Where the comparator is not a pharmaceutical, it should be used according to evidence based methodology and its instructions for use.</p>
<p>Recommendation 6</p> <p>Where patient subpopulations are considered, for example according to disease severity, lines of treatment, stages of disease or genetic characteristics, additional comparators may need to be included and should be clearly identified.</p>
<p>Recommendation 7</p> <p>The most appropriate comparators for an assessment should be identified before the assessment begins or in the early phase of an assessment.</p>

The following recommendations relate to specific national procedural rules, and are only relevant for specific countries

<p>Recommendation 8</p> <p>If required by national procedural rules, the comparator must have an EU or national marketing authorisation, or if not a pharmaceutical, another form of recognised regulatory approval, for the appropriate indication and line of treatment.</p>
<p>Recommendation 9</p> <p>If required by national procedural rules, if there are several alternatives, the more economic therapy should be selected as comparator, preferably one for which there is a reference price within the health care system.</p>
<p>Recommendation 10</p> <p>If required by national procedural rules, and depending on the assessment question, for pharmaceuticals the comparator may need to be from a similar pharmaceutical class.</p>

Annexe 6 : Grille d'extraction standardisée utilisée pour l'étude rétrospective

DETAILS DE LA DEMANDE	
Critères	Codage
<u>Caractéristiques des avis</u>	
Année de l'avis	2015 / 2016 / 2017
Motif d'examen	Inscription / Extension d'indication / Réévaluation SMR / Réévaluation ASMR / Réévaluation SMR et ASMR
Saisine réévaluation	Labo / CT / CEPS / DGS / DGOS / DSS
Liste concernée	Sécu (Sécurité sociale) / Coll. (Collectivités) / Sécu et Coll.
Précédent SMR (si rééval SMR)	Important / modéré / faible / - (pas de rééval du SMR) / NA (jamais évalué, évaluation ancienne ou non évaluable)
Précédente ASMR (si rééval ASMR)	I / II / III / IV / V / - (pas de rééval de l'ASMR) / NA (jamais évalué, évaluation ancienne ou non évaluable)
ASMR revendiquée	I / II / III / IV / V / - (si rééval SMR)
<u>Caractéristiques des médicaments</u>	
Aire thérapeutique	Oncologie solide / Onco-hématologie
Procédure d'AMM	Centralisée (C) / Reconnaissance Mutuelle (RM) / Décentralisée (DC) / Nationale (N)
Statut orphelin	Oui / non
AMM Conditionnelle	Oui / Oui, levée (à la date de l'évaluation) / Non (non indiqué dans l'avis)
AMM sous circonstance exceptionnelle	Oui / Oui, levée (à la date de l'évaluation) / Non (non indiqué dans l'avis)
ATU préalable	Nominative / Cohorte / Nominative + cohorte / Non (non indiqué dans l'avis)
RTU préalable	Oui / Non (non indiqué dans l'avis)

COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS	
Critères	Codage
Présence de CCP méd.	Oui / Non
Nombre de CCP méd.	1 / 2 ... / - (pas de CCP)
CCP méd. hors AMM	Oui / Non / - (pas de CCP)
Si oui, sur quelle base ?	Recos / Avis d'experts / ATU / importation / usage établi
Divergence comp. méd. cité et CCP méd.	Oui / Non
Si divergence, raison ?	SMRi / éval en cours / plus recommandé / utilisation obsolète / indication non superposables / PST différente / Hors AMM / autres (libre) / - (pas de divergence)
Présence de CCP non méd.	Oui / Non
Nombre de CCP non méd.	1 / 2 ... / - (pas de CCP)
Typologie CCP non méd.	Chirurgie / prévention / abstention / greffe CSH / aphérèse / embolisation / radiothérapie / cryothérapie / laser / UV thérapie / saignées / soins de support / plasmaphérèse / - (pas de CCP)
Divergence comp. non méd. cité et CCP non méd.	Oui / Non
Typologie CNMR	Chirurgie / prévention / abstention / greffe CSH / aphérèse / embolisation / radiothérapie / cryothérapie / laser / UV thérapie / saignées / soins de support / plasmaphérèse / - (pas de divergence)
Si divergence, raison ?	Traitement adjuvant / utilisation restreinte / ? (raison inconnue) / - (pas de divergence)

DONNEES DISPONIBLES	
Critères	Codage
<u>Étude clinique comparative</u>	
Présence	Oui / Non
Qualité de l'étude	Supériorité / Non infériorité / Non infériorité suivie d'une supériorité / Bioéquivalence
Nature du comparateur utilisé	Méd. actif (ou associations) / Méd. actif « on top of » / non méd. / placebo
Pertinence du comparateur utilisé	Le + CCP / CCP / non CCP avec CCP / non CCP sans CCP / placebo avec CCP / placebo sans CCP
Si pas de comparaison ou comparateur non pertinent, raison ?	Pas de CCP / co-développement / obsolète / inconnue / autres (libre)
<u>Données supportives</u>	
Présence	Oui / Non
Qualité de l'étude	Observationnelle / Non comparative / comparaison indirecte / méta-analyse / autres (libre)
Pertinence du comparateur utilisé	Le + CCP / CCP / non CCP avec CCP / non CCP sans CCP / placebo avec CCP / placebo sans CCP

CONCLUSIONS DE LA CT	
Critères	Codage
SMR obtenu	Important / modéré / faible / insuffisant
ASMR obtenue	I / II / III / IV / V
Libellé ASMR	Vs X / stratégie thérapeutique / stratégie thérapeutique comme X
Demande d'EPI ?	Oui / Non / Non mais demande des résultats d'études en cours
Si oui, EPI vs CCP ?	Oui / Non
Critique du choix du comparateur	Oui / Non
Si oui, où ?	R&D / PST / ASMR / - (pas de critique)
Si oui, type ?	Absence de données comparatives / absence de données comparatives vs CCP / absence de données vs autre CCP / obsolète / pas le plus CCP / autres (libre)

TARIFICATION ET FINANCEMENT	
Critères	Codage
<u>Liste en sus</u>	
Présence d'un CCP sur la liste en sus	Oui / Non / - (pas de CCP)
Éligibilité liste en sus	Oui / Non
Inscription liste en sus	Oui / Non / ? (Pas encore inscrit)
Financement en sus grâce au comp. ?	Oui / Non / - (non inscrit en sus)
<u>Avis CEESP</u>	
Présence avis CEESP	Oui / Non
Prix facial revendiqué (Prix unitaire)	XXX €
Réserve majeure (RM) sur comparateurs	Oui / Non
<u>Prix</u>	
Prix facial obtenu (Prix unitaire)	XXX €

Annexe 7 : Répartition des notations de la CT en fonction de l'identification de CCP, de la réalisation d'ECR et de la pertinence des comparateurs utilisés

Tableau 1 : Répartition des niveaux de SMR/ASMR

Indications – n (%)	SMR suffisant (n = 109)	SMR important (n = 96)	SMR modéré (n = 9)	SMR faible (n = 4)	SMR insuffisant (n = 20)	ASMR II-III (n = 20)	ASMR II (n = 1)	ASMR III (n = 19)	ASMR IV (n = 42)	ASMR V (n = 53)
CCP +	86 (79 %)	76 (79 %)	7 (78 %)	3 (75 %)	18 (90 %)	16 (80 %)	0 (0 %)	16 (84 %)	28 (67 %)	47 (89 %)
CCP -	23 (21 %)	20 (21 %)	2 (22 %)	1 (25 %)	2 (10 %)	4 (20 %)	1 (100 %)	3 (16 %)	14 (33 %)	6 (11 %)
ECR +	71 (65 %)	64 (67 %)	6 (67 %)	1 (25 %)	13 (65 %)	16 (80 %)	1 (100 %)	15 (79 %)	28 (67 %)	31 (58 %)
vs CP	56 (51 %)	52 (54 %)	4 (44 %)	0 (0 %)	8 (40 %)	14 (70 %)	1 (100 %)	13 (68 %)	21 (50 %)	23 (43 %)
vs CNP	15 (14 %)	12 (13 %)	2 (23 %)	1 (25 %)	5 (25 %)	2 (10 %)	0 (0 %)	2 (11 %)	7 (17 %)	8 (15 %)
ECR -	38 (35 %)	32 (33 %)	3 (33 %)	3 (75 %)	7 (35 %)	4 (20 %)	0 (0 %)	4 (21 %)	14 (33 %)	22 (42 %)

Tableau 2 : Répartition des notes d'ASMR revendiquées obtenues et dégradées

Revendication – n (%)	ASMR I (n = 5)	ASMR II (n = 19)	ASMR I-II (n = 24)	ASMR III (n = 61)	ASMR IV-V (n = 49)	ASMR IV (n = 40)	ASMR V (n = 9)	Total
Obtenu	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (13 %)	19 (39 %)	14 (35 %)	5 (56 %)	27 (20 %)
CCP	-	-	-	7 (88 %)	13 (68 %)	9 (64 %)	4 (80 %)	20 (74 %)
ECR	-	-	-	6 (75 %)	12 (63 %)	9 (64 %)	3 (60 %)	18 (67 %)
ECR vs CP	-	-	-	5 (67 %)	9 (47 %)	7 (50 %)	2 (40 %)	14 (52 %)
Dégradé -1	1 (20 %)	9 (47 %)	10 (42 %)	19 (31 %)	19 (39 %)	19 (48 %)	NA	48 (36 %)
CCP	0 (0 %)	8 (89 %)	8 (80 %)	12 (63 %)	17 (89 %)	17 (89 %)	-	37 (77 %)
ECR	1 (100 %)	8 (89 %)	9 (90 %)	13 (68 %)	18 (95 %)	18 (95 %)	-	40 (83 %)
ECR vs CP	1 (100 %)	7 (78 %)	8 (80 %)	8 (42 %)	13 (68 %)	13 (68 %)	-	29 (60 %)
Dégradé - 2 ou +	4 (80 %)	10 (53 %)	14 (58 %)	26 (43 %)	NA	NA	NA	40 (30 %)
CCP	2 (50 %)	9 (90 %)	11 (79 %)	23 (88 %)	-	-	-	34 (85 %)
ECR	1 (25 %)	7 (70 %)	8 (57 %)	9 (35 %)	-	-	-	17 (43 %)
ECR vs CP	1 (25 %)	7 (70 %)	8 (57 %)	7 (27 %)	-	-	-	15 (38 %)
SMRi	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (13 %)	11 (22 %)	7 (18 %)	4 (44 %)	19 (14 %)
CCP	-	-	-	7 (88 %)	11 (100 %)	7 (100 %)	4 (100 %)	18 (95 %)
ECR	-	-	-	3 (38 %)	10 (91 %)	7 (100 %)	3 (75 %)	13 (68 %)
ECR vs CP	-	-	-	1 (13 %)	7 (64 %)	4 (57 %)	3 (75 %)	8 (42 %)

TITRE

EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : CHOIX DES COMPARATEURS ET CONSEQUENCES SUR L'ACCES AU MARCHE

RESUME

Dans un contexte d'innovations coûteuses et de maîtrise des dépenses, l'objectif des régulateurs est d'assurer un accès précoce aux traitements en rémunérant l'innovation à son juste prix et en assurant leur soutenabilité financière. Dans le cadre de la tarification basée sur la valeur, le remboursement et la tarification des médicaments sont déterminés grâce à l'évaluation des technologies de santé sur la base de leur efficacité relative par rapport aux alternatives. En France, l'évaluation médico-technique menée par la commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) occupe une place centrale dans l'objectif de régulation des dépenses. Cette évaluation, qui a pour fondement l'*evidence-based medicine*, doit reposer dès que possible sur des essais randomisés contrôlés (ECR) réalisés contre des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) utilisés en pratique clinique au même stade de la stratégie thérapeutique. Le choix du comparateur est une composante majeure et stratégique de l'accès au marché des médicaments car il conditionne la qualité de la démonstration, la pertinence des données fournies et *in fine* la tarification. Une étude observationnelle a été menée à la HAS afin d'estimer la place des comparateurs dans l'évaluation des médicaments anticancéreux par la CT. Cette étude suggère que la pertinence des comparateurs a un impact sur le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) des médicaments évalués ce qui pourrait impacter la fixation de leur prix et leur mise à disposition. À ce jour, en l'absence de nouvelle méthodologie intégrative robuste, l'ECR *versus* un CCP semble toujours être le seul outil validé pour évaluer les médicaments.

TITLE

FRENCH TRANSPARENCY COMMITTEE'S APPRAISAL OF ONCOLOGY MEDICINES: COMPARATORS CHOICE AND MARKET ACCESS CONSEQUENCES

SUMMARY

Given the increase of costly innovations and because of the need to control health expenditures, the goal of regulators is to allow early access to drugs while paying the fair price and ensuring their financial sustainability. Within the framework of a value-based pricing system, reimbursement and pricing decisions are based on Health Technology Assessment bodies' appraisals which determined the relative efficacy of new medicines as compared to existing alternatives. In France, the clinical assessment performed by the French National Authority for Health (HAS)'s Transparency Committee (TC) is one of the key step to regulate health expenditures. As the TC principles are grounded on evidence-based medicine, this assessment should be ideally supported by randomised controlled trials (RCT) versus clinically relevant comparators (CCP) used in clinical practice at the same place in the treatment pathway. The comparator choice is a major and strategic component of medicines market access because it directly impacts evidence quality, the relevance of data and finally pricing. An observational study was conducted at HAS to estimate the place of comparators in the assessment of oncology treatment by the TC. The study suggests that the relevance of comparators has an impact on the clinical added value score (ASMR) of medicines which could impact pricing and market access considerations. At this time, in absence of a new integrative methodology, RCT versus CCP seems to remain the best design to establish the relative effectiveness of medicines.

MOTS-CLES

Évaluation des technologies de santé ; Commission de la Transparence ; Évaluation comparative ; Comparateurs ; Accès au marché ; Médicaments ; Oncologie.