



HAL
open science

L'évaluation du médicament par la Haute autorité de santé : acceptabilité des demandes de remboursement reposant sur des données non comparatives sur la période 2020 - 2023

Marine Olive

► To cite this version:

Marine Olive. L'évaluation du médicament par la Haute autorité de santé : acceptabilité des demandes de remboursement reposant sur des données non comparatives sur la période 2020 - 2023. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04498431

HAL Id: dumas-04498431

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04498431>

Submitted on 11 Mar 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT PAR LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ :
ACCEPTABILITÉ DES DEMANDES DE REMBOURSEMENT REPOSANT SUR DES
DONNÉES NON COMPARATIVES SUR LA PÉRIODE 2020 - 2023**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 26/01/2024

Par Mme Marine OLIVE

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Jean BRETON

Membres :

M. le Pr Matthieu ROUSTIT (directeur de thèse)

M. le Pr Jean-Luc CRACOWSKI

Mme le Dr Mélanie MINOVÉS

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÏT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÏT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÉZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, M. Matthieu Roustit,

Un immense merci tout d'abord pour l'intérêt porté à mon sujet et d'avoir encadré ce travail. Merci également pour ton éclairage méthodologique, ta relecture attentive, ton soutien et ta confiance.

A M. Jean Breton, Président du jury,

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir soutenue pendant l'intégralité mon cursus de pharmacie. Merci d'avoir une ultime fois accepté de m'accompagner dans ce cursus en présidant le jury de cette thèse.

Aux membres de mon jury, M. Jean-Luc Cracowski et Mme Mélanie Minovés-Kotzki,

Je suis honorée de pouvoir vous compter comme évaluateurs de ce travail. Je vous exprime ma gratitude pour votre disponibilité et votre présence dans mon jury de thèse.

A M. Alexandre Beaufiles, Adjoint au Service d'Évaluation du Médicament de la HAS,

Un remerciement tout particulier pour votre contribution dans ce travail, qui n'aurait pu aboutir sans votre éclairage, votre expérience, vos conseils et vos réflexions. Merci de m'avoir fait l'honneur de me guider et de me relire dans ce travail, tout le temps que vous m'avez accordé est précieux. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

A M. Pierre Lévy, Docteur en économie et responsable du Master EMAM,

Je vous exprime mon profond respect et ma gratitude pour votre bienveillance et vos enseignements.

A l'ensemble de l'équipe Accès au Marché de GSK, Sabrina, Florian, Florian, Alexandre, Alexandre, Valérie, Charline, Binta et Thomas,

Un grand merci à tous pour tout ce que vous m'avez apporté cette année : merci pour vos conseils, votre soutien et toute votre expérience. Merci d'avoir été si disponibles malgré des

calendriers parfois contraints, et merci enfin pour toute la confiance que vous m'avez témoignée. Je n'aurais pas pu rêver apprendre dans de meilleures conditions.

A Chloé,

A la plus merveilleuse des co-alternantes. Cette dernière année aurait certainement été très différente sans toi. Un immense merci pour ta douceur, ta justesse, ton écoute, tes conseils, et surtout, un immense merci pour ton support infailible.

A Anass, Mélanie, Guillaume, Maxime et Inès,

Cette année n'aurait pas été aussi belle sans vous non plus. Merci pour tous les moments partagés, pour les rires, pour les débats et pour les rêves à n'en plus finir.

A Pauline, Erwan et Jeanne,

Merci pour tous les rires et pour tous les moments d'échange et d'écoute. Être avec vous est une bouffée d'air frais.

A Lucie, Cyril, Léa, Léa, Johann, Laurine, Quentin, Alexia et PA,

Vous avez rendu ces six années de pharmacie inoubliables. Votre amitié, votre soutien indéfectible, votre écoute et le réconfort de vous savoir si près sont précieux. Pour tous les moments passés et pour tous ceux à venir, merci.

A Philippe, Dora, Antoine et Valentine,

Votre présence, votre soutien et votre générosité sont inestimables. Merci de toujours prendre soin de moi et de rendre nos moments partagés si spéciaux.

Et enfin à mon frère et à mes parents,

Sans vous, sans votre soutien, sans votre enseignement et votre exemple, rien de tout cela ne serait arrivé. Je profite donc de cette occasion pour vous assurer que votre présence, votre inébranlable confiance en moi et en mes projets, votre sage éclairage et le cœur généreux que vous y mettez sont estimés autant qu'il est possible de le faire.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES	12
INTRODUCTION	14
1. L'accès au marché des médicaments en France	17
1.1. Un prérequis : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	17
1.2. Admission au remboursement	17
1.2.1. Procédure de droit commun pour l'inscription au remboursement	17
1.2.2. L'évaluation du médicament par la HAS	18
1.3. La négociation du prix	26
1.4. Publication au Journal Officiel	28
2. La place croissante des essais mono-bras dans l'évaluation des médicaments et problématiques associées	30
2.1. L'evidence-based medicine et la place croissante des essais mono-bras dans le développement du médicament	30
2.2. Trouver un équilibre entre la nécessité de donner un accès à des traitements prometteurs et les risques d'un accès sans preuve : pression des associations de patients et cliniciens, éthique et rigueur scientifique	31
2.3. Limites méthodologiques inhérentes aux essais monobras	34
2.4. Améliorer le niveau de preuve des essais monobras : le recours aux comparaisons externes	36
2.4.1. Comparaison à cohorte historique	36
2.4.2. Comparaison de traitements indirecte	38
2.5. Position de la HAS vis-à-vis des essais monobras	43
3. Analyse : quelle évaluation par la Commission de la Transparence des demandes de remboursement reposant sur des études non comparatives, sur la période juillet 2020 – juin 2023 ?	
46	
3.1. Objectifs	46
3.2. Méthodes	46

3.3.	Résultats	50
3.3.1.	Flow chart et caractéristiques des avis retenus : date d'adoption, motifs de demande et listes concernées.....	50
3.3.2.	Caractéristiques des médicaments évalués : aires thérapeutiques, type de médicaments et données fournies	52
3.3.3.	Caractéristiques des conclusions de la Commission de la Transparence : niveaux de SMR et ASMR.....	53
3.3.4.	Évaluation des extensions d'indication pédiatriques	54
3.3.5.	Impact d'une contribution d'une association de patients et groupes d'utilisateurs du système de santé.....	55
3.3.6.	Place du besoin médical dans l'évaluation des médicaments sans données comparatives directes	57
3.3.7.	Évaluation lorsque la « réponse est univoque ».....	60
3.3.8.	Évaluation des essais basket	63
3.3.9.	Évaluation des études à contrôle externe (comparaison à cohorte historique ou comparaison indirecte de traitement).....	64
3.3.10.	Prise en considération de la faisabilité d'une étude comparative	78
3.4.	Discussion	81
	CONCLUSION	91
	RÉFÉRENCES	95

LISTE DES ABRÉVIATIONS

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
CCP	Comparateur Cliniquement Pertinent
CE	Commission Européenne
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CSP	Code de la Santé Publique
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
EIT	Extension d'Indication Thérapeutique
EMA	<i>European Medicine Agency</i> [Agence Européenne du Médicament]
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> [Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux]
GMH	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
ICH	<i>International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use</i>
ISP	Intérêt de Santé Publique
JO	Journal Officiel de la République Française
Leem	Les entreprises du médicament
LFSS	Loi de Finance de la Sécurité Sociale

MAIC	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
MTI	Médicament de Thérapie Innovante
ORR	Taux de Réponse Globale (<i>Overall Response Rate</i>)
SFMPP	Société Française de Médecine Prédicative et Personnalisée
SFPT	Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
SMA	Amyotrophie Spinale
SMR	Service Médical Rendu
T2A	Tarifcation A l'Activité
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Niveaux de Service Médical Rendu dans l'évaluation des médicaments	21
Tableau 2 - Niveaux d'amélioration du service médical rendu dans l'évaluation des médicaments (source : doctrine de la Commission de la Transparence).....	23
Tableau 3 - Retour d'expérience : études mono-bras dont les résultats n'ont pas été confirmés dans des essais contrôlés randomisés bien conduits (source : SFPT ¹⁸ - De la nécessité de la méthodologie dans l'évaluation des médicaments).....	36
Tableau 4 - Répartition du nombre de dossiers évalués par la CT par année sur la période de l'étude	51
Tableau 5 - Répartition des types de demandes évaluées par la CT sur la période d'analyse	51
Tableau 6 - Type de comparaisons externes déposées par les laboratoires à l'appui de leur demande de remboursement	65
Tableau 7 - Liste des avis pour lesquels la comparaison externe a été retenue	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Schéma du processus d'évaluation du médicament par la HAS (Source : Les guides pratique du Leem – Accès au marché en France).....	25
Figure 2 - Schéma de l'Accès au Marché en ville (Source : Les guides pratique du Leem – Accès au marché en France)	29
Figure 3 - Schéma de l'Accès au Marché dans les établissements de santé (Source : Les guides pratique du Leem – Accès au marché en France).....	29
Figure 4 - Illustration des principes de comparaison directe et indirecte (source : HAS)	39
Figure 5 - Hypothèse de transitivité (source : M. Cucherat).....	39
Figure 6 – Comparaison indirecte ajustée (méthode de Bucher)	41
Figure 7 - Exemple de méta-analyse en réseau (source : Yong Wang et al. 2017)	42
Figure 8 - Flow chart : avis de transparence extraits puis sélectionnés pour l'analyse.....	50
Figure 9 - Répartition des demandes d'inscription par aire thérapeutique en excluant les extensions d'indication pédiatriques (n = 46)	52
Figure 10 - Niveaux de SMR tous avis confondus (n=73) et en excluant les EIT pédiatriques (n=46) ...	53
Figure 11 - Niveaux d'ASMR octroyés par année parmi les indications ayant obtenu un SMR suffisant et en excluant les EIT pédiatriques (n=38).....	54
Figure 12 - Niveaux de SMR en fonction du dépôt d'une contribution d'association de patients pour les demandes d'inscriptions retenues dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques) (n=46) ..	56
Figure 13 - Niveaux d'ASMR en fonction du dépôt d'une contribution d'association de patients pour les indications ayant reçu un avis favorable au remboursement et après exclusion des EIT pédiatriques (n=38)	57
Figure 14 - SMR suffisant/ insuffisant octroyés en fonction du besoin médical pour les n=46 avis retenus dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques).....	58
Figure 15 - Niveaux de SMR en fonction du besoin médical pour les 46 avis retenus dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques).....	59
Figure 16 - Niveaux d'ASMR en fonction du besoin médical des 47 indications retenues dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques).....	60
Figure 17 - Proportion de dossiers pour lesquelles une étude de comparaison externe a été versée (après exclusion des EIT pédiatriques, n = 46)	65
Figure 18 - Niveaux de SMR en fonction du dépôt d'une comparaison externe pour les 46 demandes d'inscription retenues (après exclusion des EIT pédiatriques)	69
Figure 19 - Niveaux d'ASMR en fonction du dépôt d'une comparaison externe pour les indications retenues (n = 37, après exclusion des EIT pédiatriques)	70
Figure 20 - Niveau de SMR si la comparaison externe est retenue dans l'avis (n = 28, après exclusion des EIT pédiatriques).....	71
Figure 21 - Niveaux d'ASMR si la comparaison externe est retenue dans l'avis pour les 28 indications retenues, et après exclusion des EIT pédiatriques	72
Figure 22 - SMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative (n = 46, après exclusion des EIT pédiatriques)	79
Figure 23 - Niveaux de SMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative (pour les 46 avis retenus et après exclusion des EIT pédiatriques)	80
Figure 24 - Niveaux d'ASMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative directe pour les indications retenues dans l'analyse (n = 47, après exclusion des EIT pédiatriques)	81
Figure 25 – Algorithme : acceptabilité des demandes d'inscription au remboursement sur la base de données non comparatives	88

INTRODUCTION

Dans le domaine médical, l'adoption en pratique clinique de médicaments innovants doit être fondée sur la preuve. Il en va de questions scientifiques et éthiques : ne sauraient être proposées à un patient que les options ayant démontré leur efficacité, en regard d'une tolérance acceptable, et pour lesquelles une trop grande prise de risque, en regard de la gravité de la pathologie ciblée, peut être écartée.

En ce sens, l'évaluation rigoureuse des nouvelles thérapies par le biais d'essais cliniques est une étape essentielle pour établir leur sécurité et leur efficacité, et à cet égard, les essais contrôlés randomisés constituent le *gold-standard* pour l'évaluation des interventions médicales. Leur design permet en effet d'apporter un haut niveau de preuve : la présence d'un groupe contrôle permet d'évaluer l'impact isolé de l'introduction d'une intervention de santé tandis que les procédures de randomisation et de mise en aveugle sont conçues pour minimiser les biais.

Toutefois, au cours des dernières années, se sont diffusées dans le paysage de la recherche clinique, des méthodologies alternatives à ces essais contrôlés randomisés, présentées comme des outils valables et robustes pour l'évaluation de nouveaux médicaments. Parmi ces méthodologies alternatives, s'est notamment propagé au cours des dernières années, le design simple bras.

Si ce modèle d'essai mono-bras, caractérisé par l'absence de groupe de contrôle, s'est répandu, c'est notamment parce qu'ils permettent d'adresser certaines des problématiques auxquelles font face les industriels dans la conduite d'essais cliniques : les essais monobras ont en effet le potentiel d'accélérer le développement clinique de médicaments et de réduire les coûts de développement. Par ailleurs, dans les situations où il est difficile d'obtenir un nombre suffisant de patients pour constituer un groupe de contrôle randomisé (maladies rares et ultra-rares), ils peuvent permettre de conduire des essais dans des pathologies jusque-là relativement laissées de côté. En parallèle, de nouvelles méthodologies statistiques permettent de remédier à certaines carences des essais mono-bras : tout particulièrement, certaines formes de comparaisons externes, intégrant des données de vie réelle ou issues d'essais cliniques préalablement conduits pour l'évaluation d'autres traitements, permettent de faciliter l'interprétation des résultats et d'atténuer certains biais.

Néanmoins, quelles que soient les méthodes complémentaires mises en œuvre pour accroître la crédibilité des résultats, en l'absence de groupe contrôle, ces designs d'études n'offrent qu'un niveau de preuve limité : l'absence de comparaison directe entrave l'établissement de la causalité entre un effet observé et le traitement introduit, l'évolution dans le groupe traité pouvant alors être le résultat d'autres mécanismes (effet placebo, évolution spontanée de la maladie, régression vers la moyenne, etc.). En outre, les biais liés à la sélection des patients, à l'interprétation des données et à la robustesse générale des résultats conduisent à mettre en doute la fiabilité des preuves générées par ces essais.

Comment alors circonscrire ces essais ? La question qui se pose, et d'autant plus dans le contexte français où le médicament est un « bien public », est celle de l'acceptabilité des preuves fondées sur des essais mono-bras : dans quelles conditions apparaît-il justifié que la solidarité nationale prenne en charge ces médicaments dont le niveau de preuve est faible ?

Confrontée de plus en plus fréquemment à ces problématiques, la Haute Autorité de Santé (HAS), et en particulier sa Commission de la Transparence (CT), en charge de l'évaluation des médicaments, a récemment fait évoluer son positionnement sur la valorisation des essais mono-bras.

« Afin d'accompagner l'accélération des autorisations de mise sur le marché européennes » octroyées sur la base d'études non exclusivement comparatives, la HAS a proposé une nouvelle approche « recherchant l'équilibre entre développement clinique accéléré et maîtrise du niveau d'incertitudes au bénéfice des patients »¹. Ainsi, si l'essai contrôlé randomisé reste le standard dans l'évaluation du médicament, la HAS a confirmé sa volonté de s'ouvrir à des « données moins consolidées, à condition qu'elles permettent la comparaison avec les traitements disponibles [...], seule la comparaison [permettant] de se prononcer sur la valeur ajoutée d'un nouveau traitement ». L'objectif affiché étant de « permettre l'accès au remboursement de produits immatures, tout en maintenant un niveau d'exigence de qualité acceptable ».

La dernière version de la doctrine de la CT, adoptée le 15 février 2023², a ainsi intégré la possibilité, pour les essais cliniques mono-bras avec une comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, d'obtenir une valorisation du niveau de Service Médical Rendu (SMR) ou du niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Finally, the objective of this thesis is to realize a state of the art of the evaluations carried out by the HAS, over the last three years, concerning the reimbursement requests based on non-comparative data, then to identify the situations in which the evaluation could be valued by the Commission of Transparency despite the absence of comparative data: how are the requests based on data from non-comparative studies evaluated by the CT and why? What are the determinants of the acceptability of non-comparative trials?

1. L'accès au marché des médicaments en France

1.1. Un prérequis : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

De manière générale, un médicament peut être commercialisé sur le marché européen lorsqu'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) lui a été délivrée, soit par l'autorité compétente de chaque État Membre (dans le cadre des procédures nationales et décentralisées), soit par la Commission Européenne (CE) après avis positif du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), un des 7 comités de l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicinal Agency, EMA*) (dans le cadre des procédures centralisées).

Quelle que soit la procédure choisie, la délivrance d'une AMM repose sur une évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité pharmaceutique du médicament pour lequel une AMM est sollicitée : ces données permettent d'établir le rapport bénéfice/ risque du produit, qui doit être considéré favorable pour obtenir une autorisation d'exploitation commerciale.

La délivrance d'une AMM ne fait l'objet d'aucune considération économique.

1.2. Admission au remboursement

1.2.1. Procédure de droit commun pour l'inscription au remboursement

Passée cette étape réglementaire, pour être à proprement parlé mis sur le marché et accessible aux patients, un médicament doit généralement être inscrit sur l'une des listes de médicaments remboursables par la Sécurité Sociale. Celles-ci sont établies par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale, tel que défini dans l'article R 163.2 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) :

- La liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du CSS, définissant la liste des médicaments qui peuvent être pris en charge ou donner lieu à remboursement par les caisses d'assurance maladie, lorsqu'ils sont dispensés en officine ;
- La liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, prévue dans l'article L. 5123-2 du Code de la Santé Publique (CSP), précisant la liste des médicaments, et indications thérapeutiques, qui peuvent être achetés et utilisés et pris en charge par les collectivités publiques.

La demande d'inscription sur l'une des listes des médicaments remboursables est faite par le titulaire de l'AMM ou exploitant du médicament auprès des acteurs publics : le laboratoire adresse une demande, sous la forme d'un Dossier de Transparence (ou Note d'Intérêt Thérapeutique) au ministre chargé de la Sécurité Sociale, qui en informe le ministre de la Santé et des Affaires Sociales. Une copie du dossier est également adressée à la Haute Autorité de Santé (HAS) et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Si l'inscription sur l'une des listes des médicaments remboursables est une décision émanant du ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale, celle-ci est subordonnée à l'obtention d'un avis favorable de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS.

1.2.2. L'évaluation du médicament par la HAS

1.2.2.1. La Haute Autorité de Santé

Créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance Maladie, la HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique qui a pour mission :

- L'évaluation des médicaments, dispositifs médicaux et actes professionnels en vue de leur remboursement,
- La formulation de recommandations vaccinales et de santé publiques et des bonnes pratiques professionnelles,
- La mesure et l'amélioration continue de la qualité dans les hôpitaux, cliniques, en médecine de ville et dans les structures médico-sociales.

En particulier dans le cadre de sa mission d'évaluation des produits de santé en vue de leur remboursement, l'évaluation réalisée par la HAS permet d'éclairer les décisions des pouvoirs publics, dont émaneront la décision d'inscription.

La HAS est structurée autour d'un Collège, composé de 8 membres dont le Président de la HAS (actuellement, Lionel Collet) nommés par le Président de la République. Le Collège de la HAS

est responsable des orientations stratégiques et de la programmation et mise en place des missions assignées à la HAS, et est également garant de la rigueur scientifique et de l'indépendance de la HAS.

La HAS est ensuite composée de 8 commissions spécialisées (dont la Commission de la Transparence), chacune présidée par un des membres du Collège. Les 8 commissions spécialisées sont chargées d'instruire et de rendre des avis sur les dossiers constitués par les services opérationnels.

Enfin, les services opérationnels, répartis dans 5 directions opérationnelles (dont la Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation), sont en charge de la préparation des dossiers en vue de leur évaluation et de la rédaction des avis.

1.2.2.2. La Commission de la Transparence

Au sein de la HAS, la Commission de la Transparence (CT) est chargée de rendre des avis sur les demandes d'inscription de médicaments, déposées par les laboratoires, sur l'une des listes ouvrant à la prise en charge par la solidarité nationale. En ce sens, les avis rendus par la CT permettent d'éclairer la décision publique sur la pertinence de la prise en charge d'un médicament, à travers un critère d'évaluation, le Service Médical Rendu (SMR), et de guider la négociation du prix grâce à la prononciation sur la potentielle quantification de la valeur ajoutée démontrée du produit par rapport aux alternatives disponibles, à travers un second critère d'évaluation : l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Les missions, la composition et les critères d'évaluation de la CT sont régis par le Code de la sécurité sociale (notamment aux articles L.5123-3 du CSP, R. 161-78-1, R.163-4 et suivants du CSS).

La CT est une commission pluridisciplinaire, composées de 22 membres titulaires ayant voix délibérative. A ces 22 membres titulaires, s'ajoutent 6 membres qui ont une voix consultative : le directeur de la sécurité sociale, le directeur général de la santé, le directeur général de l'offre de soins, le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, les directeurs de la Caisse nationale de l'assurance maladie et de la caisse centrale de la Mutualité sociale agricole ou leurs représentants. L'évaluation de la CT doit être

indépendante et impartiale, aussi, pour pouvoir voter et participer aux débats, ses membres sont tenus de ne pas avoir de liens avec les laboratoires et sujets examinés. Les experts externes sollicités sont tenus aux mêmes règles en matière de conflit d'intérêts (à l'exception des experts intervenant pour des maladies rares, auxquels cas, le faible nombre d'experts et de centres de référence justifie l'admission de lien avec les laboratoires).

1.2.2.3. Avis rendu par la Commission de la Transparence

Pour remplir ses missions, la CT s'appuie sur un cadre réglementaire, une méthodologie et un raisonnement préétablis, explicités dans sa doctrine². L'avis rendu au terme de l'évaluation inclut une appréciation : 1) du Service Médical Rendu (SMR) (voir encadré ci-dessous), 2) de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (voir encadré ci-dessous), 3) des modalités d'utilisation du médicament, 4) de la population cible (estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques évaluées), 5) du taux de participation des assurés, et 6) du conditionnement (approprié ou non).

L'évaluation des médicaments se base notamment sur, eu égard au besoin médical :

- 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, etc. ;
- La quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
- La pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.

Le Service Médical Rendu²

Le SMR répond à la question : « le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale ? ».

Ainsi, l'appréciation du SMR constitue un avis sur l'admission au remboursement (un SMR suffisant justifiant le principe de remboursement, tandis qu'un SMR insuffisant est rédhibitoire pour l'inscription sur l'une des listes des médicaments remboursables) et est assorti d'un taux de participation de l'assuré.

Tableau 1 - Niveaux de Service Médical Rendu dans l'évaluation des médicaments

Niveaux de SMR		Taux de participation de l'assuré	Taux de remboursement
SMR suffisant	SMR important	35%	65%
	SMR modéré	70%	30%
	SMR faible	85%	15%
SMR insuffisant		/	Non remboursé

Conformément à l'article R. 163-3 du CSS, l'appréciation du SMR prend en compte, dans une indication donnée :

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

La doctrine de la CT, disponible en Annexe 1, précise l'appréciation de ces cinq déterminants. Est notamment établi que le niveau de SMR est modulé, au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet et les effets indésirables.

En pratique, un médicament ayant obtenu un SMR suffisant est un médicament ayant fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance

acceptable avec un niveau de preuve suffisant (fondé notamment sur un schéma d'étude adapté, en termes de population de l'étude, comparateur, critère de jugement et durée)³. Au contraire, peuvent, entre autres, conduire à l'attribution d'un SMR insuffisant : une quantité d'effet minime, sans pertinence clinique au regard du profil de tolérance, un niveau d'efficacité dont la démonstration manque de fiabilité (notamment lorsque celle-ci est basée sur « une étude non comparative alors qu'une étude comparative était réalisable »), une démonstration de l'efficacité dans une population autre que celle de l'AMM ou dont la transposabilité à la population française ciblée peut être remise en cause, une absence de place dans la stratégie thérapeutique, une indication correspondant à une pathologie ou à un symptôme à traiter bénin ou spontanément curable, l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant fait la preuve d'une efficacité plus fiable, plus importante ou dont les effets indésirables sont moins graves, le nouveau médicament étant alors susceptible d'induire une situation de perte de chance pour les patients, etc.

A noter également qu'un SMR insuffisant ne signifie pas qu'aucun patient ne peut tirer de bénéfice de ce médicament : néanmoins, à l'échelle du collectif et au regard des alternatives, ce médicament ne démontre pas un intérêt médical suffisant pour que la solidarité nationale y contribue financièrement.

L'Amélioration du Service Médical Rendu²

L'ASMR répond à la question : « le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Et si oui, à quelle hauteur ? ».

Dans toutes les indications où la CT s'est prononcée en faveur d'un SMR suffisant, doit également être défini un degré d'Amélioration du Service Médical Rendu : celui-ci constitue une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes.

L'appréciation de l'ASMR repose sur la quantité d'effet supplémentaire par rapport au comparateur cliniquement pertinent, sur la démonstration d'un effet sur la qualité de vie,

et eu égard au besoin médical, sur la qualité de la démonstration, présupposant ainsi qu'un comparateur cliniquement pertinent ait été identifié¹.

L'ASMR peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V).

Tableau 2 - Niveaux d'amélioration du service médical rendu dans l'évaluation des médicaments (source : doctrine de la Commission de la Transparence)

<p>Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)</p>	<p>Un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments présentant un 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.</p> <p>Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT.</p>
<p>Progrès thérapeutique important (ASMR II)</p>	<p>Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance.</p>
<p>Progrès thérapeutique modéré (ASMR III)</p>	<p>La valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.</p>

¹ Un comparateur cliniquement pertinent peut être un médicament actif (avec ou sans AMM) ou un placebo, un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

<p>Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)</p>	<p>L'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimale au vu du contexte médical.</p> <p>Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance. À l'inverse, il peut s'agir d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible ou démontrée de façon non optimale mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance. Il peut également s'agir d'une amélioration majeure des conditions de soins démontrée ou attendue par la CT.</p>
<p>Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)</p>	<p>La CT peut être amenée à conclure à une ASMR V au regard de différentes situations, notamment du fait du caractère immature des données.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le progrès n'est pas démontré (en cas de démonstration fondée sur une étude de non-infériorité, en cas de mise en évidence d'une différence cliniquement non pertinente, etc.) - La valeur ajoutée du médicament est incertaine : les données mises à disposition à la date d'évaluation ne permettent pas d'apprécier la valeur ajoutée du médicament. Dans ce cas, la CT précisera les données complémentaires, et le délai dont dispose le laboratoire pour les verser, permettant le cas échéant la revalorisation de l'ASMR lors d'une future réévaluation.

La comparaison au comparateur cliniquement pertinent correspond ainsi à une étape primordiale du raisonnement de la CT dans l'appréciation de l'ASMR.

Une fois adopté, l'avis définitif est communiqué au laboratoire ayant fait la demande d'inscription au remboursement, au Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), organisme interministériel qui fixe les prix des médicaments, au Directeur général de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui fixe le taux du remboursement et au Ministre qui, *in fine*, décide de la prise en charge ou non. L'avis est également publié sur le site internet de la HAS.

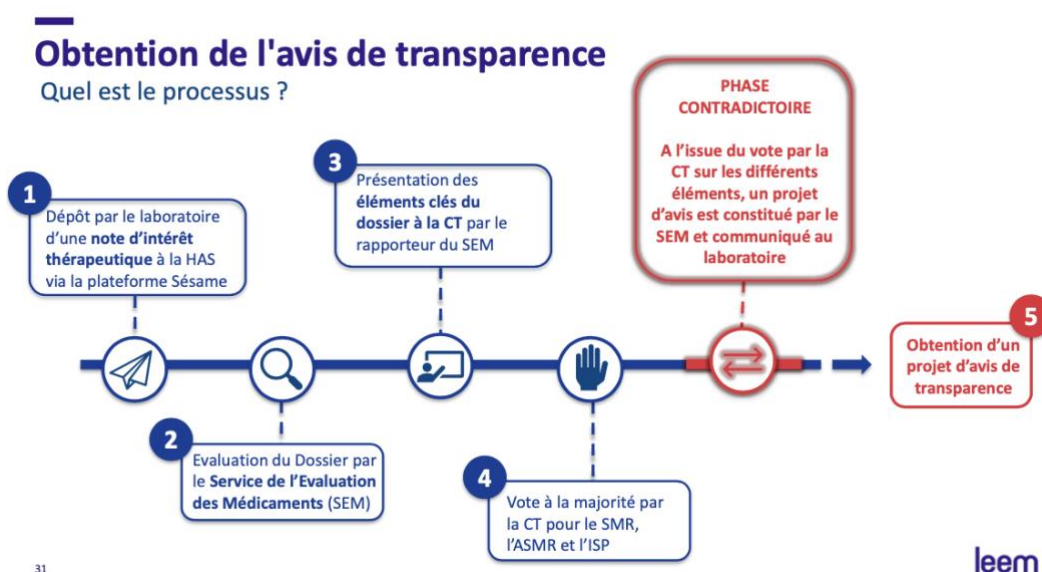


Figure 1 - Schéma du processus d'évaluation du médicament par la HAS

(Source : Présentation "Les guides pratique du Leem – Accès au marché en France", sept. 2021)

1.2.2.4. Portée de l'avis de la Commission de la Transparence

L'avis de la CT est un élément de la procédure consultative. A ce titre, il ne peut pas être directement contesté devant la justice : le laboratoire ne peut pas attaquer directement l'avis de la CT s'il se sent lésé, et il ne lie pas non plus les ministres décisionnaires.

1.3. La négociation du prix

En **ville**, après l'obtention de l'AMM et l'évaluation par la CT, la troisième étape de l'accès au marché correspond à la fixation du prix du médicament.

Comme mentionné à l'article L.162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale, le prix du médicament est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le Comité économique des produits de santé (CEPS), ou, à défaut, par décision du comité (sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité).

La fixation de ce prix tient compte principalement du niveau d'ASMR du médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, de la taille de la population cible, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament, des prix pratiqués à l'étranger, et si échéant, des résultats de l'évaluation médico-économique.

Les fondements conventionnels de la négociation des prix des médicaments sont définis dans l'Accord-Cadre liant le Leem (Les Entreprises du Médicament, organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France) et le CEPS (la version en vigueur datant du 05 mars 2021)⁴.

Dans les **établissements de santé**, à l'exception des médicaments onéreux inscrits sur la liste en sus du GHS (Groupe Homogène de Séjour) et des médicaments délivrés directement au patient dans le cadre de la rétrocession hospitalière, le prix des médicaments achetés par les établissements de santé est libre (sous réserve du respect du Code des Marchés Publics).

Liste en sus

- **Financement au titre de la liste en sus**

Au sein des établissements de santé, le dispositif de tarification à l'activité (T2A) ne prévoit pas que les médicaments bénéficient d'un financement spécifique, mais soient pris en charge par les groupes homogènes de séjours (GHS) (tarif correspondant aux groupes

homogènes de malades, GHM). Or, si ces GHS sont conçus de manière à couvrir l'ensemble des frais associés à une hospitalisation, il peut s'avérer que l'utilisation d'un traitement particulièrement coûteux entraîne pour l'établissement de santé des coûts excédant ce forfait. Dans ce contexte, a été créé en 2003, dans le cadre de la loi de finance de la sécurité sociale (LFSS) pour 2004, un système dérogatoire permettant la prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie de ces traitements particulièrement coûteux, pour certaines de leurs indications, en sus des forfaits d'hospitalisation.

Cette liste des spécialités pharmaceutiques pouvant faire l'objet d'un financement en sus est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et précise les indications concernées par ce financement dérogatoire.

- **Critères d'accès à la liste en sus**

Pour pouvoir être inscrit sur la liste en sus, un médicament dans une indication donnée doit rassembler quatre conditions, cumulatives (décret n°2021-1614 du 9 décembre et décret n° 2016-349 du 24 mars 2016) :

1. La spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être administrée majoritairement au cours d'hospitalisation ;
2. Le niveau de SMR de la spécialité dans la ou les indications considérées est majeur ou important ;
3. Le niveau d'ASMR de la spécialité dans la ou les indications considérées est majeur, important ou modéré ou mineur (ASMR I, II, III ou IV) ou absent lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste dans la ou les indications concernées ;
4. Le coût du médicament n'est pas compatible avec les tarifs de séjours concernés : il y a un rapport supérieur à 30 % entre le coût moyen estimé du traitement dans l'indication thérapeutique considérée par hospitalisation et les tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée.

1.4. Publication au Journal Officiel

Enfin, clôturant le processus d'inscription au remboursement et d'accès au marché, sont publiés concomitamment au Journal Officiel (JO), un arrêté d'agrément « hôpital », et le cas échéant, un arrêté d'inscription ville, un avis relatif au prix, un arrêté d'inscription sur la liste en sus, et un avis relatif au taux de participation des assurés.

Au total, les processus d'accès au marché en France, en ville et au sein des établissements de santé peuvent être représentés schématiquement comme suit (voir Figure 2 et Figure 3).

L'accès au marché en ville

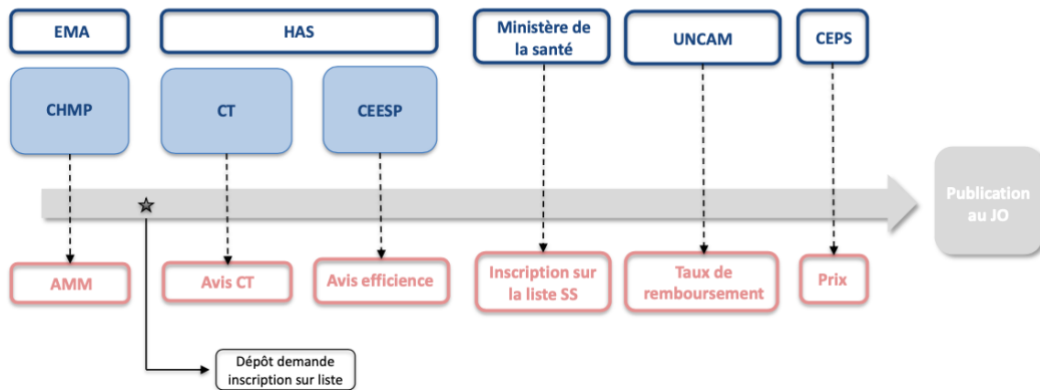


Figure 2 - Schéma de l'Accès au Marché en ville

(Source : Présentation "Les guides pratique du Leem – Accès au marché en France", sept. 2021)

L'accès au marché à l'hôpital

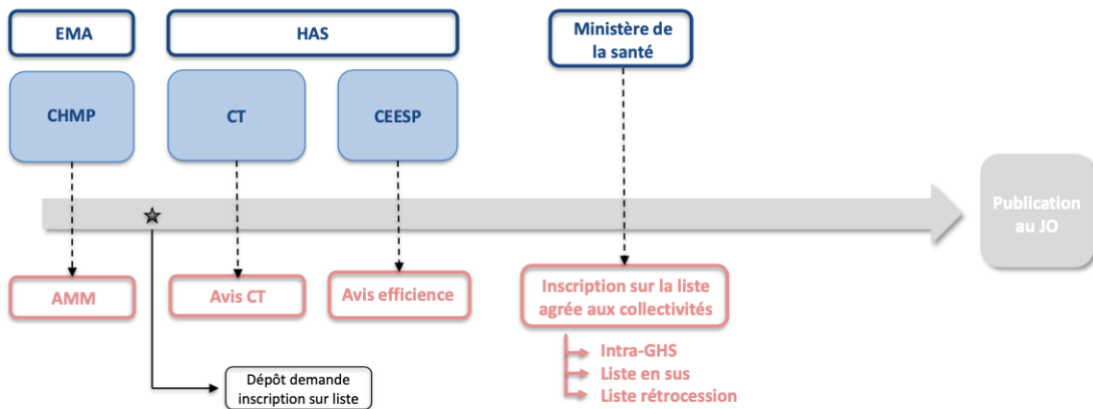


Figure 3 - Schéma de l'Accès au Marché dans les établissements de santé

(Source : Présentation "Les guides pratique du Leem – Accès au marché en France", sept. 2021)

2. La place croissante des essais mono-bras dans l'évaluation des médicaments et problématiques associées

2.1. L'evidence-based medicine et la place croissante des essais mono-bras dans le développement du médicament

Historiquement, dans la médecine fondée sur les preuves (ou *evidence-based medicine*), qui consiste à utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient⁵, les décisions cliniques se basent sur les connaissances théoriques et sur les preuves scientifiques, tout en tenant compte des préférences des patients. Les preuves considérées comme de plus haut niveau sont issues d'études cliniques, notamment les essais cliniques randomisés⁶ : la présence d'un groupe contrôle permet d'évaluer l'impact isolé de l'introduction d'une intervention de santé tandis que la randomisation permet d'obtenir que tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet du traitement soient, en moyenne, équitablement répartis entre les groupes comparés.

Cependant, si les essais contrôlés randomisés constituent la base de *l'evidence-based medicine* pour évaluer l'efficacité et la sécurité des médicaments, ils posent dans certaines situations, notamment dans le cas des maladies rares, des contraintes affectant directement leur faisabilité⁷. En effet, il peut être prohibitif de sélectionner et de recruter suffisamment de patients dans un délai raisonnable pour réaliser un essai randomisé de grande envergure. Par ailleurs, dans certaines situations exceptionnelles, il peut être difficilement acceptable d'un point de vue éthique de recruter des patients pour un essai contrôlé lorsque patients et médecins sont conscients du bénéfice potentiel de l'agent expérimental⁸.

A ces problématiques de faisabilité, se sont ajoutées en oncologie, des problématiques de délai de développement dans des situations d'impasse thérapeutique. En effet, en oncologie et héματο-oncologie, le critère de jugement principal conventionnellement considéré comme le plus pertinent cliniquement est la survie globale, celui-ci constituant la mesure la plus objective et la plus directe du bénéfice clinique⁹. Cependant, outre les coûts importants associés à la surveillance régulière sur le long terme que requiert la mesure de la survie globale, l'allongement de la période de suivi a pour conséquence de retarder les conclusions de l'essai et, de fait, la mise à disposition de potentielles nouvelles thérapies. Ainsi, dans le

cadre des études de *proof-of concept*, plutôt que la survie globale, ce sont des critères de substitution qui sont employés comme critère de jugement principal, et notamment, le taux de réponse globale⁸. A noter cependant, qu'un effet du traitement sur un critère intermédiaire n'est pas toujours directement corrélé à un bénéfice cliniquement pertinent. Aussi, pour pouvoir être employé à des fins d'évaluation, ceux-ci doivent avoir été préalablement validés, c'est-à-dire avoir démontré dans quelle mesure et dans quelle proportion un effet sur le critère de substitution peut prédire l'effet sur la survie globale⁸. Finalement, alors que l'agence américaine du médicament, la *Food and Drug Administration* (FDA) a commencé à octroyer des autorisations de mise sur le marché sur la base de données issues d'étude simple bras dès les années 1980, s'est opéré un changement de paradigme dans l'évaluation en santé et cette typologie de développement clinique s'est diffusée¹⁰.

Une étude récemment publiée dans le *JAMA Oncology*¹¹ a ainsi par exemple montré que sur la période 2002 – 2021, sur un total de 563 nouvelles indications en oncologie, la FDA, a octroyé 176 autorisations de mise sur le marché (31%) en onco-hématologie et oncologie sur la base de données cliniques issues d'essais monobras : 116 via la procédure accélérée (*accelerated approvals*) et 60 via la procédure traditionnelle de droit commun.

A noter toutefois que cette situation pourrait changer dans les années à venir alors que le positionnement de la FDA sur les essais simples bras en oncologie semble avoir évolué. La FDA a en effet publié fin mars 2023, un projet de *guidance* sur les "considérations relatives aux essais cliniques pour soutenir l'approbation accélérée des produits thérapeutiques oncologiques" qui souligne les limites de cette approche et qui indique que l'approche préconisée pour obtenir une autorisation de mise sur marché accélérée était celle de l'essai contrôlé randomisé^{12,13}.

2.2. Trouver un équilibre entre la nécessité de donner un accès à des traitements prometteurs et les risques d'un accès sans preuve : pression des associations de patients et cliniciens, éthique et rigueur scientifique

Les problématiques de délais d'accès à de nouveaux traitements sont régulièrement soulevées par les patients, associations de patients et cliniciens : notamment dans le cas de

maladies graves et en situation d'impasse thérapeutique, les délais prolongés avant mise à disposition voire refus de mise le marché en l'attente de données supplémentaire, bien que visant à se prémunir contre les risques, se traduit involontairement par une période prolongée d'incertitudes et d'altération de la qualité de vie pour les patients et leur entourage.

Ainsi, début 2023, trois associations de patients atteints de cancers du poumon avec des mutations rares et 150 oncologues ont adressé un courrier au ministère de la santé et de la prévention alertant sur les difficultés d'accès aux nouveaux anticancéreux après que les évaluations rendues par la Commission de la Transparence (CT) sur ces produits n'aient bloqué leur inscription au remboursement¹⁴ : sur 20 avis concernant des pathologies avec des mutations rares dans le cancer du poumon, les associations ont déploré « 11 refus et 5 avis positifs mais avec des ASMR V » et ont déclaré « redouter que les laboratoires se détournent de la France si l'accès au marché des nouvelles thérapies devient trop complexe ». Au cours d'un rendez-vous au ministère ayant fait suite à l'envoi de ce courrier, les associations de patients ont défendu une « révision des critères d'évaluation de la CT pour les médicaments innovants dans des cancers rares en acceptant d'évaluer positivement l'incertitude en intégrant de nouveaux critères ».

De même, la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP) a évoqué une « perte de chance pour les patients français » après que plusieurs avis défavorables à une prise en charge par la solidarité nationale d'anticancéreux ciblant des tumeurs avec des anomalies génétiques rares ou des marqueurs agnostiques, aient été rendus par la CT¹⁵ : la SFMPP a alors dénoncé une situation « en discordance avec les utilisations du médicament européennes, américaines » et le fait que les « praticiens se trouvent confrontés à un dilemme, puisque des recommandations internationales existent sur ces conditions ». Finalement, elle a appelé la CT à « se saisir de ce changement de paradigme [qu'est la médecine de précision] pour permettre aux patients de bénéficier de ces innovations ».

Enfin, troisième exemple illustrant ces problématiques d'accès malgré un faible niveau de preuve : début 2023, après l'évaluation par la CT du traitement par cellules CAR-T CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), au cours de laquelle la CT a estimé qu'il présentait un service médical rendu (SMR) important mais pas d'amélioration du SMR (ASMR V), au même titre que l'autre CAR-T homologué, ABECMA (idecabtagene vicleucel, BMS/Bluebird bio), une association de malades du myélome multiple a lancé une mobilisation "contre les décisions

mortifères de la HAS [Haute Autorité de Santé]". Elle a ainsi lancé une pétition pour défendre "le droit à l'accès à l'innovation pour les malades du myélome multiple" et une invitation à alerter les parlementaires. Dans le courrier type associé à cette mobilisation, cette association de patients a mis en avant le fait que ces innovations thérapeutiques étaient très attendues et plébiscitées par les médecins et les patients, et que pour ces derniers, l'accès à ces nouveaux médicaments constituaient non seulement une urgence mais surtout une question de survie. L'association a dénoncé des décisions s'appuyant « sur une doctrine obsolète » qui conduit à « refuser les traitements en question pour des malades en échec thérapeutique, c'est-à-dire à les vouer à une mort certaine »¹⁶.

A noter que les dispositifs d'accès précoces dérogatoires apportent une réponse partielle à ces problématiques : s'ils permettent l'accès à certains médicaments ayant un caractère innovant et malgré l'absence de données d'efficacité et tolérance matures, il faut souligner que ceux-ci, non seulement prennent automatiquement fin en cas d'avis défavorable au remboursement dans la procédure de droit commun, mais suivent également un circuit de prescription et délivrance particulier (dispensation exclusivement hospitalière notamment).

Par ailleurs, si ces considérations apparaissent légitimes, elles ne peuvent permettre de justifier une prise en charge par la solidarité nationale d'un médicament supposément innovant dont le niveau de preuve est dégradé.

En effet, l'histoire a montré à de nombreuses reprises que des traitements considérés comme prometteurs sur la base d'un mécanisme d'action pertinent et de résultats d'études cliniques précoces encourageants, ont ensuite pu échouer lors des phases plus avancées de développement. Une étude publiée en 2016¹⁷ a ainsi montré que sur la période 1998 – 2008, malgré des résultats de phase 2 prometteurs, 54% des candidats-médicaments ont échoué en phase 3, l'efficacité s'étant finalement révélée insuffisante ou les études de phase 3 ayant mis en évidence des problèmes de sécurité.

En ce sens, il apparaît sur le plan éthique difficilement acceptable de laisser un accès à une nouvelle option thérapeutique en l'absence de preuve : il demeure un risque que ces traitements présentés comme prometteurs défavorisent en réalité les patients, le rapport

bénéfice/ risque pouvant s'avérer défavorable (si le traitement n'apporte en réalité pas de bénéfice clinique ou s'il expose à une augmentation des risques d'événements indésirables par exemple). Or, en l'absence de plan de développement adapté ou dans le cadre d'un accès compassionnel, cette prise de risque temporaire ne permettra jamais la validation ou la réfutation du bénéfice du traitement. A ce titre, la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) considère l'approche compassionnelle « non opérante, et donc inacceptable »¹⁸.

A noter que ce niveau élevé d'incertitude peut également avoir une incidence sur la soutenabilité des systèmes de santé : opérant avec des budgets contraints, il est nécessaire pour les décideurs politiques d'optimiser l'allocation des ressources. Dans ce contexte, dans une logique de régulation des dépenses de santé, il apparaît justifié de n'admettre au remboursement, et donc à la prise en charge par la collectivité, que les interventions médicales ayant un niveau de preuve suffisant.

2.3. Limites méthodologiques inhérentes aux essais monobras

Les études mono-bras consistent en un suivi prospectif d'un échantillon de patients recevant tous le traitement de l'étude. Ce schéma d'étude est généralement utilisé pour recueillir des preuves préliminaires de l'efficacité du traitement (phase précoces) ou pour recueillir des données supplémentaires sur la tolérance (*open-label extension studies*)¹⁹. En effet, ces études ne permettent d'obtenir qu'une valeur descriptive du critère de jugement, mais qu'il ne faut pas considérer comme un effet « absolu » : en effet, en l'absence de bras contrôle, il est impossible de suivre un raisonnement contrefactuel et ainsi de faire la distinction entre l'effet propre du traitement, un potentiel effet placebo et l'effet de l'évolution naturelle de la maladie, rendant par conséquent impossible la démonstration d'un bénéfice.

En raison de ces limites, les essais mono-bras ne peuvent avoir une valeur démonstrative que dans des situations très exceptionnelles : lorsque l'évolution de la maladie est d'évolution nécessairement péjorative, sans amélioration spontanée possible, et alors que les effets placebo sont minimes ou inexistants (situation de réponse univoque ou 0%/100%), ou lorsque

le faible nombre de patients (maladies rares et ultra-rares) rend la randomisation difficile^{2,18,20}.

La conception des essais mono-bras est alors critique : l'objectif et l'hypothèse d'intérêt doivent être clairement définis et un taux de réponse minimum cliniquement pertinent préétabli sur la base des données disponibles dans la littérature.

Pour souligner ces problématiques méthodologiques inhérentes aux essais mono-bras, la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT) a recensé dans son livre blanc (« De la nécessité de la méthodologie dans l'évaluation des médicaments »), des exemples de traitements considérés comme apportant un bénéfice sur la base d'une comparaison non formalisée des résultats d'une étude mono-bras par rapport à une référence subjective ou implicite, mais pour lesquels les études de phase III contrôlées randomisées se sont par la suite avérées non concluantes¹⁸ :

Tableau 3 - Retour d'expérience : études mono-bras dont les résultats n'ont pas été confirmés dans des essais contrôlés randomisés bien conduits (source : SFPT¹⁸ - De la nécessité de la méthodologie dans l'évaluation des médicaments)

Traitement	Étude mono-bras	Phase 3 non concluante
Epacadostat par-dessus pembrolizumab dans le mélanome avancé	ECHO-202/KEYNOTE-037 (Taux de réponse 55%)	ECHO-301/KEYNOTE-252 (taux de réponse groupe traité 34%)
Pembrolizumab monothérapie dans le cancer de la vessie	KEYNOTE-0523	KEYNOTE-361 arrêté prématurément pour surmortalité ⁴
Pembrolizumab dans le carcinome hépatocellulaire	KEYNOTE-224	KEYNOTE-2405
L'atezolizumab en première ligne du cancer de la vessie métastatique	IMvigor 210 (NCT02108652)	IMvigor 211 et Imvigor130 (NCT02807636)
Remdesivir dans la COVID-19	SIMPLE [8]	RECOVERY, DISCOVERY
Atezolizumab en association avec le nab-paclitaxel) dans le cancer du sein triple négatif métastatique PD-L1-positif	IMpassion130	IMpassion131
belantamab mafodotin dans le myélome multiple RRMM	DREAMM-2 (NCT03525678)	DREAMM-3 (NCT04162210)
Pembrolizumab pour le cancer du poumon métastatique à petites cellules en 2 ^{ème} ligne	KEYNOTE-158 (NCT02628067) KEYNOTE-028 (NCT02054806)	KEYNOTE-604 (NCT03066778)
Nivolumab pour le cancer du poumon métastatique à petites cellules en 2 ^{ème} ligne	CheckMate-032 (NCT01928394)	CheckMate-451 (NCT02538666) CheckMate-331 (NCT02481830)
Nivolumab dans l'hépatocarcinome	CHECKMATE-040 (NCT 01658878)	CheckMate-459 (NCT02576509)
Durvalumab dans le cancer de la vessie métastatique en 2 ^{ème} ligne		DANUBE

Pour une partie de ces exemples, l'enregistrement accéléré obtenu auprès de la FDA à partir de l'étude monobras a été retirée après l'échec de l'essai de confirmation (cf. section 8.2)

2.4. Améliorer le niveau de preuve des essais monobras : le recours aux comparaisons externes

2.4.1. Comparaison à cohorte historique

Dans les situations où les études mono-bras seraient rendues acceptables, une comparaison formalisée à des données externes reste nécessaire pour l'interprétation des données et la démonstration d'un bénéfice.

Dans ce cas, les données du groupe contrôle, permettant le raisonnement contrefactuel, ne proviennent pas de la même étude que les données du groupe test : les études à contrôle

externe permettent de formaliser la comparaison des résultats d'une étude mono-bras avec des données préalablement collectées (contrôle historique).

Plusieurs types de comparateurs externes peuvent être utilisés¹⁸ :

- Norme, valeur de référence qui peut être fixée par une « exigence réglementaire », ou issue de la littérature ou d'une conférence de consensus ;
- Cohorte disponible sous la forme d'une publication (données agrégées) ou publication d'un essai randomisé
- Cohorte avec accès aux données individuelles permettant la constitution d'un groupe contrôle synthétique, données individuelles d'un essai randomisé

Le principal avantage des essais à contrôle externe est de permettre à tous les patients de recevoir le traitement potentiellement innovant, ce qui est particulièrement attractif tant pour les patients et que les cliniciens dans les situations d'impasse thérapeutique, tout en permettant, d'évaluer l'apport du traitement par rapport à la situation sans traitement.

La principale limite à l'utilisation d'études à contrôle externe est l'impossibilité de contrôler les biais : en l'absence de randomisation, il est méthodologiquement ardu d'établir la comparabilité entre les deux groupes comparés, la population qui compose le groupe contrôle étant différente de celle qui compose le groupe traité (biais de confusion). Un large nombre de facteurs peuvent en effet différer entre les groupes, affectant de fait les résultats : caractéristiques démographiques, critères de diagnostic, stade ou gravité de la maladie, état général, facteurs de risque, traitements concomitants, méthodes d'évaluation des résultats, etc. Il est par ailleurs bien documenté que les groupes contrôles historiques ne recevant pas de traitement ont tendance à avoir un moins bon pronostic que les groupes recevant des traitements, reflétant ainsi un biais de sélection²¹.

De fait, les comparaisons naïves des estimations ponctuelles ou des bras actifs issus d'essais contrôlés distincts ne peuvent être admises, celles-ci exposant à un trop grand nombre de biais, et l'utilisation d'une méthode de formalisation est attendue.

Si plusieurs méthodes d'ajustement ont été proposées pour permettre le contrôle des facteurs de confusion, encore faut-il pour qu'elles soient efficaces que le biais de confusion résiduelle, résultat de la persistance notamment de facteurs de confusion non identifiés et de

facteurs identifiés mais non mesurés, n'empêche pas l'interprétation des résultats. Dans cette optique, une revue systématique de la littérature ayant pour objectif d'identifier tous les facteurs pronostiques doit être réalisée préalablement et une analyse de l'importance du biais de confusion résiduel (notamment via l'utilisation de contrôles négatifs) est attendue. L'*International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use* (ICH) recommande dans sa *guideline* E10²¹ de choisir un groupe externe pour lequel des informations détaillées sont disponibles, dans l'idéal des données individuelles, notamment en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, l'état de base, le traitement concomitant et l'évolution au cours de l'étude, l'état de base, le traitement concomitant et l'évolution au cours de l'étude. Il est également attendu que les critères de jugement de l'étude soient évalués avec une méthodologie similaire à celle employée du groupe contrôle.

Par ailleurs, le choix de la référence de comparaison est souvent effectué de manière *post-hoc*, avec le risque que le comparateur ait été délibérément choisi pour favoriser le produit en développement, limitant d'autant plus la robustesse des données générées. Est ainsi attendue la réalisation d'une revue systématique de la littérature permettant de recenser toutes les cohortes existantes, et la fixation *a priori*, dès la conception du protocole de l'étude mono-bras de la cohorte de comparaison et de la méthode d'analyse²¹. Par ailleurs, le choix *a priori* de la référence de comparaison lors de la construction du protocole peut contribuer à la minimisation du biais de confusion en permettant d'aligner les critères d'éligibilité et de jugement avec ceux utilisés pour la construction du contrôle externe.

2.4.2. Comparaison de traitements indirecte

Une stratégie pour palier à l'absence de comparaison directe (*head-to-head*) entre plusieurs traitements est l'emploi de comparaisons de traitements indirectes. Celles-ci sont notamment particulièrement pertinentes en cas de développements concomitants de plusieurs compétiteurs ou lorsque la stratégie thérapeutique évolue rapidement : dans ces circonstances, les comparaisons de traitement indirectes doivent en théorie permettre, en extrapolant ce qu'auraient pu être les résultats d'un essai de comparaison directe entre les deux produits, de positionner ces derniers dans la stratégie thérapeutique dès leur commercialisation²².

Les techniques de comparaison indirecte permettent de comparer l'effet d'un traitement A à celui d'un traitement B à partir des résultats des essais de A et de B, dans le cas où ces derniers ont été conduits avec le même comparateur (voir Figure 4). La comparaison est alors indirecte dans le sens où elle fait appel à un intermédiaire : le contrôle commun.

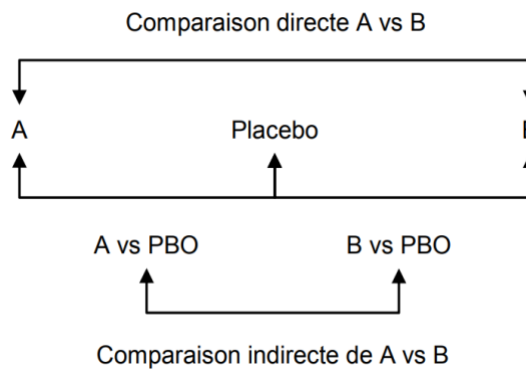


Figure 4 - Illustration des principes de comparaison directe et indirecte (source : HAS²³)

Ces méthodes de comparaison indirecte reposent sur l'hypothèse d'échangeabilité des effets entre les essais comparés (hypothèse de transitivité)²² : en partant du principe selon lequel les résultats de plusieurs essais sont cohérents, si les produits A et B avaient été directement comparés l'un à l'autre, les mêmes résultats auraient été retrouvés que lorsque comparés via le contrôle commun (Figure 5 - Hypothèse de transitivité (source : M. Cucherat)Figure 5).

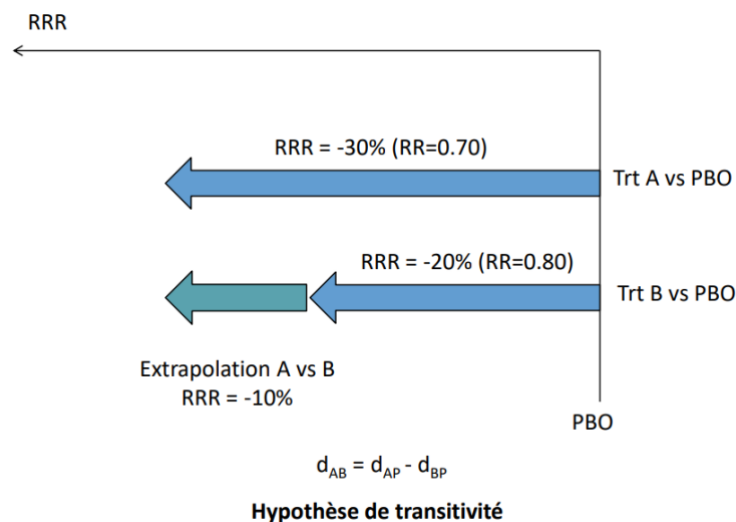


Figure 5 - Hypothèse de transitivité (source : M. Cucherat²⁴)

Cependant, en l'absence de randomisation, rien n'assure la comparabilité des populations d'intérêt (biais de confusion) : un large nombre de facteurs peuvent différer entre les groupes, affectant de fait les résultats (caractéristiques démographiques, critères de diagnostic, stade ou gravité de la maladie, état général, facteurs de risque, traitements concomitants, méthodes d'évaluation des résultats, etc.). Comme pour les études à contrôle externe, il est ainsi nécessaire de préalablement montrer qu'il n'y a pas de modificateurs d'effets (co-variables d'interaction) entre les populations que l'on cherche à comparer, ou que, si modificateurs d'effet il y a, leur répartition entre les deux groupes n'est pas de nature à affecter leur comparabilité.

Méthodes de formalisation des comparaisons externes^{20,22,23,24,26}

- **Comparaison à une norme**

La forme la plus simple de formalisation de la comparaison externe est la comparaison statistique à une valeur de référence, prédéfinie au protocole et censée représenter la valeur attendue sans le nouveau traitement. Cette valeur de référence doit être argumentée et basée sur une revue systématique de la littérature.

Cette approche est limitée par l'impossibilité d'ajuster la valeur de référence en fonction des caractéristiques des patients effectivement inclus.

- **Comparaisons indirectes ajustées de Bucher (« *adjusted indirect comparison* »)**

L'estimation indirecte ajustée permet de réaliser une comparaison indirecte deux à deux à partir de la mesure des effets d'une stratégie A vs placebo (RR_A) et celle d'une stratégie B vs placebo (RR_B).

Cette méthode permet de neutraliser le risque de base des essais de A et de B, rendant ainsi la comparaison indirecte valide même si les patients étudiés dans les essais de A et de B diffèrent.

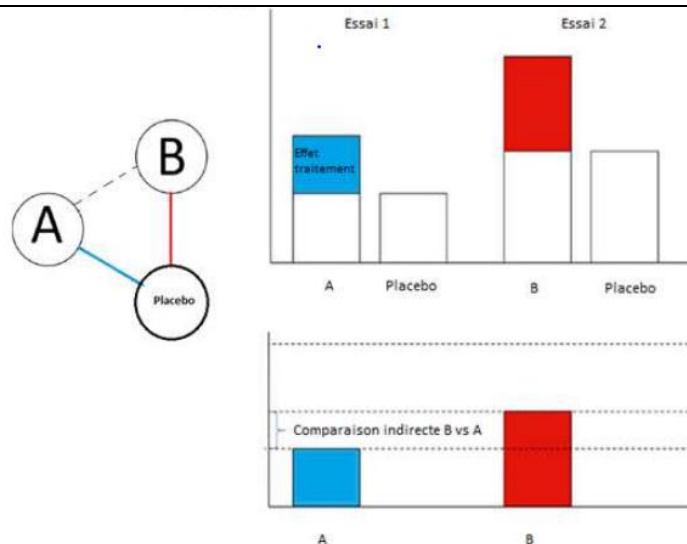


Figure 6 – Comparaison indirecte ajustée (méthode de Bucher)²⁵

La validité de cette approche repose sur l'hypothèse de stabilité des effets : il faut qu'il y ait une cohérence entre les deux risques relatifs RR_A et RR_B que l'on souhaite comparer. Autrement dit, dans les conditions où le traitement B a été évalué contre placebo, l'évaluation du traitement A aurait donné le même risque relatif que celui qui a été observé dans l'essai de A versus placebo effectivement réalisé, et réciproquement. Cela nécessite par conséquent que la distribution des modificateurs d'effets soient comparables entre les essais (voir l'encadré « Méthodes de formalisation des comparaisons externes »)

- **Méta-analyses en réseau (« network meta-analysis »)**

Les méta-analyses en réseau permettent de prendre en compte tous les essais réalisés dans une indication donnée pour fournir des efficacités relatives entre les différents traitements, qu'ils aient été ou non comparés directement : les méta-analyses en réseau combinent les résultats des comparaisons directes, et ceux des comparaisons indirectes afin de hiérarchiser, à partir de l'estimation des tailles d'effet, l'ensemble des traitements compris dans le réseau²⁶.

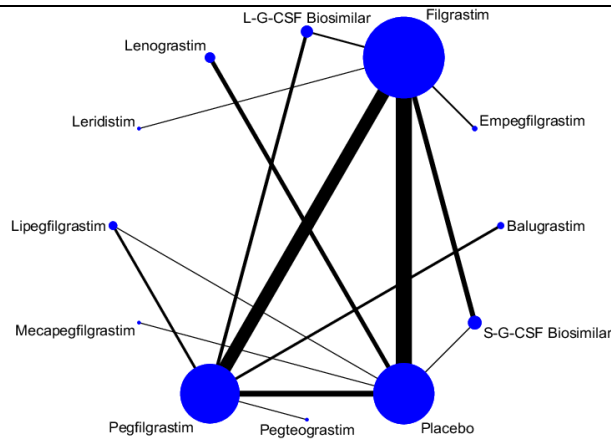


Figure 7 - Exemple de méta-analyse en réseau (source : Yong Wang et al. 2017²⁷)

Plusieurs modèles ont été proposés dans la littérature pour représenter des réseaux, la méthode la plus fréquemment utilisée étant la méthode d'estimation bayésienne²⁸.

- **Matching-adjusted indirect comparisons (MAIC) ou ajustement avec des données agrégées**

Les MAIC permettent d'utiliser les données agrégées d'une publication comme contrôle externe en réalisant un ajustement par pondération des patients de l'étude mono-bras (pour laquelle on dispose des données individuelles) pour rendre ces derniers comparables, sur les variables disponibles, à la population de la publication.

- **Création d'un groupe « synthétique » à partir de données individuelles**

Lorsque les données individuelles sont disponibles, elles peuvent être utilisées pour créer un groupe comparable à celui de l'essai monobras. Plusieurs méthodes basées sur un score de propension peuvent ensuite être utilisées pour réaliser un ajustement, un appariement (*matching*), une stratification, ou une pondération (IPTW).

Cette méthode est la plus robuste.

2.5. Position de la HAS vis-à-vis des essais monobras

Comme explicité dans sa doctrine, l'exercice de comparaison par rapport à l'existant constitue la base de l'évaluation médicale rendue par la CT : la CT évalue l'apport d'un médicament par rapport aux alternatives disponibles, que ce soit en termes d'efficacité ou de sécurité. En effet, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, en France, il est nécessaire de démontrer une supériorité par rapport à l'existant : les spécialités qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu, ni économies dans le coût du traitement médicamenteux ne peuvent pas être inscrites sur l'une des listes des médicaments remboursables.

De fait, les comparaisons à un comparateur actif, et plus particulièrement *versus* comparateur cliniquement pertinent, réalisées dans le cadre d'essais randomisés en double aveugle, sont centrales dans l'évaluation rendue par la CT : la doctrine de la CT précise bien que « les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament » et que « seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma thérapeutique donné ».

Toutefois, face à l'augmentation des demandes d'évaluation de médicaments reposant sur des données de faible niveau de preuve, et suite à la demande du ministre des Solidarités et de la Santé de l'époque, Olivier Véran d'initier « un travail approfondi sur les nouvelles méthodologies de recherche clinique » et manifestant le souhait « d'adapter l'évaluation au contexte du produit de santé évalué, en intégrant de nouvelles approches méthodologiques »²⁹, la HAS a fait évoluer sa doctrine. La dernière version de la doctrine de la CT, adoptée le 15 février 2023², a ainsi intégré la possibilité, pour les essais cliniques mono-bras avec une comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, d'obtenir une valorisation du niveau de Service Médical Rendu (SMR) ou du niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) (voir Annexe 1, Tableau face/ face – Analyse comparative de la doctrine de la Commission de la Transparence).

Par ailleurs, dans l'optique de clarifier ses exigences en matière de méthodologie pour la construction et l'analyse de résultats basés sur un contrôle externe, la HAS a conduit entre octobre 2021 et janvier 2022, une consultation d'associations de patients, universitaires,

industriels et experts pour émettre une série de recommandations³⁰. Ainsi, dans le *position paper* issu de cette consultation, la HAS liste des points de vigilance à prendre en compte lorsqu'un laboratoire souhaite soumettre un dossier basé uniquement sur des essais non contrôlés. Ces points de vigilance, qui conditionnent l'acceptabilité des contrôles externes, peuvent être rassemblés en trois axes :

1) Pertinence de l'étude proposée :

- a. Justification de l'absence de randomisation ; les laboratoires sont par ailleurs invités à discuter de la pertinence des données produites et rassemblées lors de rencontres précoces, qu'elles soient européennes (*European joint scientific consultations*) ou nationales.
- b. Design de l'étude : planification précoce dans le développement et avant la mise en œuvre de l'essai non contrôlé (définition des objectifs de l'étude, de la population étudiée, de l'intervention, du comparateur et des critères de jugement dans un protocole et un plan d'analyse statistique, sélection *ex-ante* du contrôle externe et potentielle génération de données de vie réelles)

2) Fiabilité du bras externe retenu :

- a. Recherche exhaustive et sélection des sources de données pertinentes : revue systématique de la littérature bien conduite permettant d'identifier les variables pronostiques pertinentes, facteurs de confusion et modificateurs d'effet et revue systématique de la littérature bien conduite permettant d'identifier les sources de données pertinentes pour la construction du bras contrôle externe.
- b. Sélection non orientée du contrôle externe : le comparateur et la (les) source(s) externe(s) de données doivent être choisis indépendamment des résultats de l'essai non contrôlé ; ils doivent permettre de répondre à la question de recherche et correspondre au traitement standard de façon à ne pas favoriser arbitrairement le traitement d'intérêt.

3) Transparence et robustesse des analyses comparatives :

- a. Le protocole de l'étude, le plan d'analyse statistique et le rapport permettent une évaluation transparente et appropriée de l'étude.

- b. Un modèle d'inférence causale contrôlant un ensemble approprié de facteurs de confusion et ciblant l'estimation prédéfinie a été correctement spécifié et estimé.
- c. Le modèle est de préférence basé sur une méthode utilisant uniquement les données individuelles des patients, tels que les scores de propension, la g-computation ou estimateurs doublement robustes.
- d. Les hypothèses sous-jacentes ont été examinées et semblent être respectées (telles que la positivité, un chevauchement suffisant et un équilibre suffisant pour les scores de propension).
- e. Les facteurs de confusion résiduels ont été étudiés à travers des analyses utilisant des contrôles négatifs et positifs, une analyse de la cohérence des résultats retrouvés avec l'utilisation d'autres contrôles externes, et une analyse quantitative des biais.
- f. Les caractéristiques de l'essai non contrôlé et du contrôle externe sont suffisamment proches pour exclure d'autres sources de biais (biais de sélection, biais d'attrition, biais de mesure).
- g. La sécurité est suffisamment bien documentée dans les deux groupes.

3. Analyse : quelle évaluation par la Commission de la Transparence des demandes de remboursement reposant sur des études non comparatives, sur la période juillet 2020 – juin 2023 ?

3.1. Objectifs

L'objectif de cette analyse est de réaliser un état des lieux des évaluations menées par la HAS, sur les trois dernières années, concernant les demandes d'inscription au remboursement s'appuyant sur des données non directement comparatives, puis d'identifier les situations dans lesquelles l'évaluation a pu être valorisée par la Commission de la Transparence malgré l'absence de données de comparatives : comment les demandes reposant sur des données issues d'études non comparatives ont-elles été évaluées par la CT et pourquoi ? Quels sont les déterminants de l'acceptabilité des essais non comparatifs ?

3.2. Méthodes

Pour répondre à ces questions, a été réalisée une étude observationnelle, descriptive, rétrospective sur l'ensemble des avis de transparence définitifs adoptés par la CT entre le 1^{er} juillet 2020 et le 30 juin 2023, reposant principalement sur les résultats d'études cliniques non comparatives (études mono-bras ou essais *baskets*²).

L'extraction des données a été réalisée via la base de données Prismaccess. La période d'étude, 3 ans, a été choisie pour collecter suffisamment d'avis de CT, les dossiers reposant sur des études mono-bras ne représentant qu'une fraction des dossiers évalués par la CT, et pour refléter la méthode actuelle d'évaluation de la CT, sachant que les deux dernières versions de la doctrine de la CT ont été adoptées respectivement en décembre 2020³¹ et en février 2023².

² Les essais *basket*, ou essais paniers, permettent d'évaluer un candidat-médicament ciblant une ou plusieurs anomalies moléculaires dans plusieurs localisations tumorales à la fois : les patients inclus, partageant tous la même altération, sont placés dans différentes cohortes (les paniers) en fonction de la localisation de leur tumeur. Ces essais, non randomisés, sont conçus pour permettre de démontrer le bénéfice d'une thérapie ciblée sur un ensemble d'histologies, là où en passant par la méthodologie traditionnelle, il aurait fallu démontrer l'efficacité du traitement histologie par histologie.

Prismaccess

Prismaccess est une base de données internationale, développée par la société française Prioritis et récemment rachetée par la société IQVIA. Elle compile et permet de réaliser des traitements sur l'ensemble des évaluations rendues par les autorités compétentes locales européennes et internationales (notamment françaises, allemandes, italiennes, espagnoles et du Royaume-Uni) en matière d'évaluation des technologies de santé, dont les autorités de santé françaises.

La base de données Prismaccess incorpore des données sur les médicaments depuis l'autorisation de mise sur le marché jusqu'aux publications de prix :

- Données réglementaires : détails de l'autorisation de mise sur le marché (indications approuvées dates d'approbation, etc.)
- Données de remboursement : statut de la procédure, admission au remboursement, décisions des autorités de santé, etc.
- Données cliniques : comparateurs, acceptation des critères d'évaluation, populations cibles
- Données économiques : données sur les prix au moment du lancement, coûts de traitement, ICER, etc.

N'ont été prises en compte que les évaluations en procédure d'instruction complète faisant suite à une demande d'inscription (primo-inscriptions ou extensions d'indication). Les réévaluations et évaluations en procédure simplifiée (évaluations des génériques, biosimilaires, hybrides et compléments de gamme) ont été exclues. En effet, cette analyse a pour objectif d'identifier les conditions sous lesquelles la démonstration d'une efficacité sur la base d'une étude non comparative est considérée comme valide par la CT. Or, les données présentées dans le cadre de ces deux types d'évaluation, les réévaluations et procédures d'inscription simplifiées, ont pour objectif de confirmer une démonstration préalablement établie plutôt que d'établir celle-ci à proprement parler. De fait, elles ont été exclues de l'analyse.

Ont également été exclus de l'analyse, la nutrition parentérale, les produits de contraste et les médicaments dérivés du sang.

Prismaccess ne permettant pas de réaliser un tri sur la base de la nature (comparative ou non comparative) des études supportant la demande d'inscription, ce tri a été réalisé manuellement.

Ont été extraits via Prismaccess®, la dénomination commune internationale (DCI), l'indication et aire thérapeutique concernée par la demande, le besoin médical, les niveaux de SMR et ASMR obtenus, la ou les listes concernées (listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou liste des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités), la potentielle restriction du périmètre de remboursement par rapport à l'indication revendiquée (oui/ non), le dépôt de données de comparaison indirecte (oui/ non), le dépôt d'une ou plusieurs contributions d'associations de patients (oui/ non) et s'il y a eu une phase contradictoire (audition) (oui/ non).

Les informations complémentaires permettant l'analyse des conditions d'acceptabilité des demandes d'inscription au remboursement reposant sur des études mono-bras ont été recueillies sur lecture des avis de transparence publiés sur le site de la HAS et transcription des examens et auditions associés, également disponibles en ligne, sur le site de la HAS : notamment, le cas échéant, la qualité méthodologique de la comparaison externe fournie.

Également à partir des informations issues des avis de transparence et transcriptions des examens par la CT, a été défini pour chaque spécialité, si une étude comparative était réalisable ou non. Pour définir cette définition de faisabilité d'une étude comparative directe, plusieurs éléments ont pu être pris en compte :

- la mention dans l'avis de CT (généralement dans le libellé du SMR ou de l'ASMR) qu'une « étude comparative était réalisable »,
- ou, le fait qu'une étude comparative était en cours à la date d'adoption de l'avis dans une indication superposable (mentionnée le cas échéant dans la section « programme d'études » des avis de CT),
- toute information concernant la faisabilité d'une étude comparative directe mentionnée dans les échanges avec les experts ou dans les discussions retranscrites lors des examens des spécialités.

Pour des raisons de praticité, aucun niveau supplémentaire de granularité n'a été utilisé ici : en fonction de l'indication revendiquée, l'essai comparatif direct a simplement été jugé comme « réalisable » ou « non réalisable ».

L'ensemble de ces données ont été collectées pour chaque « indication » évaluée : lorsque les niveaux d'ASMR ont été différenciés par la CT en fonction de sous-indication ou sous-population de l'indication totale, chacun des éléments mentionnés ci-dessus a été collecté spécifiquement pour chacune des sous-indications identifiées par la CT. A noter seuls les avis où plusieurs sous-indications/ sous-populations ont obtenus un SMR suffisant mais des niveaux d'ASMR différents ont été comptabilisés comme des « indications » distinctes : lorsque le SMR accordé par la CT était suffisant dans une sous-indication, et insuffisant dans une autre, l'évaluation n'a été comptabilisée qu'une seule fois, avec la mention « Périmètre de remboursement restreint ».

Néanmoins, au total, du fait de cette différenciation, le nombre « d'indications » est plus important que le nombre d'avis compris dans l'analyse.

L'ensemble des éléments mentionnés ci-dessus ont été rassemblés dans un tableau Excel (disponible en Annexe 2 – Liste des avis retenus) et traités via des tableaux croisés dynamiques (aucune hypothèse statistique n'a été formulée).

Enfin, en parallèle, la lecture des avis de CT a permis l'extraction d'informations supplémentaires sur le besoin médical et contexte de prise en charge, sur les données à l'appui de la demande d'inscription au remboursement, les éléments de discussion et notamment limites méthodologiques des études proposées par les laboratoires, le libellé du SMR et un potentiel caractère conditionnel du SMR, le libellé de l'ASMR et les données supplémentaires demandées par la CT (mise en place de registres, etc.). Ces informations supplémentaires n'ont pas été implémentées dans le tableau Excel de traitement des données mais ont permis une plus ample interprétation des évaluations rendues par la CT.

3.3. Résultats

3.3.1. Flow chart et caractéristiques des avis retenus : date d'adoption, motifs de demande et listes concernées

Sur la période juillet 2020 – juin 2023, 755 avis ont été adoptés par la CT concernant des inscriptions ou extensions d'indications, dont 161 concernant des génériques, biosimilaires ou hybrides.

Après tri des demandes d'inscription s'appuyant principalement sur des données non comparatives (données issues d'essai mono-bras ou d'essai *basket*), 73 avis ont été sélectionnés, correspondant à 76 « indications » en tenant compte des niveaux d'ASMR différenciés (Figure 8).

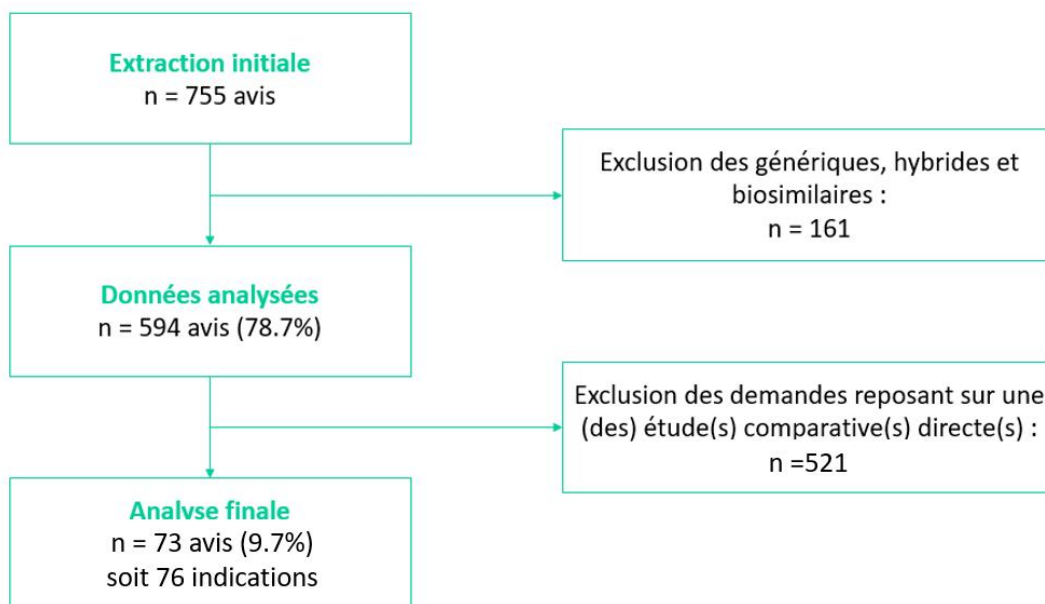


Figure 8 - Flow chart : avis de transparence extraits puis sélectionnés pour l'analyse

La liste complète des avis retenus pour l'analyse est disponible en Annexe 2.

Sur ces 73 avis adoptés par la CT entre juillet 2020 et juillet 2023, 27 correspondaient à des extensions d'indication (EIT) pédiatriques (dans des indications déjà évaluées chez l'adulte sur la base de données issues de phase III randomisées, comparatives).

Le Tableau 4 ci-dessous présente la répartition des avis tous types d'examen confondus et en excluant les extensions d'indication pédiatriques, en fonction de leur année d'adoption.

Tableau 4 - Répartition du nombre de dossiers évalués par la CT par année sur la période de l'étude

Année	Nombre de spécialités	Nombre de spécialités en excluant les EIT pédiatriques
2020	14	5
2021	22	15
2022	22	13
2023	15	13
Total général	73	46

Depuis 2020, le nombre d'avis reposant sur des études mono-bras est relativement stable : 22 sur les deux années complètes comprises dans cette analyse (2021 et 2022) et 14 et 15 respectivement sur les deux semestres (deuxième semestre de 2020 et premier semestre de 2023) compris dans l'analyse.

En excluant les extensions d'indication pédiatriques, il apparaît un nombre plus faible de dossiers évalués sur le deuxième semestre de l'année 2020 (5) et plus important sur le premier semestre 2023 (13) : il y a eu quasiment autant d'avis adoptés au cours du premier semestre de l'année 2023 que sur les années complètes 2021 et 2022 (respectivement 15 et 13 en 2021 et 2022) (Tableau 4).

Sur ces 73 avis adoptés sur l'ensemble de la période, 57.5% étaient des extensions d'indication (29.5% en excluant les extensions d'indication pédiatriques) et 42.5% correspondaient à des primo-inscription (70.5% en excluant les extensions d'indication pédiatriques) (Tableau 5).

Tableau 5 - Répartition des types de demandes évaluées par la CT sur la période d'analyse

Année	Nombre de spécialités	Nombre de spécialités en excluant les EIT pédiatriques
EIT	42	15
Primo-inscription	31	31
Total général	73	46

L'ensemble des avis concernaient une inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, et 36 (47%) demandaient également l'inscription sur liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

3.3.2. Caractéristiques des médicaments évalués : aires thérapeutiques, type de médicaments et données fournies

Sur l'ensemble des demandes d'inscription retenues dans l'analyse et en excluant les EIT pédiatriques, la majorité concernaient un médicament d'oncologie (39%) ou d'hémo-oncologie (24%) (Figure 9). Venaient ensuite les maladies rares (hors oncologie et hémo-oncologie, 18%) et les troubles de la coagulation (9%). A noter que, l'ensemble des avis d'oncologie et hémo-oncologie retenus dans l'analyse ciblaient des tumeurs rares.

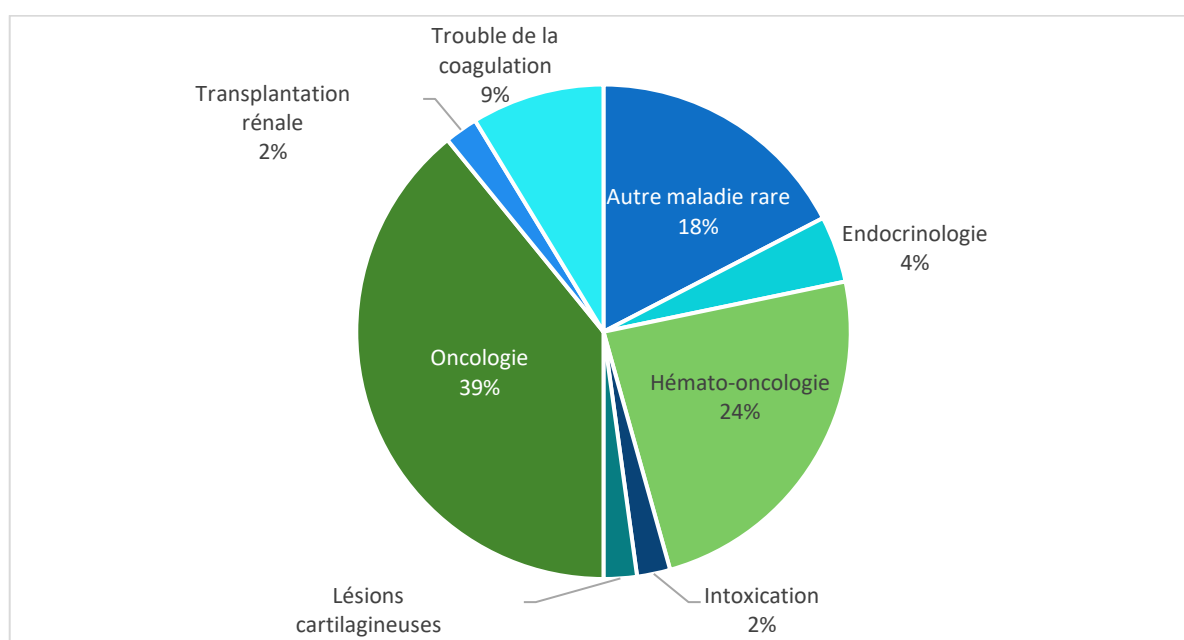


Figure 9 - Répartition des demandes d'inscription par aire thérapeutique en excluant les extensions d'indication pédiatriques (n = 46)

Parmi les 73 avis, 9 (12%) concernaient des médicaments de thérapie innovante (MTI). Ces derniers ciblaient tous des maladies rares, dont 6 relevant de l'oncologie ou hémo-oncologie.

Enfin, 8 avis (11%) étaient basés sur des essais *baskets*.

3.3.3. Caractéristiques des conclusions de la Commission de la Transparence : niveaux de SMR et ASMR

L'analyse brute des niveaux de SMR accordés par la CT montre que la très grande majorité des demandes d'inscription ont reçu un avis favorable au remboursement : tous avis confondus, 63 demandes (86%) ont reçu un avis favorable à l'inscription au remboursement (Figure 10). En excluant les extensions d'indications pédiatriques, ce taux de succès est légèrement moindre (80% des demandes d'inscription).

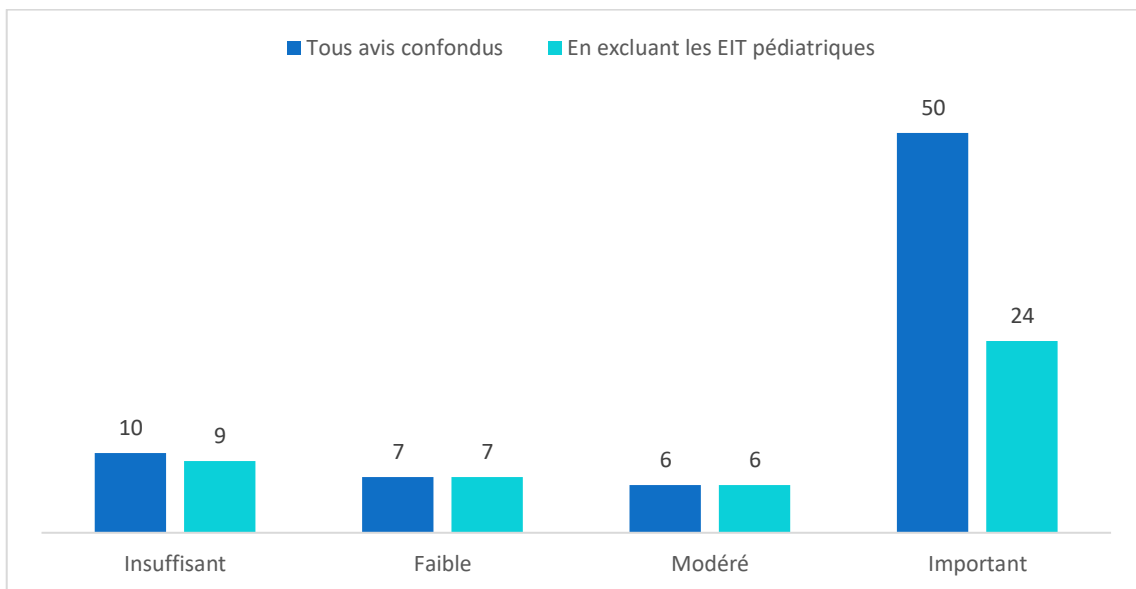


Figure 10 - Niveaux de SMR tous avis confondus (n=73) et en excluant les EIT pédiatriques (n=46)

Par ailleurs, sur l'ensemble de ces 63 demandes ayant reçu un avis favorable au remboursement, seules 16 d'entre elles (25%) ont vu leur périmètre de remboursement être restreint par la Commission de la Transparence (c'est-à-dire ont obtenu un SMR suffisant uniquement dans une sous-partie de l'indication revendiquée).

Concernant le niveau d'ASMR attribué par la CT, en excluant les extensions d'indications pédiatriques, parmi les 38 indications (pour 37 avis) ayant reçu un SMR suffisant, 8 (21%) ont obtenu une ASMR III dans tout ou partie de l'indication revendiquée, 6 (16%) une ASMR IV et 23 (63%) une ASMR V (Figure 11). Ainsi, pour une majorité des avis favorables au remboursement, la CT a considéré que ces spécialités n'apportaient pas de progrès thérapeutique.

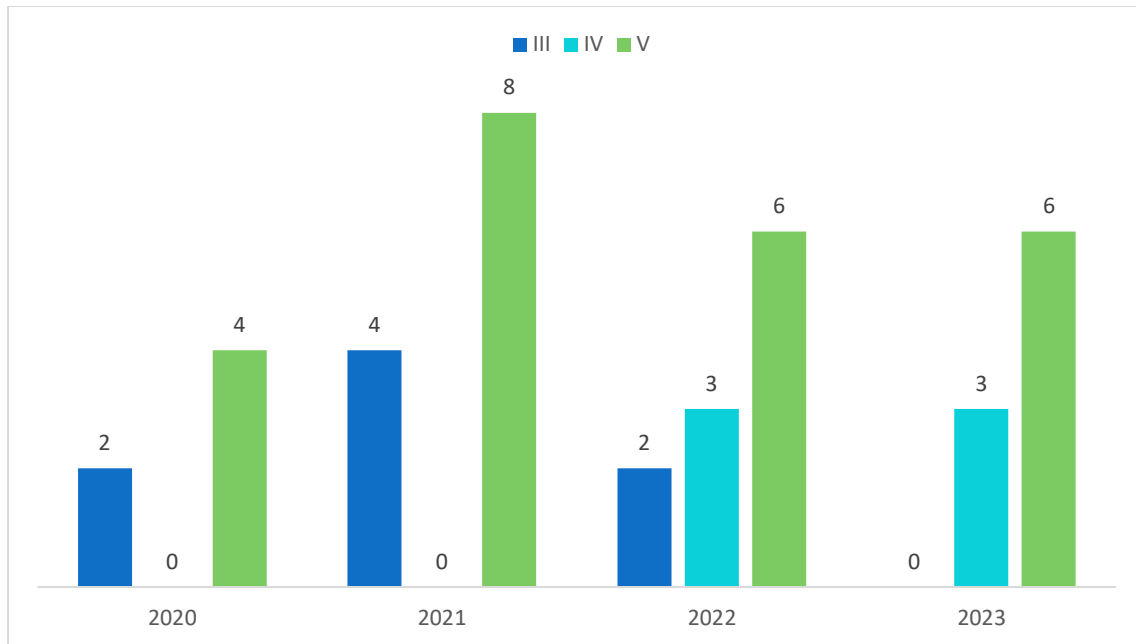


Figure 11 - Niveaux d'ASMR octroyés par année parmi les indications ayant obtenu un SMR suffisant et en excluant les EIT pédiatriques (n=38)

3.3.4. Évaluation des extensions d'indication pédiatriques

Il ressort globalement de l'évaluation des extensions d'indication pédiatriques des résultats conformes à la doctrine de la CT : en effet, bien que celle-ci ait été adoptée en février 2023, soit après que la grande majorité des avis définitifs compris dans cette analyse aient été adoptés (25/27, 93%), cette nouvelle version de la doctrine n'est finalement venue que confirmer la position préalablement adoptée par la CT.

Celle-ci indique notamment que dans la majorité des cas, l'évaluation chez l'enfant ou l'adolescent est alignée à celle précédemment octroyée chez l'adulte. Un SMR insuffisant pouvant toutefois être octroyé, sur la base des données cliniques fournies et des spécificités

d'évaluation des aires thérapeutiques concernées, en cas d'incertitudes sur la sécurité à moyen ou long terme.

De cette façon, sur les 27 avis d'extensions d'indications pédiatriques compris dans cette analyse, 24 (89%) ont reçu un SMR et une ASMR équivalents à ceux précédemment octroyés chez l'adulte, le libellé de l'ASMR faisant d'ailleurs souvent apparaître la mention « au même titre que l'adulte ».

Finalement, sur la période d'analyse (juillet 2020 – juillet 2023), seules 3 évaluations d'extensions pédiatriques ont dérogé à la règle (11%) : HARVONI et SOVALDI, évalués le 2 décembre 2020^{32,33}, qui ont reçu un SMR important, sans ISP, et une ASMR V dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, alors que l'ASMR octroyée en primo-inscription chez l'adulte était de niveau IV et II respectivement (avec ISP) ; et CABLIVI dont le niveau de SMR a été jugé insuffisant chez l'enfant en 2021³⁴ alors qu'il avait obtenu un SMR important et un ASMR IV chez l'adulte en 2019.

La liste des extensions pédiatriques considérées dans l'analyse, leur évaluation et évaluation chez l'adulte associée est disponible en Annexe 3 (Liste des extensions d'indication pédiatriques reposant sur des essais mono-bras, et évaluation chez l'adulte associée).

3.3.5. Impact d'une contribution d'une association de patients et groupes d'utilisateurs du système de santé

24 dossiers (52%, après exclusion des extensions d'indications pédiatriques) ont bénéficié du dépôt d'une contribution par une ou plusieurs associations de patients. L'analyse ne montre toutefois pas d'impact majeur d'une contribution patient sur le niveau de SMR octroyé par la CT (Figure 12) : légèrement plus de SMR insuffisants ont été octroyés en l'absence de contributions d'associations de patients (6 contre 3) sur la période d'analyse et un peu plus de SMR importants ont été attribués en présence d'une contribution de patients (13 contre 11), sans pour autant que les différences observées ne soient majeures.

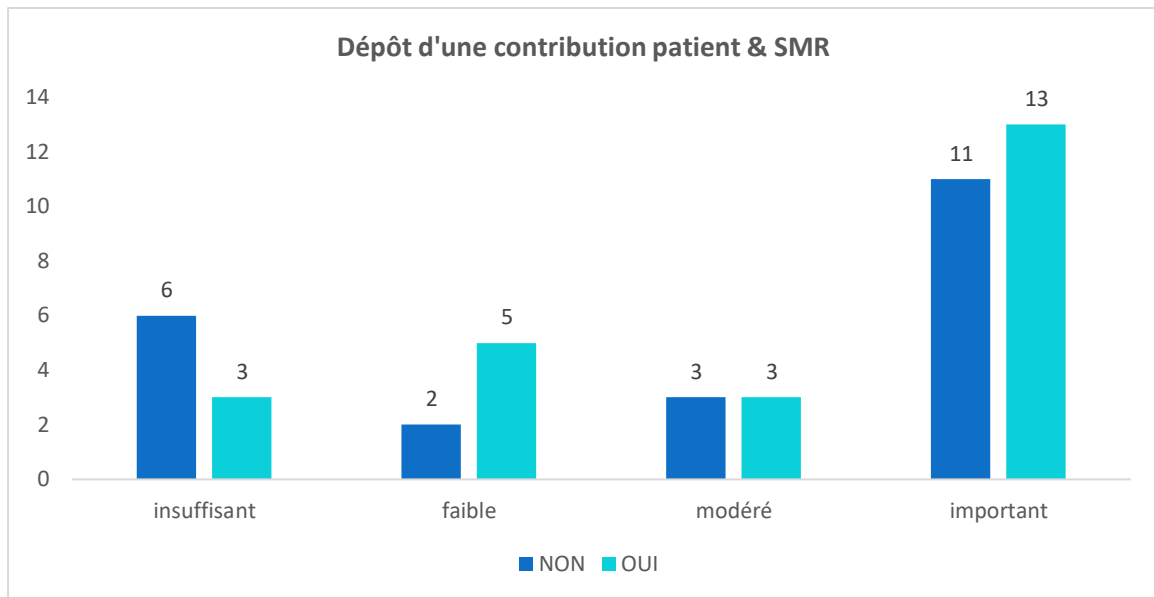


Figure 12 - Niveaux de SMR en fonction du dépôt d'une contribution d'association de patients pour les demandes d'inscriptions retenues dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques) (n=46)

De même, l'analyse ne montre pas d'impact majeur du dépôt d'une contribution d'association de patients ou d'usagers du système de santé sur le niveau d'ASMR octroyé par la CT (Figure 13) : légèrement plus d'ASMR modérée (III) ont été octroyées lorsqu'une contribution d'association de patients avait été versée (6 contre 2) sur la période d'analyse, mais le nombre d'ASMR IV et V octroyés était quasiment similaire (respectivement 4 contre 3 pour les ASMR IV, et 11 contre 12 pour les ASMR V).

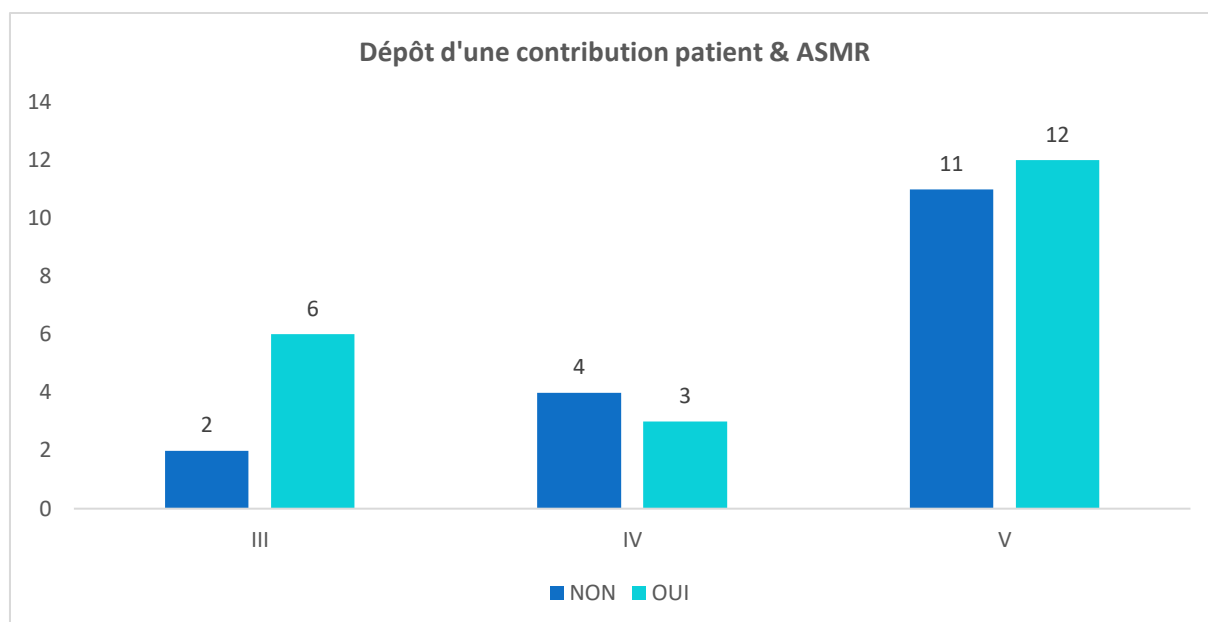


Figure 13 - Niveaux d'ASMR en fonction du dépôt d'une contribution d'association de patients pour les indications ayant reçu un avis favorable au remboursement et après exclusion des EIT pédiatriques (n=38)

3.3.6. Place du besoin médical dans l'évaluation des médicaments sans données comparatives directes

L'analyse des évaluations rendues par la CT en fonction du besoin médical montre une forte influence de ce dernier. Ramenée sur une base 100, et après exclusion des extensions d'indications pédiatriques, l'analyse montre que proportionnellement, plus de SMR suffisants (sur tout ou partie de l'indication revendiquée) ont été attribués lorsque le besoin était considéré non couvert, plutôt que lorsqu'il était partiellement ou très partiellement couvert (93% des avis contre 75%) (Figure 14).

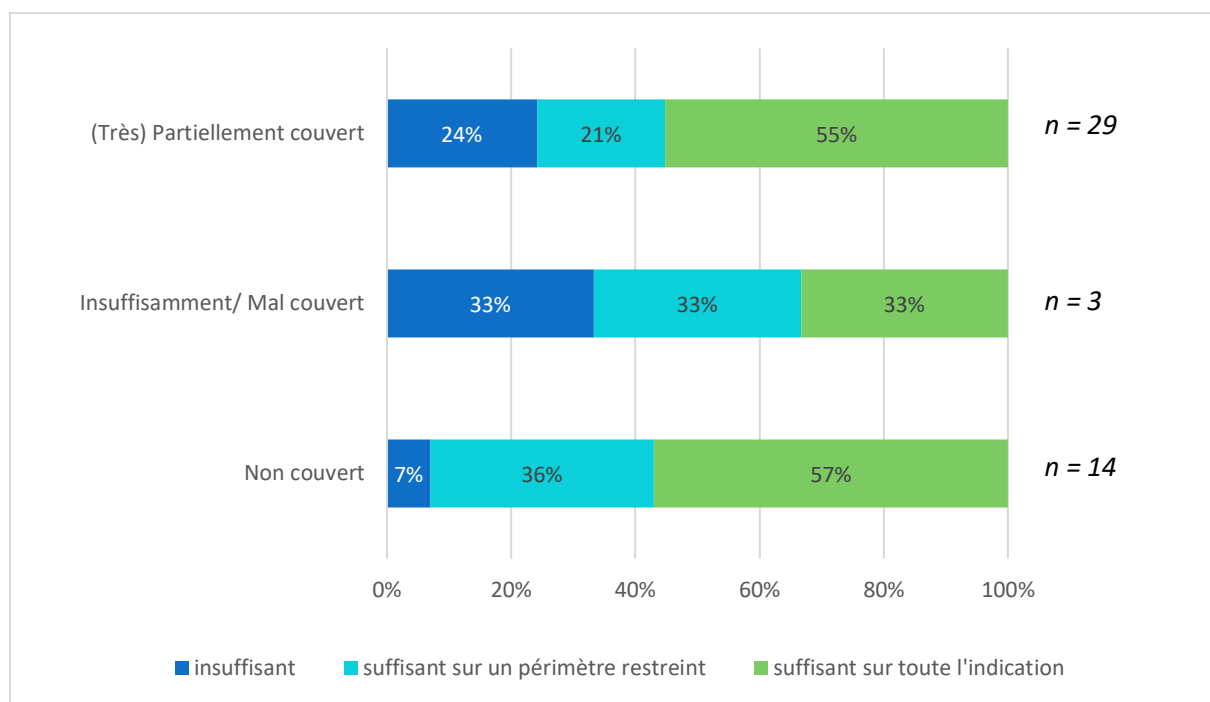


Figure 14 - SMR suffisant/ insuffisant octroyés en fonction du besoin médical pour les n=46 avis retenus dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques)

A noter cependant que proportionnellement, parmi les évaluations ayant reçu un avis favorable au remboursement sur tout ou partie de l'indication, il y a eu sur la période d'analyse, plus de restrictions du périmètre de remboursement lorsque le besoin médical n'était pas couvert (36%) que lorsqu'il était partiellement couvert (21%).

Avec un niveau de granularité supplémentaire, on observe que le niveau de SMR était légèrement plus fréquemment « important » lorsque le besoin médical était non couvert (57%) que lorsqu'il était partiellement (ou très partiellement) couvert (52%) (Figure 15).

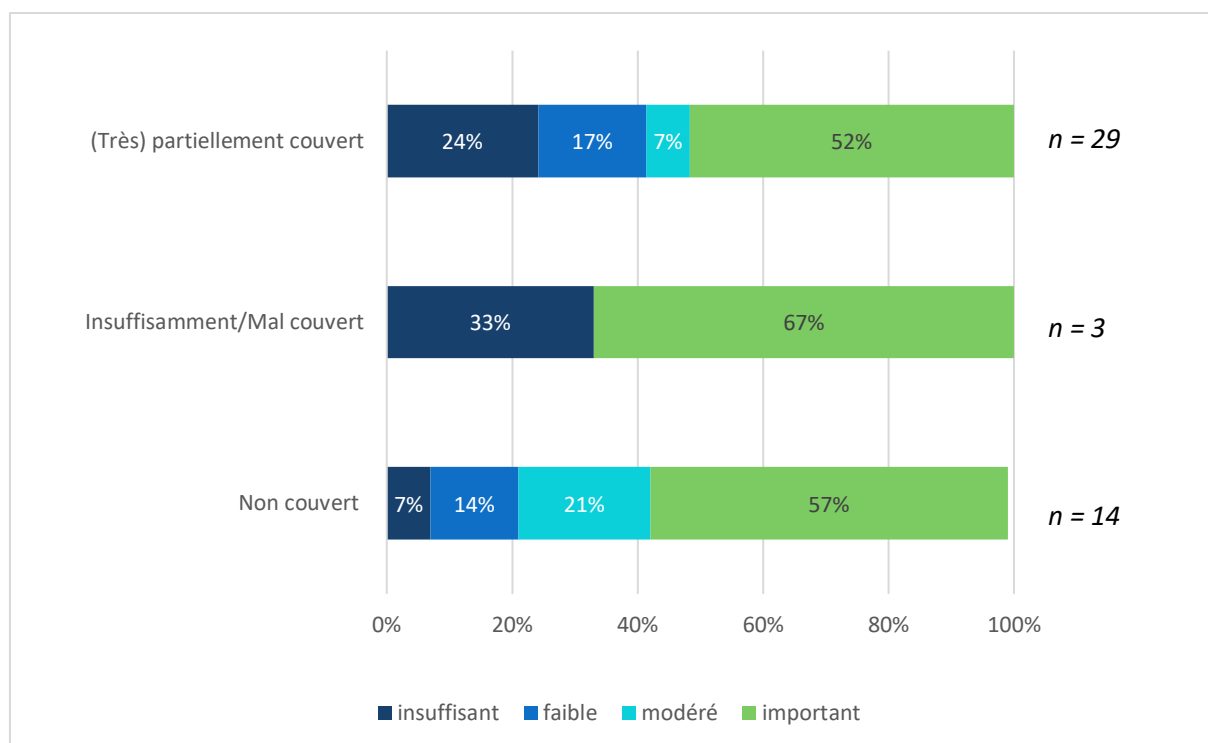


Figure 15 - Niveaux de SMR en fonction du besoin médical pour les 46 avis retenus dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques)

De même, l'analyse du niveau d'ASMR en fonction du besoin médical montre une tendance à l'évaluation plus favorable lorsque le besoin n'est pas couvert (Figure 16) : la proportion d'ASMR modérée (ASMR III) était nettement plus importante lorsque le besoin était non couvert (36%) que lorsqu'il était partiellement ou très partiellement couvert (10%). De même, 21% évaluations pour lesquelles le besoin médical était non couvert ont obtenu une ASMR mineure (ASMR IV), contre 7% des évaluations pour lesquelles le besoin médical était (très) partiellement couvert. Conséquemment, plus d'ASMR V ont été attribué dans le groupe « besoin médical partiellement couvert » (57%), que dans le groupe « besoin médical non couvert » (36%).

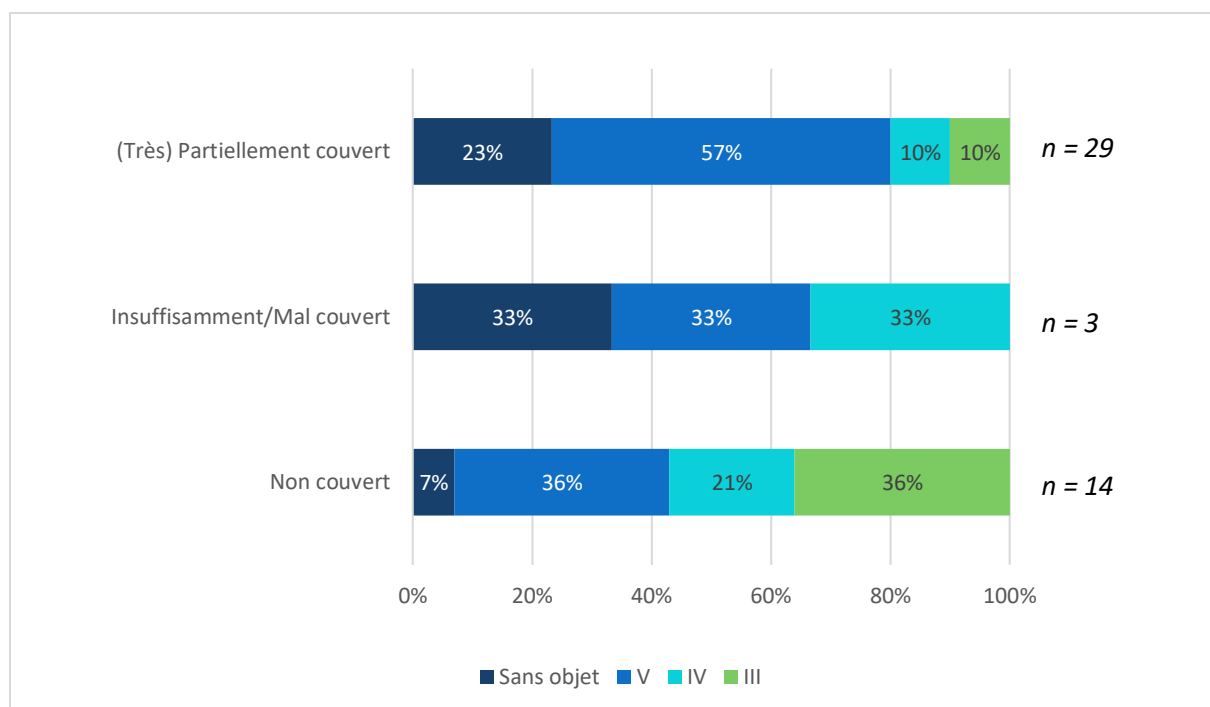


Figure 16 - Niveaux d'ASMR en fonction du besoin médical des 47 indications retenues dans l'analyse (après exclusion des EIT pédiatriques)

3.3.7. Évaluation lorsque la « réponse est univoque »

Parmi les évaluations en maladies rares, hors oncologie, l'analyse a fait ressortir 9 produits pour lesquels la réponse peut être considérée comme univoque : alors qu'une évolution péjorative quasi certaine était attendue en l'absence de traitement, une amélioration, sur un critère clinique pertinent, a été observée, permettant ainsi d'apprécier (sans toutefois pouvoir la quantifier) la valeur ajoutée de l'introduction d'un médicament dans la stratégie thérapeutique.

3 de ces produits sont des traitements de l'amyotrophie spinale, 1 est indiqué dans le traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale, 1 est une thérapie génique indiquée dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique, et enfin 4 sont des traitements de troubles de la coagulation.

- **Médicaments de l'amyotrophie spinale**

Parmi les 5 situations de réponse univoque compris dans l'analyse, 3 (60%) sont des traitements de l'amyotrophie spinale (SMA) : SPINRAZA (nusinersen) évalué le 22 juillet 2020³⁵ (extension d'indication), la thérapie génique ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) évaluée le 16 décembre 2020³⁶ (primo-inscription) et EVRYSDI (risdiplam) évalué le 8 septembre 2021³⁷ (primo-inscription).

En juillet 2020³⁵, SPINRAZA a fait l'objet d'un nouvel examen par la CT examen à la demande du laboratoire suite au dépôt de nouvelles données (extension d'indication au traitement de l'amyotrophie spinale 5q des nourrissons et enfants au stade pré-symptomatique). Cette extension d'indication s'appuie sur une étude clinique (étude NURTURE), de phase II, non comparative, multicentrique, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SPINRAZA chez des enfants pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA 5q et 2 ou 3 copies du gène SMN2.

Reconnaissant que l'histoire de la maladie implique une espérance de vie souvent limitée à 2 ans, sans acquisition de la station assise, la CT a indiqué qu'il était notable de constater que chez les 25 patients de l'étude, tous étaient vivants, avaient atteint la capacité de s'asseoir sans support et à l'âge de 24 mois, 72 % (18/25) des enfants n'avaient eu aucun symptôme de SMA. Ainsi, malgré les incertitudes sur la quantité d'effet et l'évolution à long terme des patients, SPINRAZA s'est vu octroyé un SMR important et une ASMR modérée (III).

De même, en décembre 2020³⁶, la CT a considéré que ZOLGENSMA apportait une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), au même titre que SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I (avec un SMR important), et EVRYSDI (risdiplam) a obtenu un SMR important et une ASMR III au même titre que SPINRAZA et ZOLGENSMA, dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type 1.

- **IDEFIRIX (imlifidase)**

Suivant le même raisonnement, IDEFIRIX (imlifidase), indiqué dans le traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale, a obtenu un SMR important et une ASMR IV le 30 mars 2022³⁸ : dans une étude pivot,

de phase II multicentrique, ouverte, d'une durée de six mois, a été démontré l'efficacité d'IDEFIRIX pour obtenir une conversion du *crossmatch* de positif à négatif chez des patients hyperimmunisés et en échec de désimmunisation. Ces patients jusque-là inéligibles à la transplantation rénale sont ainsi devenus greffables.

- **LIBMELDY (thérapie génique)**

Enfin, dans un contexte proche de la réponse 0% / 100%, le 21 avril 2021³⁹, la thérapie génique LIBMELDY (population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine), indiquée dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique, a obtenu un SMR important (sur un périmètre restreint : uniquement chez les enfants asymptomatiques sans manifestation clinique de la maladie, atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce), et une ASMR modérée (III). Dans un contexte de besoin médical non couvert (pour les formes infantiles tardives asymptomatiques), la démonstration de valeur de LIBMELDY s'est fondée sur une étude clinique de phase I/II, prospective, non randomisée, en ouvert, de supériorité, comparative *versus* une cohorte historique : les données disponibles à l'appui de l'inscription de LIBMELDY ont montré, malgré une méthodologie d'étude de faible qualité, notamment dû au faible échantillon dans cette maladie rare et aux analyses en sous-groupe sans gestion de l'inflation potentielle du risque alpha, une amélioration de la motricité par rapport à l'évolution naturelle de la maladie, et un gain de survie (aucun décès n'ayant été rapporté chez les enfants traités, contre 12 sur les 19 enfants de la cohorte historique).

S'il ne s'agit pas à proprement parler ici d'une situation d'évolution systématiquement péjorative en l'absence de traitement (certains patients de la cohorte historique ayant survécu), la CT a tout de même reconnu, avec l'appui des associations de patients, qu'il s'agissait d'une situation exceptionnelle, où malgré les incertitudes, l'introduction du traitement dans la stratégie thérapeutique permettait un gain de survie et de qualité de vie.

- **Les médicaments des troubles de la coagulation – Comparaison à *baseline***

Un cas un peu à part dans les « réponses univoques » concerne les développements cliniques dans les pathologies de troubles de la coagulation : il est usuel dans ces pathologies (hémophilie A et B, déficit congénital en facteur X de la coagulation, etc.), que les développements cliniques ne reposent que sur des études mono-bras, avec généralement une comparaison du taux de saignement annualisé observé sous traitement par rapport à la *baseline*.

Sur la période d'analyse, 4 avis ont été adoptés en matière de troubles de la coagulation, parmi lesquels un seul (25%), CEVENFACTA (eptacog bêta), indiqué dans le traitement des épisodes hémorragiques et la prévention des hémorragies survenant lors de chirurgies ou de procédures invasives chez les patients atteints d'hémophilie congénitale avec des inhibiteurs des facteurs de coagulation VIII ou IX, s'est vu octroyé un SMR insuffisant, et tous les autres (75%) ont reçu un SMR important et une ASMR allant de III (50%) à V (25%) :

- HEMLIBRA (emicizumab), indiqué dans la prophylaxie pour des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur anti-facteur VIII qui ont une forme modérée avec un phénotype hémorragique sévère, a obtenu un SMR important et une ASMR V le 10 mai 2023 ;
- COAGADDEX (facteur X de coagulation humain), indiqué dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques et pour la prise en charge péri-opératoire des patients atteints d'un déficit congénital en facteur X, a obtenu un SMR important et une ASMR III le 7 juillet 2021 ;
- NOVOTHIRTEEN (catridécagog), indiqué dans le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en facteur XIII-A, a obtenu un SMR important et une ASMR V le 16 décembre 2020.

3.3.8. Évaluation des essais basket

Sur la période d'analyse (juillet 2020 – juillet 2023), 8 avis adoptés portent sur des essais type *basket*. Sur ces 8 avis, seul 1 (12.5%) a obtenu un avis favorable au remboursement sur

l'ensemble de son indication AMM (12.5%). A noter toutefois qu'il s'agissait alors d'un SMR conditionnel³. Ensuite, 4 (50%) ont obtenu un avis favorable au remboursement sur un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, et tous étaient conditionnels³. Et enfin, 3 (37.5%) se sont vu octroyés un avis défavorable au remboursement, quel que soit le périmètre de l'indication considérée.

3.3.9. Évaluation des études à contrôle externe (comparaison à cohorte historique ou comparaison indirecte de traitement)

Après exclusion des EIT pédiatriques, sur les 46 demandes d'inscription au remboursement reposant sur des études non comparatives, 28 (61%) ont également déposé des données de comparaison externe : comparatives *versus* cohorte historique (permettant la comparaison à l'histoire naturelle de la maladie) ou *versus* un comparateur actif. En revanche, sur ces 28 études comparatives indirectes, seuls les résultats de 9 (32%) d'entre elles ont été présentés dans les avis définitifs adoptés par la CT (Figure 17). Ainsi, au total, sur la période d'analyse, seuls 20% des dossiers présentaient une étude comparative indirecte retenue par la CT.

³ Dans l'attente de ces données nouvelles, un SMR suffisant pourra être attribué de façon conditionnelle et exceptionnelle dans les situations où l'absence de remboursement est jugée susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients. La réévaluation du SMR sera envisagée au regard des résultats transmis visant à lever les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément à l'article R. 163-3 du CSS et dans un calendrier défini par la commission (source : doctrine de la Commission de la Transparence^{Error! Bookmark not defined.}).

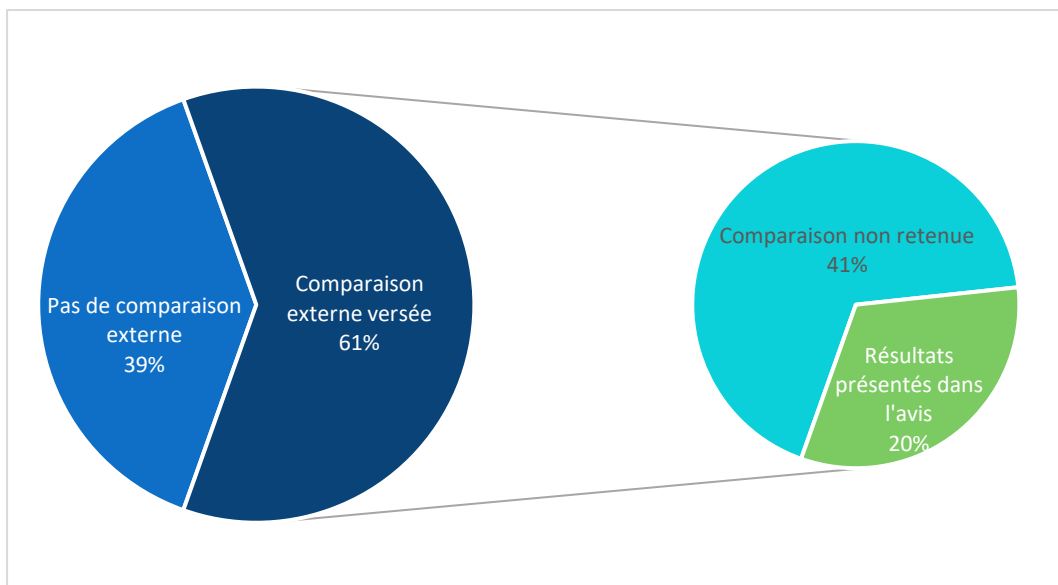


Figure 17 - Proportion de dossiers pour lesquelles une étude de comparaison externe a été versée (après exclusion des EIT pédiatriques, n = 46)

La liste des demandes d'inscription pour lesquelles au moins une comparaison externe a été déposée est présentée dans le tableau ci-dessous (Tableau 6).

Une description plus détaillée des comparaisons indirectes déposées à l'appui des demandes de remboursement est également disponible en Annexe 4 (Liste des spécialités pour lesquelles une comparaison externe a été déposée à l'appui d'une demande de remboursement).

Tableau 6 - Type de comparaisons externes déposées par les laboratoires à l'appui de leur demande de remboursement

Spécialité (DCI)	SMR	ASMR	Type de comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
ZOKINVY (Lonafarnib) 22-mars-23	modéré	IV	Contrôle historique	OUI
TECVAYLI (Teclistamab) 08-mars-23	important	V	Non spécifié	NON

Spécialité (DCI)	SMR	ASMR	Type de comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
TECARTUS (Brexucabtagene autoleucl) <i>15-févr-23</i>	important	V	- 1 MAIC, - 1 contrôle historique	NON
YESCARTA (Axicabtagene ciloleucl) <i>18-janv-23</i>	important	V	MAIC	NON
TABRECTA (Capmatinib) <i>18-janv-23</i>	insuffisant	Sans objet	Contrôle historique	NON
KEYTRUDA (Pembrolizumab) <i>04-janv-23</i>	insuffisant	Sans objet	MAIC	OUI
KYMRIAH (Tisagenlecleucl) <i>07-déc-22</i>	important	V	Contrôle historique	NON
CARVYKTI (Ciltacabtagene autoleucl) <i>23-nov-22</i>	important	V	- 4 contrôles historiques - 3 MAIC	NON
AYVAKYT (Avapritinib) <i>21-sept-22</i>	faible	IV	Groupe synthétique	OUI
RYBREVANT (Amivantamab) <i>15-juin-22</i>	insuffisant	Sans objet	Contrôle historique	NON
LUMYKRAS (Sotorasib) <i>15-juin-22</i>	faible	V	MAIC	NON
MINJUVI (Tafasitamab) <i>30-mars-22</i>	important	V	- 2 contrôles historiques - 1 MAIC	OUI

Spécialité (DCI)	SMR	ASMR	Type de comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
GAVRETO (Pralsetinib) 23-mars-22	faible	V	Comparaison naïve à un contrôle historique	NON
KOSELUGO (Selumetinib) 05-janv-22	important	IV	- MAIC - Contrôle historique	NON
ABECMA (Idecabtagene vicleucel) 15-déc-21	important	V	<i>Non spécifié</i>	NON
JEMPERLI (Dostarlimab) 06-oct-21	insuffisant	Sans objet	- MAIC - Groupe synthétique	OUI
EVRYSDI (Risdiplam) 08-sept-21	important	III	MAIC	OUI
PEMAZYRE (Pemigatinib) 21-juil-21	faible	V	MAIC	NON
ROZLYTREK (Entrectinib) 21-juil-21	insuffisant	Sans objet	<i>Non spécifié</i>	NON
ENHERTU (Trastuzumab deruxtecan) 16-juin-21	modéré	V	Méta-analyse en réseau	NON
ULTOMIRIS (Ravulizumab) 16-juin-21	modéré	V	<i>Non spécifié</i>	NON
TECARTUS (Brexucabtagene autoleucel) 21-avr-21	important	III	- MAIC - Groupe synthétique	NON
LIBMELDY	important	III	Contrôle historique	OUI

Spécialité (DCI)	SMR	ASMR	Type de comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
(Atidarsagen autotemcel) <i>21-avr-21</i>				
AYVAKYT (Avapritinib) <i>10-mars-21</i>	important	V	Contrôle historique	NON
ZOLGENSMA (Onasemnogene abeparvovec) <i>16-déc-20</i>	important	III	MAIC	OUI
	important	V		
BLENREP (Belantamab mafodotin) <i>16-déc-20</i>	important	V	- MAIC - Méta-analyse en réseau	NON
NOVOTHIRTEEN (Catridecacog) <i>16-déc-20</i>	important	V	Contrôle historique	OUI

¹ Ont été considérées comme retenues, les comparaisons externes dont les résultats ont été présentés dans les avis adoptés par la Commission de la Transparence.

A première vue, le fait qu'une comparaison externe ait été déposée ou non lors de la demande d'inscription au remboursement ne semble pas avoir d'impact sur l'évaluation du dossier (Figure 18 et Figure 19).

Sur la période juillet 2020 – juillet 2023, la proportion de SMR suffisants octroyés était similaire dans les groupes avec et sans comparaison externe déposée : respectivement 81% et 78% de SMR suffisant.

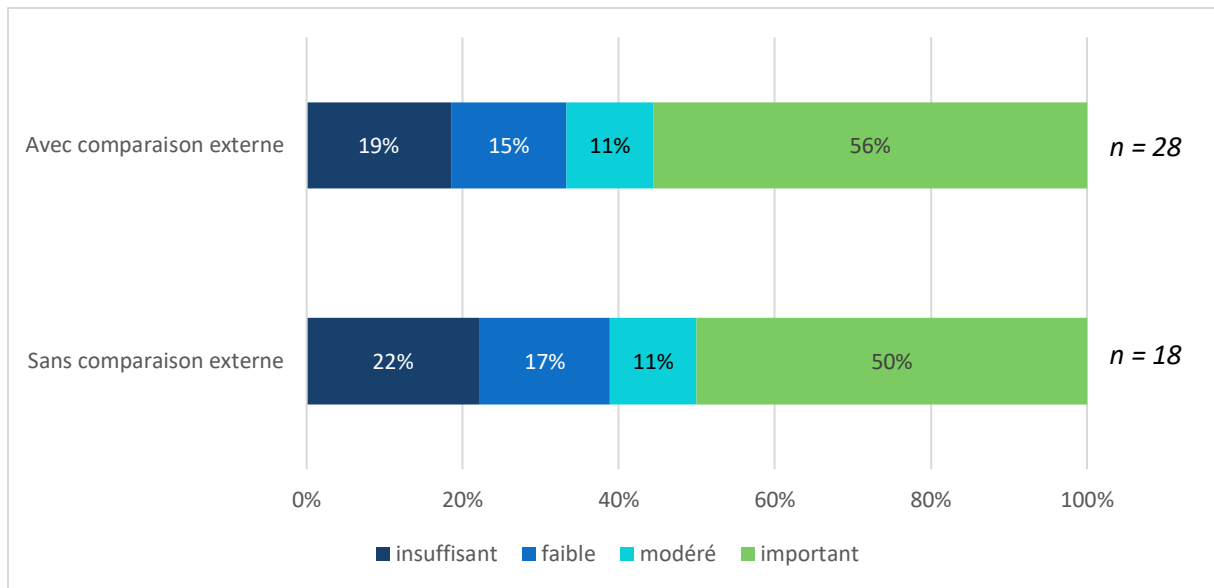


Figure 18 - Niveaux de SMR en fonction du dépôt d'une comparaison externe pour les 46 demandes d'inscription retenues (après exclusion des EIT pédiatriques)

L'analyse sur le niveau d'ASMR montre même une tendance légèrement plus favorable dans le groupe sans comparaison externe par rapport au groupe avec : parmi les dossiers ayant versé une comparaison externe, 70% ont obtenu une ASMR V, 13% une ASMR IV et 17% une ASMR III. Dans le groupe sans comparaison externe, plus de dossiers ont obtenu une ASMR IV ou III que dans le groupe avec (21% et 29%), et moins ont obtenu une ASMR V (50%).

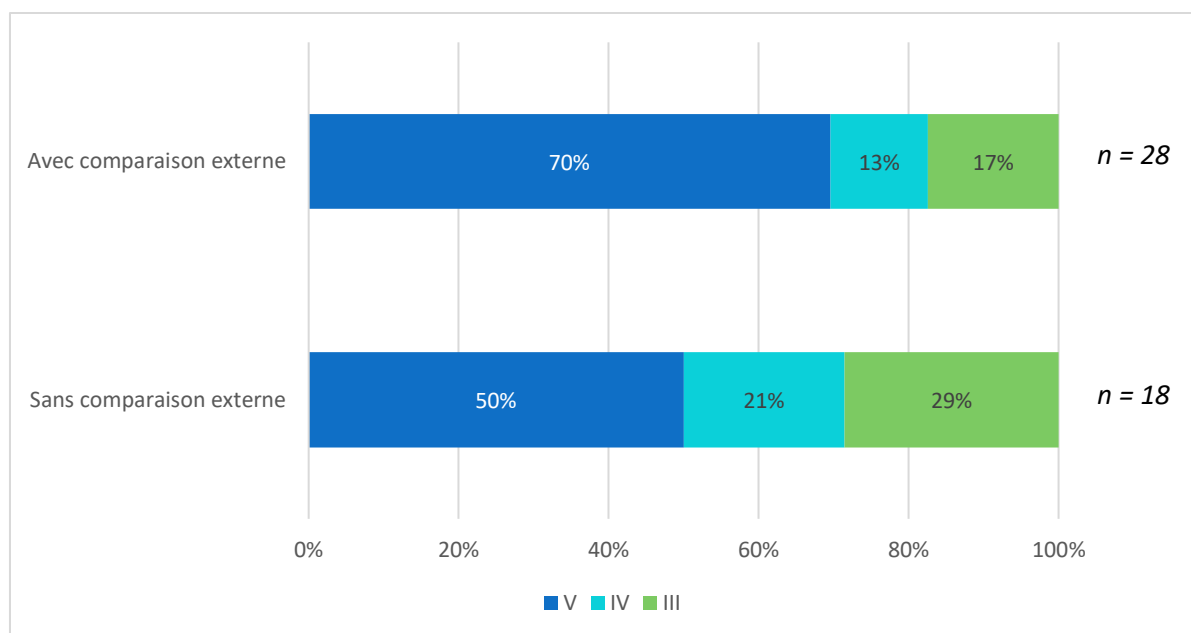


Figure 19 - Niveaux d'ASMR en fonction du dépôt d'une comparaison externe pour les indications retenues (n = 37, après exclusion des EIT pédiatriques)

Cette différence pourrait en partie s'expliquer par le fait qu'une comparaison indirecte ait pu être considérée comme non nécessaire dans une plus grande proportion des évaluations du groupe sans comparaison externe que dans le groupe avec comparaison externe. Sont en effet retrouvés dans le groupe sans comparaisons externe 5 produits (28%) pour lesquelles la réponse est considérée comme univoque (SPINRAZA (nusinersen), IDEFIRIX (imlifidase), HEMLIBRA (emicizumab), CEVENFACTA (eptacog bêta), COAGADEX (facteur X de coagulation humain), cf. 3.3.7), contre 3 (11%) dans le groupe avec comparaison externe (NOVOTHIRTEEN (catridécacog), EVRYSDI (risdiplam), ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), cf. 3.3.7).

Cependant, cette analyse brute ne tient pas compte de la « qualité méthodologique » de la comparaison externe déposée. Sous l'hypothèse que celle-ci puisse être approchée par le fait d'être retenue dans l'avis de CT (c'est-à-dire que les résultats de la comparaison externe déposée soient présentés dans l'avis définitif), on peut montrer que, si la qualité des comparaisons n'impacte pas la valorisation du SMR, elle a en revanche un impact sur la valorisation de l'ASMR (Figure 20 et Figure 21).

On note en effet qu'il n'y a aucune différence entre les niveaux de SMR octroyés en fonction de si la comparaison externe a été retenue ou non : la proportion de SMR importants et modérés était strictement identique entre les deux groupes (respectivement 56% et 11%), et la proportion de SMR insuffisants était légèrement plus importante dans le groupe où les comparaisons externes ont été retenues (22% contre 17% dans le groupe des comparaisons externes non retenues).

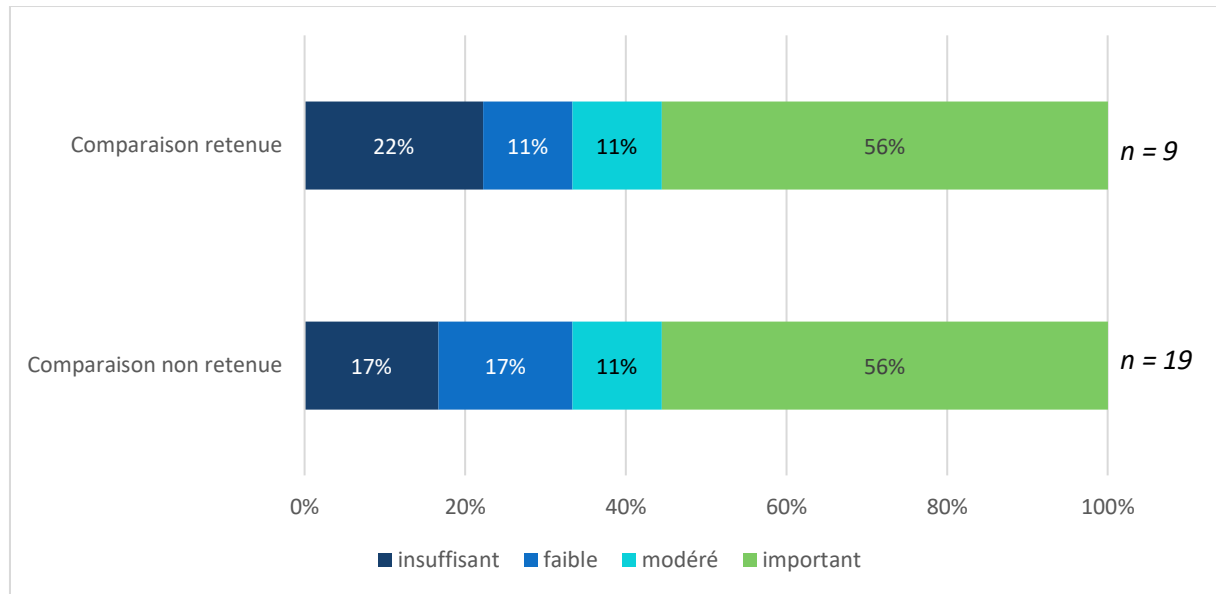


Figure 20 - Niveau de SMR si la comparaison externe est retenue dans l'avis (n = 28, après exclusion des EIT pédiatriques)

En revanche, sur le niveau de l'ASMR, on observe un effet plus net de la présence d'une comparaison indirecte retenue dans l'avis de transparence : parmi les indications ayant obtenu un SMR suffisant, lorsque la comparaison indirecte a été retenue dans l'avis de CT, la majorité des dossiers (63%) ont obtenu une ASMR supérieure à V (ASMR IV ou III). A contrario, lorsque la comparaison indirecte n'était pas retenue, l'écrasante majorité (87%) des dossiers se sont vus octroyés une ASMR V.

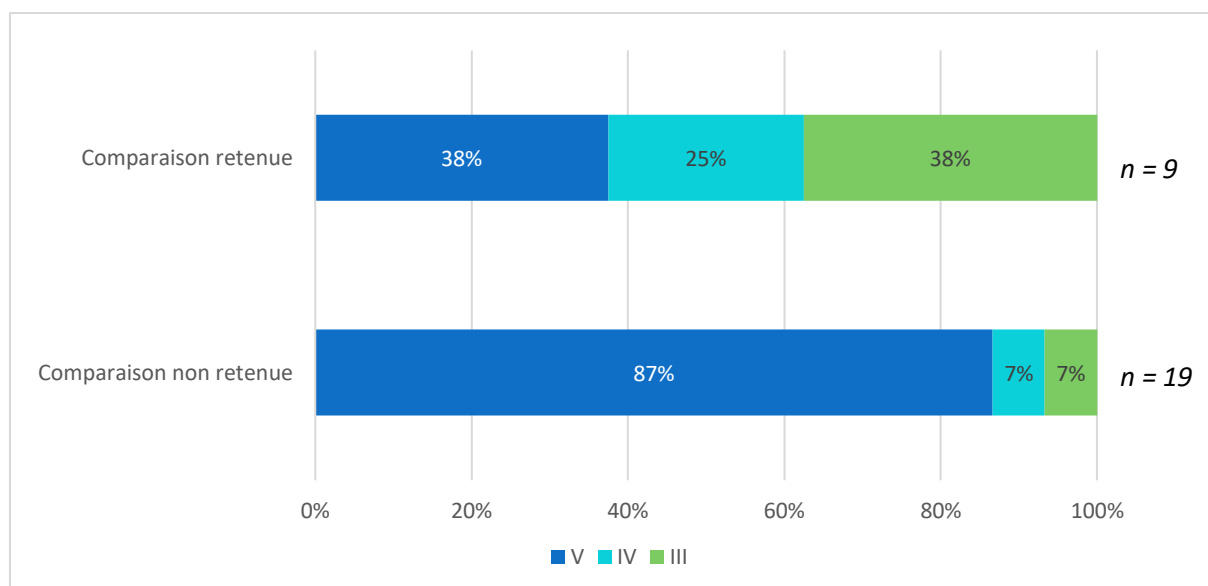


Figure 21 - Niveaux d'ASMR si la comparaison externe est retenue dans l'avis pour les 28 indications retenues, et après exclusion des EIT pédiatriques

Les avis des 9 produits dont les comparaisons externes (comparaison à cohorte historique ou comparaison de traitement indirecte) ont été retenues sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 7 - Liste des avis pour lesquels la comparaison externe a été retenue

Spécialité	SMR	ASMR	Impact de la comparaison externe
AYVAKYT (avapritinib)	Important	ASMR IV	Valorisation de l'ASMR
LIBMELDY	Important	ASMR III	Valorisation de l'ASMR
ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)	Important	ASMR III	Pas d'impact sur l'évaluation
EVRYSDI (risdiplam)	Important	ASMR III	Pas d'impact sur l'évaluation
ZOKINVY (lonarnib)	Modéré	ASMR IV	Pas d'impact sur l'évaluation
MINJUVI (tafasitamab)	Important	ASMR V	Pas d'impact sur l'évaluation
NOVOTHIRTEEN (catridécacog)	Important	ASMR V	Pas d'impact sur l'évaluation
JEMPERLI (dostarlimab)	Insuffisant	/	Pas d'impact sur l'évaluation

KEYTRUDA (pembrolizumab)	Insuffisant	/	Pas d'impact sur l'évaluation
--------------------------	-------------	---	-------------------------------

Valorisation de l'ASMR sur la base d'une comparaison indirecte

- **AYVAKYT (avapritinib)⁴⁰**

AYVAKYT, indiqué dans le traitement de patients adultes atteints de mastocytose systémique agressive, de mastocytose systémique associée à un néoplasme hématologique ou de leucémie à mastocytes, fait un peu figure d'exception au rang des dossiers ayant présenté une comparaison externe et qui a conduit à une valorisation de l'ASMR.

En l'occurrence, a été déposée, en plus des données d'une étude de phase II non comparative, une étude de comparaison indirecte entre les résultats de l'avapritinib issus des essais cliniques monobras et un contrôle externe « meilleur traitement disponible » pour les patients atteints de mastocytose systémique avancée construit en utilisant les données individuelles de patients recueillies de façon rétrospective à partir de dossiers médicaux de 5 sites européens et nord-américains (considérés comme « centres d'excellence » dans la prise en charge de cette maladie) et appariés par pondération inverse.

Les données de comparaison indirecte fournies ont suggéré un bénéfice de l'avapritinib *versus* les alternatives disponibles en termes de survie globale alors qu'il a été estimé par les méthodologistes experts du dossier que cette comparaison indirecte avait tendance « à défavoriser le bras traitement ».

Finalement, malgré certaines limites relevées (non-prise en compte de tous les facteurs pronostiques connus), le niveau d'ASMR a pu être valorisé (ASMR IV dans la stratégie de prise en charge) sur la base de cette comparaison indirecte.

- **LIBMELDY³⁹**

La demande d'inscription de la thérapie génique LIBMELDY dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique reposait sur une étude de phase I/II prospective, non

randomisée, en ouvert, de supériorité, comparative *versus* une cohorte historique (avec appariement avec les enfants de la même fratrie et sur les données de trois programmes d'accès précoce). La comparaison *versus* cohorte historique était prévue *a priori*.

Si les données montraient une amélioration du score moteur par rapport à l'histoire naturelle de la maladie, lors de l'examen, la CT avait donné une ASMR de niveau IV à LIBMELDY plutôt qu'une ASMR III (5 voix en faveur d'une ASMR III, 11 voix en faveur d'une ASMR IV et une abstention), notamment compte-tenu des incertitudes sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme.

Cependant, à l'issue de l'audition du laboratoire, la CT a fait évoluer son vote vers une ASMR III, notamment en raison de l'impact observé sur la mortalité, avec une amélioration considérée comme « extrêmement significative » par rapport à la cohorte historique.

Au total, c'est donc l'appréciation des bénéfices cliniques par rapport à l'histoire naturelle de la maladie (et donc la comparaison externe réalisée), soutenus par les experts ayant intervenu dans l'évaluation du dossier, qui ont permis la valorisation de l'ASMR de LIBMELDY.

Aucun impact, ni sur le SMR ni sur l'ASMR du dépôt d'une comparaison indirecte

- **ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)³⁶**

Les données disponibles à l'appui de la demande de remboursement de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reposaient sur les résultats de deux études non-comparatives, respectivement de phase III et de phase I (étude d'escalade de dose). Une comparaison aux valeurs fixes théoriques (prédéfinies aux protocoles) correspondant aux résultats retrouvés dans la cohorte historique PNCR a été réalisée (et retenue dans l'avis de CT). Par ailleurs, compte-tenu de développements concomitants, le laboratoire avait également réalisé des comparaisons indirectes à SPINRAZA (nusinersen), avec (MAIC) et sans ajustement avec des données agrégées issues de la littérature.

Les résultats de la comparaison indirecte ajustée ont été présentés dans l'avis de CT et suggéraient un apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport à SPINRAZA (nusinersen), en termes de survie sans événement.

Toutefois, la CT a estimé qu'il restait des incertitudes sur l'apport de ZOLGENSMA dans la stratégie thérapeutique (notamment par rapport à SPINRAZA) en raison des limites méthodologiques importantes de la comparaison indirecte ajustée effectuée, et de fait n'a octroyé aucune valorisation sur la base des comparaisons indirectes fournies (SMR important, ASMR III au même titre que SPINRAZA).

- **EVRYSDI (risdiplam)³⁷**

Dans le cadre de son inscription au remboursement (primo-inscription) dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus, ont été déposés pour EVRYSDI :

- Les résultats d'une étude de phase II/III non randomisée, incluant une comparaison formalisée aux résultats issus d'une cohorte historique décrivant l'histoire naturelle de la maladie (cohorte PNCR) ; celle-ci a été retenue (résultats et tendances suggérées présentés dans l'avis de CT) mais a été considérée comme exploratoire ;
- Une comparaison indirecte ajustée avec des données agrégées (MAIC) comparant l'efficacité du risdiplam à celle du nusinersen (SPINRAZA) et des traitements de supports chez les patients atteints de SMA de type 1 ; Celle-ci n'a pas été retenue en raison de nombreuses limites méthodologiques ;
- Une comparaison indirecte comparant l'efficacité du risdiplam à celle de l'onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA) chez les patients atteints de SMA de type 1 ; Celle-ci n'a pas non plus été retenue par la CT en raison de nombreuses limites méthodologiques.

Au total, seuls les résultats de la comparaison à la cohorte historique ont été présentés (supériorité statistiquement significative par rapport à une valeur fixe théorique d'histoire naturelle). La CT a par ailleurs regretté l'absence de données comparatives au placebo alors

que la comparaison directe était réalisable et a pointé les incertitudes sur l'apport d'EVRYSDI (risdiplam) dans la stratégie thérapeutique actuelle compte tenu des limites méthodologiques importantes des comparaisons indirectes ajustées effectuées par rapport à SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec).

Finalement, le niveau de SMR et d'ASMR d'EVRYSDI a été aligné à ceux qui avaient été attribués à SPINRAZA et ZOLGENSMA (SMR important, ASMR III) évalués précédemment, et les comparaisons externes fournies ne semblent pas avoir joué de rôle majeur.

- **ZOKINVY (lonarnib)⁴¹**

Dans le cadre d'une inscription dans le traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde en mars 2023, le laboratoire a déposé les données de deux études cliniques de phase 2 mono-bras et une comparaison indirecte *post-hoc* avec une cohorte historique (étude considérée comme pivot par l'EMA) dont l'objectif principal était de comparer la mortalité toutes causes confondues chez 62 patients traités par lonafarnib par rapport à une cohorte historique de 81 patients contemporains (date de naissance ≥ 1991) naïfs de traitement.

La CT a considéré que « compte tenu des données d'efficacité reposant sur une comparaison indirecte non exempte de biais, des données de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est suggéré un impact supplémentaire de ZOKINVY (lonafarnib) sur la mortalité, mais pas sur la morbidité. »

Finalement, ZOKINVY a obtenu un SMR modéré et une ASMR IV.

- **MINJUVI (tafasitamab)⁴²**

Malgré plusieurs comparaisons indirectes de traitement (comparaison aux données individuelles de deux cohortes historiques développées spécifiquement pour servir de contrôles externes à l'étude de phase II, et comparaisons indirectes ajustées aux différents

traitements de référence) retenues lors de son évaluation, MINJUVI a obtenu un SMR important, sur un périmètre restreint de son indication, conditionnel, ainsi qu'une ASMR V dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire.

Toutefois, bien que les résultats de ces différentes comparaisons externes aient été présentés dans l'avis de CT, cette dernière a considéré qu'elles présentaient de nombreuses limites et ne permettaient pas de tirer de conclusion quant à la place du tafasitamab dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, la CT a critiqué l'absence de comparaisons directes notamment sur la survie sans progression et la survie globale alors que celles-ci étaient considérées comme réalisables.

- **NOVOTHIRTEEN (catridécacog)⁴³**

De même pour NOVOTHIRTEEN, indiqué dans le traitement prophylactique à long terme des hémorragies chez les patients présentant un déficit congénital en facteur XIII, a été octroyé un SMR important et une ASMR V.

En plus des résultats de deux études de phase III simple bras, a été déposée une comparaison à une cohorte historique de patients traités à la demande. Si les résultats de cette comparaison ont été présentés dans l'avis définitif, la CT a considéré que, compte tenu du faible nombre de patients et des biais inhérents à ce type de comparaison, il était difficile de conclure de façon robuste sur la base de ce résultat. Au total, cette comparaison externe n'a donc pas eu d'influence sur la valorisation du niveau de SMR ou d'ASMR.

- **JEMPERLI (dostarlimab)⁴⁴**

Si les résultats de la comparaison de traitement indirecte déposée par le laboratoire ont été décrits dans l'avis, la CT a toutefois « [souligné] les faiblesses méthodologiques de la comparaison indirecte fournie. »

Au total, cette comparaison indirecte n'a donc pas permis de valorisation du SMR et un SMR insuffisant a été attribué à JEMPERLI, le 6 octobre 2021.

- **KEYTRUDA (pembrolizumab)⁴⁵**

De même, concernant KEYTRUDA, une comparaison indirecte aux comparateurs cliniquement pertinents avec ajustement (MAIC) chez les patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant ayant une tumeur dMMR/MSI a été déposée lors de la demande d'inscription au remboursement dans cette indication. Les résultats de cette comparaison indirecte de traitement ont été décrits dans l'avis, mais de nombreuses limites ont également été soulignées, et la CT a finalement conclu qu' « aucune donnée comparative robuste [n'était] disponible pour garantir la solidité de la conclusion sur l'effet du traitement par KEYTRUDA (pembrolizumab). »

3.3.10. Prise en considération de la faisabilité d'une étude comparative

L'analyse des évaluations rendues par la CT en fonction de la faisabilité d'une étude comparative directe fait apparaître une tendance selon laquelle l'évaluation rendue par la CT est légèrement plus favorable lorsqu'une étude comparative directe est estimée difficilement réalisable ou irréalisable pour des raisons pratiques ou éthiques (Figure 22). Ainsi, sur la période juillet 2020 – juillet 2023, 88% des évaluations pour lesquelles une étude comparative directe n'était pas réalisable ont obtenu un SMR suffisant, contre 76% lorsque celle-ci était faisable.

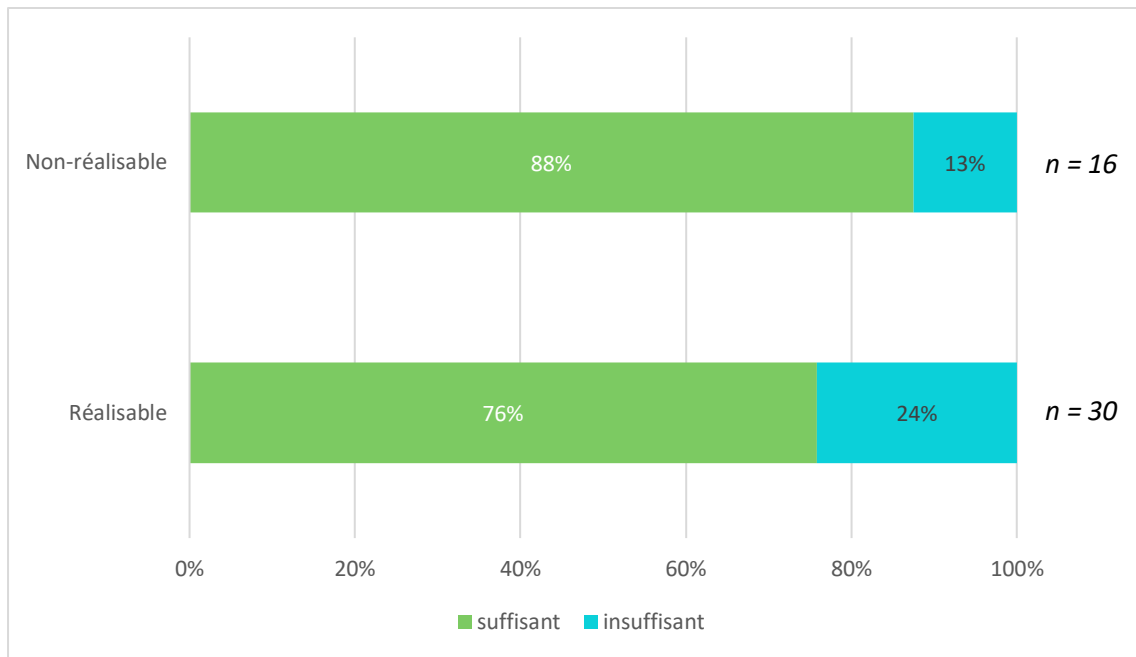


Figure 22 - SMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative (n = 46, après exclusion des EIT pédiatriques)

Cette tendance se confirme lorsque l'analyse est conduite avec un niveau supérieur de granularité (Figure 23) : lorsqu'une étude comparative n'était pas réalisable, 63% des évaluations ont obtenu un SMR important et le SMR était faible dans seulement 6% des évaluations. A l'inverse, la proportion de SMR faible était nettement plus importante (21%) lorsqu'une étude comparative directe était réalisable, et la proportion de SMR important, plus faible (48%).

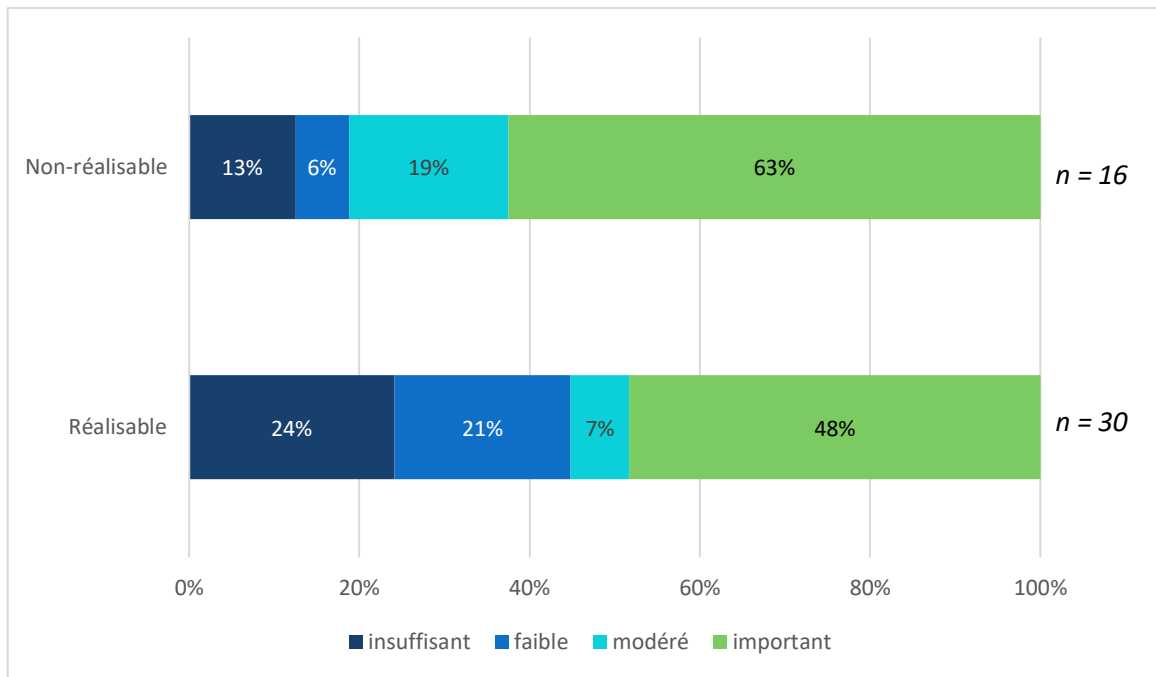


Figure 23 - Niveaux de SMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative (pour les 46 avis retenus et après exclusion des EIT pédiatriques)

Allant dans le même sens, l'analyse du niveau d'ASMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative directe montre que la majorité des évaluations pour lesquelles une étude comparative directe n'était pas considérée comme réalisable ont obtenu une ASMR supérieure à V (ASMR III ou IV), alors qu'à l'inverse, la grande majorité (78%) des évaluations pour lesquelles une étude comparative aurait pu être mise en œuvre se sont vues octroyées une ASMR V (Figure 24).

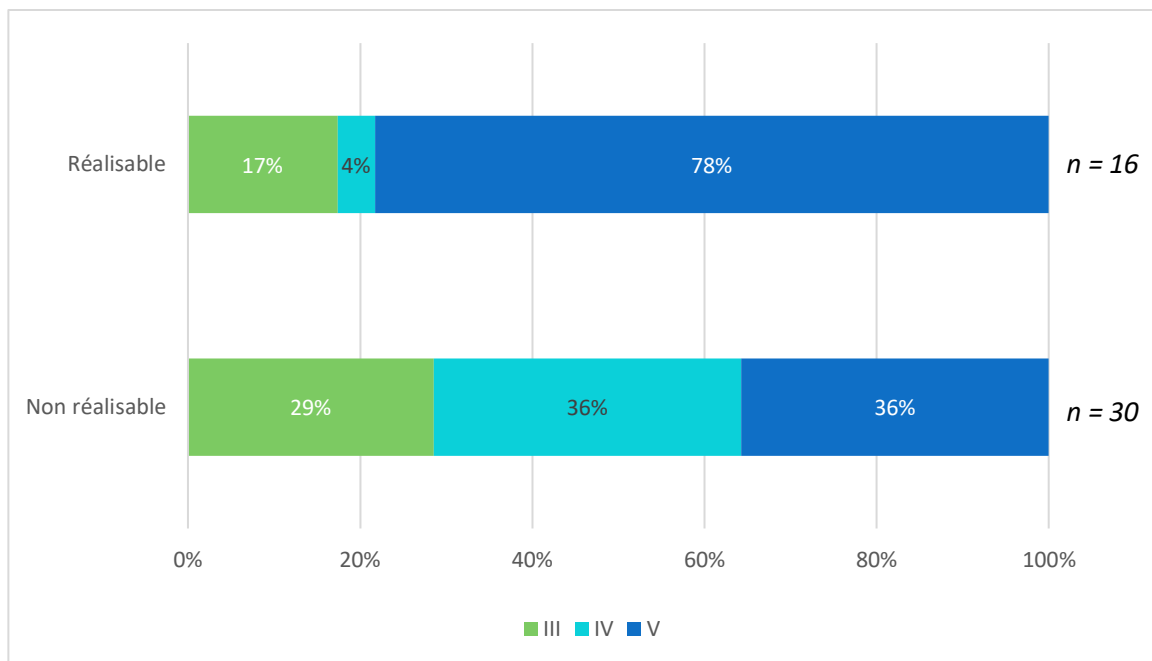


Figure 24 - Niveaux d'ASMR en fonction de la faisabilité d'une étude comparative directe pour les indications retenues dans l'analyse (n = 47, après exclusion des EIT pédiatriques)

3.4. Discussion

L'objectif de cette analyse était de réaliser un état des lieux des avis rendus par la HAS, concernant les demandes d'inscription au remboursement reposant sur des essais mono-bras, et d'identifier les conditions de l'acceptabilité de données non-comparatives dans l'évaluation des médicaments en France.

Sur une période de trois ans (juillet 2020 à juin 2023), parmi les 594 demandes d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication) concernant des spécialités de référence, seuls 73 avis de transparence reposaient sur des données non comparatives, soit finalement une petite fraction des évaluations réalisées par la CT (12%).

La majorité des demandes concernaient des produits d'oncologie (39%) ou d'hémato-oncologie (24%), de maladies rares (hors oncologie et hémato-oncologie, 18%) et ciblant les troubles de la coagulation (9%). Cela apparaît logique puisqu'il s'agit des aires thérapeutiques pour lesquelles ont été historiquement rencontrées les problématiques de délais de développement, et de difficultés de recrutement dans des essais contrôlés randomisés, et/ou

pour lesquelles des agences réglementaires, et en premier lieu, la FDA, ont octroyé des autorisations de mise sur le marché malgré l'absence de données comparatives.

Il ressort de cette analyse, que malgré l'ensemble des critiques adressées à la valeur démonstrative des essais simples-bras et non comparatifs plus globalement, la grande majorité (86%) des demandes identifiées ont reçu un avis favorable à l'inscription au remboursement, y compris en excluant les extensions d'indications pédiatriques (80% des demandes). Avec un niveau supplémentaire de granularité, il ressort même que la majorité des demandes ayant reçu un avis favorable au remboursement, se sont vues octroyées un SMR important (79% tous avis confondus, et 65% après exclusion des extensions d'indication pédiatriques). Enfin, seules 25% des demandes ayant reçu un avis favorable au remboursement ont vu leur périmètre de remboursement être restreint par la Commission de la Transparence par rapport à l'indication revendiquée.

A noter toutefois que si l'obtention d'un SMR suffisant est une condition *sine qua non* à l'inscription sur l'une des listes de médicaments remboursables et donc à la commercialisation de ces médicaments, elle n'est néanmoins parfois pas suffisante. En particulier pour l'accès au marché hospitalier, d'autres paramètres sont à prendre en compte : pour pouvoir bénéficier d'un financement au titre de la liste en sus, en l'absence de comparateur cliniquement pertinent déjà inscrit sur cette liste, il est également nécessaire d'obtenir un SMR de niveau important et une ASMR au moins mineure (ASMR IV). Si ces considérations ne relèvent pas du périmètre de la CT, elles sont pourtant importantes à prendre en considération : sur les 63 avis favorables au remboursement, tous ne bénéficient pas dans les faits d'une prise en charge et de fait, d'un accès au marché.

Peuvent être ici mentionnés à titre d'exemple les traitements du myélome multiple. Dans ses avis du 8 mars 2023, du 23 novembre 2022, du 15 décembre 2021 et du 16 décembre 2020 la CT a attribué à TECVAYLI (teclistamab), CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), ABECMA (idecabtagene vicleucel) et BLENREP (belantamab mafodotin), un SMR important et une ASMR V (absence de progrès thérapeutique). En l'absence de comparateurs cliniquement pertinents déjà inscrits sur la liste en sus dans la prise en charge du myélome multiple en rechute et réfractaire, ces spécialités n'ont pas pu y être inscrites non plus, et n'ont par conséquent pas été commercialisées (c'est notamment le cas de BLENREP^{Error! Bookmark not defined.}), voire ont dû être retirées du marché (comme dans le cas de CARVYKTI^{46,Error! Bookmark not defined.}). Face aux vives

critiques⁴⁷ dont ont fait l'objet ces évaluations de la CT, des accords ont dû être trouvés directement avec le ministère de la santé et de la prévention pour maintenir l'accès au titre de l'accès précoce (pour ABECMA notamment)⁴⁸.

En ce qui concerne ce niveau d'ASMR, la CT n'a pas reconnu de progrès thérapeutique pour une majorité (63%) des évaluations rendues sur la période d'analyse mais a quand même reconnu un progrès dans le reste des cas : 21% des indications retenues dans l'analyse et pour lesquelles le niveau de SMR était suffisant ont obtenu une ASMR modérée dans tout ou partie de l'indication revendiquée, et 21% une ASMR mineure.

L'apport d'une contribution par une association de patients ne semble pas avoir d'impact ni sur le niveau de SMR, ni sur le niveau d'ASMR octroyé par la CT : la proportion de SMR suffisants et insuffisants était très proche, qu'une contribution ait été versée ou non, et de même, si le nombre d'ASMR III octroyés était légèrement plus fréquent en présence d'une contribution patient, le nombre d'ASMR IV et V octroyés était quasiment identique dans les deux groupes.

Pour pallier l'absence de données de comparaison, 28 laboratoires ont déposé des données de comparaison externe (61% après exclusion des EIT pédiatriques), parmi lesquelles 9 (20%) ont été retenues dans l'avis de CT définitif. Si le dépôt d'une comparaison indirecte n'a eu aucune incidence sur le niveau de SMR octroyé (la proportion de SMR important étant identique qu'une comparaison externe ait été retenue ou non), il ressort de l'analyse qu'une valorisation du niveau d'ASMR était rare mais possible : parmi les indications ayant obtenu un SMR suffisant, lorsque la comparaison indirecte a été retenue dans l'avis de CT, la majorité des dossiers (63%) ont obtenu une ASMR supérieure à V (ASMR IV ou III), alors qu'au contraire, lorsque la comparaison indirecte n'était pas retenue, la majorité (87%) des dossiers se sont vus octroyés une ASMR V. Toutefois, la valorisation du niveau d'ASMR sur la base de cette comparaison externe n'a été explicite que dans deux évaluations sur la période d'analyse (en 2021 et en 2022). Finalement, alors que la dernière version de la doctrine² adoptée mentionnait, par rapport à la version précédente, qu'il était possible d'obtenir une valorisation du niveau de SMR ou d'ASMR sur la base d'une comparaison indirecte de bonne

qualité méthodologique, c'est plutôt le niveau d'ASMR qui s'est trouvé valorisé lors des évaluations des trois précédentes années.

Cette nouvelle version de la doctrine de la CT n'ayant été adoptée que très récemment (en 2023), il sera intéressant d'observer comment évolue la prise en compte des comparaisons externes dans les années futures. Cette analyse ne constitue qu'un état des lieux du positionnement de la CT en matière d'évaluation des médicaments dont la démonstration de l'efficacité repose sur des études non comparatives. Le positionnement de la CT pourrait évoluer avec les changements de paradigmes qui régissent la recherche clinique et pratiques en matière de méthodologies. Dans un contexte où les agences réglementaires qui étaient historiquement ouvertes aux essais mono-bras, la FDA et l'EMA, ont remis l'accent début 2023 sur la nécessité de conduire des essais contrôlés randomisés pour l'évaluation robuste du médicament^{52,53}.

A noter également, qu'en parallèle de l'adoption d'une nouvelle version de la doctrine de la CT, la HAS a publié, début 2023, une série de recommandations pour la construction et l'analyse des résultats issus d'une comparaison externe³⁰. Ainsi, il sera également intéressant d'analyser dans les années à venir une potentielle évolution dans la qualité des comparaisons externes soumises par les laboratoires, la mise en place d'une comparaison externe devant s'inscrire dans une démarche hypothéco-déductive pour assurer le meilleur niveau de démonstration.

En parallèle, l'analyse des évaluations rendues par la CT en fonction de la faisabilité d'une étude comparative directe a montré qu'en moyenne, l'évaluation était plus favorable lorsque la comparaison directe était considérée irréalisable : 88% des évaluations pour lesquelles une étude comparative directe n'était pas réalisable ont obtenu un SMR suffisant, contre 76% lorsque celle-ci était faisable, et la majorité des évaluations pour lesquelles une étude comparative directe n'était pas considérée comme réalisable ont obtenu une ASMR supérieure à V (ASMR III ou IV), alors qu'à l'inverse, la grande majorité (78%) des évaluations pour lesquelles une étude comparative aurait pu être mise en œuvre se sont vues octroyées une ASMR V.

Néanmoins, s'il apparaît qu'en l'absence d'étude comparative alors que celle-ci était réalisable, le niveau de SMR ou ASMR peut en être dégradé, cette situation est toutefois ambivalente puisque la réalisation d'un essai comparatif (qui est donc réalisable) en parallèle de l'évaluation rendue par la CT sur la base des données non comparatives, peut également justifier d'un remboursement en dernier recours et dans l'attente des résultats de cette étude de phase III : un certain nombre de produits ont vu leur évaluation être relevée devant un plan de développement clinique jugé à même de lever les incertitudes à court terme. Autrement dit, parce qu'une étude comparative était en cours, et donc réalisable, devant des résultats précoces prometteurs et dans une situation de fort besoin médical, la CT a estimé que ces produits avaient une place en dernier recours dans la stratégie thérapeutique, et dans l'attente de résultats complémentaire qui viendront 1) confirmer la pertinence d'un remboursement en dernier recours, et 2) potentiellement justifier un remboursement dans une ligne moins avancée.

A noter également que le besoin médical a une forte influence sur l'évaluation menée par la CT, tel qu'indiqué dans la doctrine de cette dernière : après exclusion des extensions d'indications pédiatriques, l'analyse montre que proportionnellement, plus de SMR suffisants (sur tout ou partie de l'indication revendiquée) ont été attribués lorsque le besoin était considéré non couvert, plutôt que lorsqu'il était partiellement ou très partiellement couvert (93% des avis contre 75%). De même, l'analyse du niveau d'ASMR en fonction du besoin médical montre une tendance à l'évaluation plus favorable lorsque le besoin n'est pas couvert, avec une plus grande proportion d'ASMR modérées (ASMR III) lorsque le besoin était non couvert (36%) que lorsqu'il était partiellement ou très partiellement couvert (10%).

Deux groupes d'évaluations se distinguent par le fait que l'approche non comparative est considérée comme historiquement acceptable.

Il s'agit tout d'abord des extensions d'indication pédiatriques : conformément à la doctrine de la CT, dans la quasi-totalité des cas (89%), l'évaluation a été alignée sur celle qui avait précédemment été rendue chez l'adulte, aboutissant à un SMR suffisant dans la quasi-totalité (26/27, 96%) des demandes d'inscription au remboursement

Le second cas de figure concerne les troubles de la coagulation pour lesquels l'utilisation d'une étude mono-bras, où le patient est son propre témoin (comparaison à *baseline*), a pu être considérée comme acceptable : sur les 4 avis concernant des troubles de la coagulation, seul 1 (25%) s'est vu octroyer un SMR insuffisant, et tous les autres (75%) ont reçu un SMR important et une ASMR allant de III (50%) à V (25%). Cette approche est admise comme acceptable dans le cadre des troubles de la coagulation, en considérant qu'il n'y a *a priori* pas ou peu d'effet placebo, et que la pathologie ne peut pas être spontanément résolutive.

A l'inverse, l'évaluation des essais *baskets* était particulièrement défavorable : lorsque le SMR était suffisant (67.5% des évaluations), le SMR était au mieux modéré (12.5% des évaluations) et sinon faible (37.5%). A noter également que seul un produit de l'analyse (12.5%) a obtenu un SMR suffisant sur l'intégralité de l'indication revendiquée. Dans toutes les autres situations, le SMR était faible et conditionné à la réévaluation sur la base de l'apport de données plus robustes. L'évaluation particulièrement défavorable de cette typologie d'essai fait écho à l'ajout récent dans la doctrine de la CT de la mention selon laquelle les spécificités des essais *baskets* ne conduisent pas à modifier les exigences méthodologiques de la CT, et de fait, ils doivent, comme pour les autres situations, s'intégrer dans une logique de comparaison pour que le niveau de preuve soit considéré comme suffisant et que la thérapie ciblée puisse être intégrée dans la stratégie thérapeutique.

Au total, au cours des trois dernières années, l'approche non comparative a pu être considérée comme acceptable, et les demandes de remboursement reposant sur des données issues d'études non comparatives valorisées par la CT :

- Dans les situations où l'approche non comparative est jugée historiquement acceptable : c'est notamment le cas pour les extensions d'indication pédiatriques, dans des indications préalablement évaluées chez l'adulte sur la base de données comparatives, et dans les pathologies où les développements cliniques reposent traditionnellement sur une comparaison à *baseline* ;
- Dans certaines situations où le besoin médical était non couvert ;

- Dans certaines situations où des comparaisons externes (comparaison à cohorte historique ou comparaison indirecte de traitement) de bonne qualité méthodologique ont été fournies par le laboratoire.

Finalement, en matière d'acceptabilité des demandes d'inscription au remboursement sur la base de données non comparatives, peut être proposé l'algorithme suivant (Figure 25).



Figure 25 – Algorithme : acceptabilité des demandes d’inscription au remboursement sur la base de données non comparatives

Une limite de cette analyse est de ne s'être intéressée qu'à l'évaluation rendue par la HAS, soit un champ d'application français. En ce sens, il aurait pu être pertinent de comparer, pour les mêmes produits, l'évaluation rendue par les autres instances en Europe et dans le monde.

Peu d'informations sont disponibles dans la littérature sur l'acceptabilité des essais mono-bras dans l'évaluation des médicaments en France et dans le monde.

Cucherat et *al.*, a publié en 2020⁴⁹ des recommandations sur les essais à contrôle externe, rappelant que parmi les avis de la Commission de la Transparence adoptés entre 2017 et 2019, sur les 75 avis indiqués en héματο-oncologie, 21% d'entre eux (16 avis), étaient basés sur des études mono-bras, pointant que l'utilisation des études mono-bras connaissait une nette augmentation dans l'évaluation des médicaments.

Au niveau européen et international, Walththuhewa et *al.*⁵⁰, pour la société Evidera, ont présenté lors de l'ISPOR US 2023, un poster sur l'acceptabilité des comparaisons de traitement indirectes par les agences d'évaluation des technologies de santé américaine, anglaise, du Pays de Galles, allemande et française, pour l'évaluation des thérapies géniques. Sur la période janvier 2018 – janvier 2023, ont été identifiés 15 produits de thérapie génique (dont 6 CAR-T cells), pour lesquels l'enregistrement et l'évaluation reposaient sur des études mono-bras. D'après Walththuhewa et *al.*, la HAS, comme le G-BA (Comité Fédéral Commun, *Gemeinsamer Bundesausschuss*) en Allemagne, n'ont pris en compte les comparaisons indirectes de traitement soumises par les laboratoires que peu fréquemment pour la prise de décision (pour une évaluation en Allemagne et jamais en France), en raison des limites méthodologiques de ces comparaisons : ont notamment été critiqués les disparités entre populations comparées (en termes de caractéristiques à *baseline* et distribution des facteurs pronostics, les différences de prise en charge entre bras comparés) et le caractère *post-hoc* de ces comparaisons indirectes.

En revanche, au contraire de la France et de l'Allemagne, toujours d'après l'étude de Walththuhewa et *al.*, au Royaume-Uni et au Pays de Galles, malgré les limites et incertitudes inhérentes aux comparaisons externes, celles-ci ont été quasiment systématiquement jugées pertinentes et adaptées à la prise de décision par le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*). En ce sens, l'étude de Walththuhewa et *al.* corrobore les résultats précédemment publiés dans la littérature : en 2018, Anderson et *al.*⁵¹ avait montré que le

NICE avait octroyé des autorisations pour 45% des candidatures basées sur des essais mono-bras sur la période 2000 – 2016.

Enfin, la situation aux Etats-Unis en matière d'évaluation des produits de santé sur la base d'essais non comparatif est très éloignée de la position française. Des comparaisons indirectes de traitement sont notamment rarement déposées pour la mise sur le marché aux Etats-Unis : la conduite d'ITC n'est pas identifiée comme une priorité pour l'accès au marché américain par les laboratoires, aussi ceux-ci ne développent ces comparaisons externes qu'ultérieurement, lors des soumissions en Europe, qui arrivent généralement, pour des raisons stratégiques, que plus tardivement. Finalement, alors que le marché américain est historiquement considéré comme favorable pour la mise sur le marché de produits pour lesquels on ne dispose pas de données comparatives, les comparaisons externes n'y sont requises pour pallier les limites des essais non-comparatifs.

Cette situation pourrait toutefois évoluer dans les prochaines années, la FDA ayant affiché la volonté, dans un projet de *guidance* sur les "considérations relatives aux essais cliniques pour soutenir l'approbation accélérée des produits thérapeutiques oncologiques" de privilégier les essais contrôlés randomisés pour l'octroi d'une AMM^{52,53}, et l'EMA ayant récemment ouvert une consultation publique sur un *reflection paper* « reflétant la position du CHMP vis-à-vis des essais monobras »⁵⁴.

CONCLUSION

Puisqu'elles sont essentiellement portées par la collectivité, les dépenses de santé se doivent d'être régulées : il s'agit alors, pour le décideur, de donner accès au plus grand nombre aux médicaments tout en assurant la soutenabilité du système de santé.

Dans ce contexte, en France, la fixation des prix, outil central dans la régulation des dépenses de santé, se base sur une articulation directe de la valeur thérapeutique à la valeur marchande : la négociation de prix est guidée par le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu préalablement reconnu par une autorité de santé indépendante, la HAS. En ce sens, l'évaluation médico-technique menée par la CT est centrale dans la régulation des dépenses de santé et l'optimisation de l'allocation des ressources disponibles.

Fondée sur les preuves, cette évaluation se base notamment sur le besoin médical, la qualité de la qualité de la démonstration de valeur, la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance au regard de la robustesse de la démonstration, et la pertinence clinique de cet effet par rapport aux alternatives disponibles.

Pourtant, alors que la qualité de la démonstration est centrale dans l'évaluation réalisée par la HAS, la CT est de plus en plus fréquemment confrontée à des demandes d'inscription au remboursement fondées sur des données classiquement considérées comme peu robustes : notamment issues d'études non comparatives.

Dans ce cadre et suite à la demande du ministre des Solidarités et de la Santé de l'époque, Olivier Véran, d'initier « un travail approfondi sur les nouvelles méthodologies de recherche clinique », la HAS a fait évoluer sa doctrine, pour y intégrer la possibilité, pour les essais cliniques mono-bras avec comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, d'obtenir une valorisation du niveau de SMR et d'ASMR.

L'analyse conduite ici a montré que, malgré la faible robustesse de ce type de design, la majorité (86%) des demandes d'inscription au remboursement ont reçu un avis favorable dans tout ou partie de l'indication revendiquée. En revanche, les niveaux d'ASMR accordés étaient souvent de niveau V, soit une absence de reconnaissance de progrès thérapeutique : parmi les produits ayant reçu un SMR suffisant, et hors extensions d'indication pédiatriques, pour 63% des produits de l'analyse, une ASMR V a été octroyée lors de l'évaluation. Cumulé à des

niveaux de SMR parfois dégradés (35% des produits ayant reçu un avis favorable au remboursement se sont vus octroyer des SMR faibles ou modérés) alors que 53% des demandes d'inscriptions identifiées pour l'analyse ne concernaient qu'une inscription sur liste des spécialités agréées aux collectivités, de nombreuses inscriptions sur liste en sus – et donc l'accès des patients à ces thérapeutiques innovantes – s'en sont trouvées bloquées. Si ces considérations économiques n'entrent pas ni dans les déterminants de l'évaluation de la CT ni dans son champ d'actions, c'est pourtant justement cet aspect, plus que l'évaluation en elle-même, qui fait régulièrement l'objet de critiques par des associations de patients, cliniciens et sociétés savantes.

L'un des écueils de cette analyse est probablement de ne pas avoir poussé le recueil de données jusqu'à la mise sur le marché effective, que ce soit via le droit commun ou l'accès précoce, alors que ces problématiques d'accès sont donc finalement centrales pour ces produits sans données de comparaison. Toutefois, le choix qui a été fait ici a été de se concentrer sur l'évaluation rendue par la HAS pour ces thérapeutiques innovantes, dans un contexte d'évolution de dogme en matière de comparaisons indirectes.

Sur ce dernier aspect, l'analyse suggère que l'évaluation est globalement meilleure lorsqu'une comparaison externe est déposée par le laboratoire : s'il n'y a eu aucune incidence sur le niveau de SMR octroyé, les niveaux d'ASMR semblaient en moyenne de plus haut niveau lorsqu'une comparaison externe était soumise et retenue par la CT. A noter cependant que sur les 73 avis sélectionnés pour l'analyse, la valorisation sur la base d'une comparaison indirecte n'a été explicite que deux fois : pour AYVAKYT (avapritinib) en 2022 pour justifier l'octroi d'une ASMR IV plutôt que V, et pour LIBMELDY (population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine) en 2021, pour justifier l'octroi d'une ASMR III plutôt que IV.

Finalement, alors que la HAS a affiché la volonté début 2023 de s'ouvrir aux comparaisons indirectes, à la condition que celles-ci soient de bonne qualité méthodologique, dans le même temps, la FDA et l'EMA ont au contraire, changé légèrement de cap en remettant l'accent sur l'intérêt des essais cliniques contrôlés randomisés, y compris dans le cadre des procédures accélérées de mise sur le marché. Aussi, il sera intéressant d'observer comment l'évaluation du médicament évolue globalement dans le futur. Dans l'intervalle, en l'absence de nouvelle

méthodologie robuste validée et endossée par les différentes autorités de santé régulant l'accès au marché des médicaments, l'essai contrôlé randomisé demeure l'outil pivot pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

THÈSE SOUTENUE PAR : Marine OLIVE

TITRE :

L'évaluation du médicament par la HAS : acceptabilité des demandes de remboursement reposant sur des données non comparatives sur la période 2020 - 2023

CONCLUSION :

L'analyse conduite ici a montré que, malgré la faible robustesse des essais monobras, la majorité (86%) des demandes d'inscription au remboursement ont reçu un avis favorable dans tout ou partie de l'indication revendiquée. En revanche, les niveaux d'ASMR accordés étaient souvent de niveau V, soit une absence de reconnaissance de progrès thérapeutique : parmi les produits ayant reçu un SMR suffisant, et hors extensions d'indications pédiatriques, pour 63% des produits de l'analyse, une ASMR V a été octroyée lors de l'évaluation.

Par ailleurs, l'analyse suggère que l'évaluation est globalement meilleure lorsqu'une comparaison externe est déposée par le laboratoire : s'il n'y a eu aucune incidence sur le niveau de SMR octroyé sur la période 2020 - 2023, les niveaux d'ASMR étaient en moyenne de plus haut niveau lorsqu'une comparaison externe était soumise et retenue par la CT. A noter cependant que sur les 73 avis sélectionnés pour l'analyse, la valorisation sur la base d'une comparaison indirecte n'a été explicite que deux fois : pour AYVAKYT (avapritinib) en 2022 pour justifier l'octroi d'une ASMR IV plutôt que V, et pour LIBMELDY (population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine) en 2021, pour justifier l'octroi d'une ASMR III plutôt que IV.

Finalement, alors que la HAS a affiché la volonté début 2023 de s'ouvrir aux comparaisons indirectes, dans le même temps, la FDA et l'EMA ont au contraire, changé légèrement de cap en remettant l'accent sur la nécessité de disposer d'essais cliniques contrôlés randomisés dans l'évaluation du médicament, y compris dans le cadre des procédures accélérées. Aussi, il sera intéressant d'observer comment l'évaluation du médicament évolue.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 12/12/23

LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Pr Michel SEVE

Pr Matthieu ROUSTIT

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

RÉFÉRENCES

¹ HAS. Permettre un accès sécurisé et accéléré aux innovations médicamenteuses : la HAS reste mobilisée pour les patients. Communiqué de presse du 17 février 2023. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - Permettre un accès sécurisé et accéléré aux innovations médicamenteuses : la HAS reste mobilisée pour les patients \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/actualites/communiqu%C3%A9-de-presse/2023-02-17-permettre-un-acces-securise-et-accelere-aux-innovations-medicamenteuses-la-has-reste-mobilisee-pour-les-patients)

² HAS. Doctrine de la commission de la transparence - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. 15 février 2023. Disponible en ligne : [doctrine_ct.pdf \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/actualites/communiqu%C3%A9-de-presse/2023-02-15-doctrine-ct)

³ Bouvenot Gilles. (Novembre 2013). Le rôle de la Commission de la transparence de la HAS dans la pertinence de l'admission au remboursement des médicaments par l'Assurance maladie. Regards N°44. Disponible en ligne : <https://en3s.fr/articles-regards/44/Bouvenot.pdf>

⁴ Accord-cadre Leem-CEPS du 5 mars 2021, <https://solidarites-sante.gouv.fr>.

⁵ Sackett D L, Rosenberg W M C, Gray J A M, Haynes R B, Richardson W S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't BMJ 1996; 312 :71 doi:10.1136/bmj.312.7023.7

⁶ HAS. Guide méthodologique - Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. Juin 2007. Disponible en ligne : [eval_interventions_ameliorer_pratiques_guide \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/actualites/communiqu%C3%A9-de-presse/2007-06-guide-methodologique)

⁷ Arthur Jatteau, « Les essais contrôlés randomisés. Une comparaison entre la médecine et l'économie », *Philosophia Scientiæ* [En ligne], 23-2 | 2019, mis en ligne le 01 janvier 2021, consulté le 15 août 2023. DOI : <https://doi.org/10.4000/philosophiascientiae.1933>

⁸ Simon, R., Blumenthal, G., Rothenberg, M., Sommer, J., Roberts, S., Armstrong, D., LaVange, L. and Pazdur, R. (2015), The role of nonrandomized trials in the evaluation of oncology drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 97: 502-507. <https://doi.org/10.1002/cpt.86>

⁹ N Methy, L Bedenne, F Bonnetain . Critères de substitution : méthodes de validation et état des lieux en cancérologie digestive. *Bulletin du Cancer*. 2009;96(5):591-595. doi:10.1684/bdc.2009.0858

¹⁰ Agrawal, S., Arora, S., Amiri-Kordestani, L., de Claro, R. A., Fashoyin-Aje, L., Gormley, N., Kim, T., Lemery, S., Mehta, G. U., Scott, E. C., Singh, H., Tang, S., Theoret, M. R., Pazdur, R., Kluetz, P. G., & Beaver, J. A. (2023). Use of Single-Arm Trials for US Food and Drug Administration Drug Approval in Oncology, 2002-2021. *JAMA oncology*, *9*(2), 266–272. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5985>

¹¹ Agrawal, S., Arora, S., Amiri-Kordestani, L., de Claro, R. A., Fashoyin-Aje, L., Gormley, N., Kim, T., Lemery, S., Mehta, G. U., Scott, E. C., Singh, H., Tang, S., Theoret, M. R., Pazdur, R., Kluetz, P. G., & Beaver, J. A. (2023). Use of Single-Arm Trials for US Food and Drug Administration Drug Approval in Oncology, 2002-2021. *JAMA oncology*, *9*(2), 266–272. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5985>

¹² FDA issues draft guidance aimed at improving oncology clinical trials for accelerated approval. 24 mars 2023. Disponible en ligne : [FDA Issues Draft Guidance Aimed at Improving Oncology Clinical Trials for Accelerated Approval | FDA](#)

¹³ Nature Reviews Drug Discovery 22, 343 (2023). Accelerated approval draft guidance paves way for ‘one-trial’ programmes, warns against single-armed trials. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00062-4>

¹⁴ APM News. Les associations de patients espèrent de la nouvelle doctrine de la CT un accès plus large aux anticancéreux innovants. 18 avril 2023. Disponible en ligne : [APMnews - Les associations de patients espèrent de la nouvelle doctrine de la CT un accès plus large aux anticancéreux innovants](#)

¹⁵ APM News. Anticancéreux: la Société de médecine prédictive et personnalisée dénonce les avis défavorables de la HAS. 26 janvier 2023. Disponible en ligne : [APMnews - Anticancéreux: la Société de médecine prédictive et personnalisée dénonce les avis défavorables de la HAS](#)

¹⁶ APM News. L'ancien président de la HAS critique l'évaluation de la CT sur le traitement du myélome multiple Carvykti*. 31 mars 2023. Disponible en ligne : [APMnews - L'ancien président de la HAS critique l'évaluation de la CT sur le traitement du myélome multiple Carvykti*](#)

¹⁷ Hwang TJ, Carpenter D, Lauffenburger JC, Wang B, Franklin JM, Kesselheim AS. Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results. *JAMA Intern Med.* 2016;*176*(12):1826–1833. doi:10.1001/jamainternmed.2016.6008

¹⁸ Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Livre Blanc : Acceptabilité des « nouvelles méthodologies » pour l'évaluation des médicaments. 29 décembre 2022. Disponible en ligne : [Acceptabilité des « nouvelles méthodologies » pour l'évaluation des médicaments, Objectifs, démarche mise en œuvre \(sfpt-fr.org\)](#)

¹⁹ Evans SR. Clinical trial structures. J Exp Stroke Transl Med. 2010 Feb 9;3(1):8-18. doi: 10.6030/1939-067x-3.1.8. PMID: 21423788; PMCID: PMC3059315.

²⁰ Michel Cucherat, Silvy Laporte, Olivier Delaitre, Jehan-Michel Behier, Anne d'Andon, Florence Binlich, Serge Bureau, Catherine Cornu, Cécile Fouret, Natalie Hoog Labouret, Bruno Laviolle, Houda Miadi-Fargier, Xavier Paoletti, Matthieu Roustit, Tabassome Simon, Nathalie Varoqueaux, Eric Vicaut, Jérémie Westerloppe, Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations, Therapies, Volume 75, Issue 1, 2020, Pages 13-19, ISSN 0040-5957, [https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.12.002.](#)

²¹ EMA. ICH Topic E10. Note for Guidance on Choice of Control Group in Clinical Trials. January 2001. Disponible en ligne : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf](#)

²² 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

²³ HAS. Rapport de synthèse : Les comparaisons indirectes – Méthodes et validité. Juillet 2009. Disponible en ligne : [Microsoft Word - Rapport de synthèse - Comparaisons indirectes Méthodes et validité - juillet 2009.doc \(has-sante.fr\)](#)

²⁴ M. Cucherat. Les comparaisons indirectes des essais thérapeutiques et les méta-analyses en réseau. Présentation pour le SESSTIM (Sciences Economiques et Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale). Octobre 2018. Disponible en ligne : [Présentation PowerPoint \(univ-amu.fr\)](#)

²⁵ Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, Eldessouki R, Salanti G. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. Value Health. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004. Erratum in: Value Health. 2016 Jan;19(1):121. PMID: 24636374.

²⁶ Laureen Ribassin-Majed, Jean-Pierre Pignon, Stefan Michiels, Pierre Blanchard, Méta-analyses en réseau : intérêt et limites en oncologie, Bulletin du Cancer, Volume 103, Issue 3, 2016, Pages 289-293, ISSN 0007-4551, <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.01.003>.

²⁷ Wang Y, Chen L, Liu F, Zhao N, Xu L, Fu B, Li Y. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2019 Oct 25;9(1):15374. doi: 10.1038/s41598-019-51982-4. PMID: 31653961; PMCID: PMC6814815.

²⁸ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JPT. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331: 897–900 ; Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23: 3105–24.

²⁹ Note de nile. Essais cliniques et évaluation des thérapies : le Ministère demande à la HAS de prendre concrètement en main l'avenir de l'évaluation de l'innovation ! 6 octobre 2021. Disponible en ligne : [Note de nile - nilenile \(nile-consulting.eu\)](http://nile-nilenile.com/nile-note)

³⁰ Vanier, A., Fernandez, J., Kelley, S., Alter, L., Semenzato, P., Alberti, C., Chevret, S., Costagliola, D., Cucherat, M., Falissard, B., Gueyffier, F., Lambert, J., Lengliné, E., Locher, C., Naudet, F., Porcher, R., Thiébaud, R., Vray, M., Zohar, S., Cochat, P., ... Le Guludec, D. (2023). Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ evidence-based medicine*, bmjebm-2022-112091. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2022-112091>

³¹ HAS. Doctrine de la commission de la transparence - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. 2 décembre 2020. Disponible en ligne : [Doctrine de la Commission de la Transparence \(has-sante.fr\)](http://has.sante.fr/la-commission-de-la-transparence)

³² Avis de la Commission de la transparence relatif à HARVONI du 2 décembre 2020. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - HARVONI \(lédipasvir/ sofosbuvir\) \(has-sante.fr\)](http://has.sante.fr/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-harvoni)

³³ Avis de la Commission de la transparence relatif à SOVALDI du 2 décembre 2020. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - SOVALDI \(sofosbuvir\) \(has-sante.fr\)](http://has.sante.fr/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-sovaldi)

³⁴ Avis de la Commission de la transparence relatif à CABLIVI du 6 octobre 2021. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - CABLIVI 10 mg \(caplacizumab\) \(has-sante.fr\)](http://has.sante.fr/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-cablivi)

³⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à SPINRAZA du 22 juillet 2020. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - SPINRAZA \(nusinersen\) \(has-sante.fr\)](#)

³⁶ Avis de la Commission de la Transparence relatif à ZOLGENSMA du 16 décembre 2020. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - ZOLGENSMA \(onasemnogene abeparvovec\) \(has-sante.fr\)](#)

³⁷ Avis de la Commission de la Transparence relatif à EVRYSDI du 8 septembre 2021. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - EVRYSDI \(risdiplam\) \(has-sante.fr\)](#)

³⁸ Avis de la Commission de la Transparence du 30 mars 2022 relatif à IDEFIRIX. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - IDEFIRIX \(imlifidase\) \(has-sante.fr\)](#)

³⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à LIBMELDY du 21 avril 2021. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - LIBMELDY \(population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine\) \(has-sante.fr\)](#)

⁴⁰ Avis de la Commission de la Transparence du 21 septembre 2022 relatif à AYVAKYT. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - AYVAKYT \(avapritinib\) \(has-sante.fr\)](#)

⁴¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à ZOKINVY du 22 mars 2023. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - ZOKINVY \(lonafarnib\) - Maladie rare \(has-sante.fr\)](#)

⁴² Avis de la Commission de la Transparence relatif à MINJUVI du 30 mars 2022. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - MINJUVI \(tafasitamab\) - Lymphome \(has-sante.fr\)](#)

⁴³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à NOVOTHIRTEEN du 16 décembre 2020. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - NOVOTHIRTEEN \(catridécacog\) \(has-sante.fr\)](#)

⁴⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à JEMPERLI du 6 octobre 2021. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - JEMPERLI 500 mg \(dostarlimab\) \(has-sante.fr\)](#)

⁴⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à KEYTRUDA du 4 janvier 2023. Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - KEYTRUDA \(pembrolizumab\) - MSI-H ou dMMR \(has-sante.fr\)](#)

⁴⁶ APM News. Fin de l'accès précoce de Carvykti* en raison de son retrait du marché par Janssen (officiel). 31 mai 2023. Disponible en ligne : [APMnews - Fin de l'accès précoce de Carvykti* en raison de son retrait du marché par Janssen \(officiel\)](#)

⁴⁷ APM News. CAR-T dans le myélome multiple: un accès encore très limité en France. 27 janvier 2023. Disponible en ligne : [APMnews - CAR-T dans le myélome multiple: un accès encore très limité en France](#)

⁴⁸ AMP News. Comment BMS et le ministère de la santé ont pu maintenir l'accès à la CAR-T Abecma*. 4 juillet 2023. Disponible en ligne : [APMnews - Comment BMS et le ministère de la santé ont pu maintenir l'accès à la CAR-T Abecma*](#)

⁴⁹ Cucherat M, Laporte S, Delaitre O, Behier JM, d'Andon A, Binlich F, et al. Des études mono-bras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations. *Therapies*. 1 janv 2020;75(1):13-9.

⁵⁰ Walththuhewa M., Dabbous M., Griffiths J., Olid Gonzalez A., Sullivan N., Bending M. HTA bodies acceptance of Indirect Treatment Comparisons for Gene Therapies in US, England and Wales, France and Germany. *Value in Health*. June 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.03.1479>

⁵¹ Anderson M, Naci H, Morrison D, Osipenko L, Mossialos E. A review of NICE appraisals of pharmaceuticals 2000–2016 found variation in establishing comparative clinical effectiveness. *J Clin Epidemiol*. 1 janv 2019;105:50-9.

⁵² FDA issues draft guidance aimed at improving oncology clinical trials for accelerated approval. 24 mars 2023. Disponible en ligne : [FDA Issues Draft Guidance Aimed at Improving Oncology Clinical Trials for Accelerated Approval | FDA](#)

⁵³ Nature Reviews Drug Discovery 22, 343 (2023). Accelerated approval draft guidance paves way for 'one-trial' programmes, warns against single-armed trials. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00062-4>

⁵⁴ Reflection paper on establishing efficacy based on single-arm trials submitted as pivotal evidence in a marketing authorization - Considerations on evidence from single-arm trials. EMA/CHMP/564424/2021. 17 avril 2023.

Annexe 1 - Tableau face/ face – Analyse comparative de la doctrine de la Commission de la Transparence

En jaune, les textes ajoutés

En vert, les textes modifiés

En gris, les textes supprimés

Doctrine de la commission de la transparence (CT) Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement	Doctrine de la Commission de la Transparence Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement
Adopté par la CT le 15 février 2023	Adopté par la CT le 2 décembre 2020
Sommaire	Sommaire
<p>Abréviations et acronymes 4</p> <p>1. Introduction 5</p> <p>1.1. Définitions 6</p> <p>1.1.1. Définition générale 6</p> <p>1.1.2. Définition de la doctrine de la CT 6</p> <p>1.2. Contexte 6</p> <p>2. Service médical rendu (SMR) 8</p> <p>2.1. Déterminants du SMR 8</p> <p>2.2. Focus sur certains déterminants du SMR 8</p> <p>2.2.1. Place dans la stratégie thérapeutique 8</p> <p>2.2.2. Intérêt de santé publique (ISP) 8</p> <p>Besoin médical partiellement couvert 9</p> <p>Besoin médical non couvert 9</p> <p>2.3. Détails sur les niveaux de SMR 10</p> <p>2.3.1. SMR suffisant 10</p> <p>2.3.2. SMR insuffisant 11</p> <p>2.3.3. Appréciation du SMR en cas d'incertitude 12</p> <p>3. Amélioration du service médical rendu (ASMR) 13</p> <p>3.1. Déterminants de l'ASMR 13</p> <p>3.1.1. Qualité de démonstration 13</p> <p>La comparaison et le choix du comparateur 13</p> <p>Le critère de jugement 15</p>	<p>1. Introduction 4</p> <p>1.1. Définitions 4</p> <p>Définition générale 4</p> <p>Définition de la doctrine de la CT 4</p> <p>1.2. Contexte 4</p> <p>2. Amélioration du service médical rendu 6</p> <p>2.1. Déterminants de l'ASMR 6</p> <p>Qualité de démonstration 6</p> <p>La comparaison et le choix du comparateur 6</p> <p>Le critère de jugement 8</p> <p>Le schéma d'étude 9</p> <p>Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique 9</p> <p>Qualité de vie 9</p> <p>Besoin médical 10</p> <p>2.2. Détails sur les niveaux d'ASMR 10</p> <p>Progrès thérapeutique majeur (ASMR I) 10</p> <p>Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III) 10</p> <p>Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) 11</p> <p>Absence de progrès thérapeutique (ASMR V) 11</p> <p>2.3. Libellé d'ASMR 11</p> <p>2.4. Évaluation de l'innovation 12</p> <p>3. Service médical rendu 13</p>

<p>Le schéma d'étude 16</p> <p>3.1.2. Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique 16</p> <p>3.1.3. Qualité de vie 16</p> <p>3.1.4. Besoin médical 17</p> <p>3.2. Détails sur les niveaux d'ASMR 17</p> <p>3.2.1. Progrès thérapeutique majeur (ASMR I) 17</p> <p>3.2.2. Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III) 17</p> <p>3.2.3. Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV) 18</p> <p>3.2.4. Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) 18</p> <p>3.3. Libellé d'ASMR 18</p> <p>4. Améliorations des conditions de soins 20</p> <p>5. Estimation de la population cible 21</p> <p>6. Études en vie réelle 22</p> <p>6.1. Demandes d'études post-inscription par la CT 22</p> <p>6.1.1. Objectifs 22</p> <p>6.1.2. Libellé des demandes 22</p> <p>6.1.3. Méthodologie des études 23</p> <p>6.1.4. Évaluation des études 23</p> <p>6.2. Autres données en vie réelle 23</p> <p>7. Annexes 24</p> <p>7.1. Population pédiatrique 24</p> <p>7.1.1. Critères d'évaluation des médicaments pédiatriques 24</p> <p>Besoin médical 24</p> <p>Déterminants de l'évaluation en pédiatrie : focus sur l'ISP et l'ASMR 24</p> <p>7.1.1.2.1. Déterminants de l'ISP 25</p> <p>7.1.1.2.2. Déterminants de l'ASMR 25</p> <p>7.1.2. Cas spécifiques en pédiatrie 26</p> <p>Extensions d'indications pédiatriques évaluées ultérieurement à l'adulte 26</p> <p>Inscription des médicaments ayant une AMM de type PUMA (Paediatric-Use Marketing Authorisation) 26</p> <p>7.2. Associations fixes 26</p> <p>7.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte 27</p> <p>7.4. Thérapies ciblées 27</p>	<p>3.1. Déterminants du SMR 13</p> <p>3.2. Focus sur certains déterminants du SMR 13</p> <p>Place dans la stratégie thérapeutique 13</p> <p>Intérêt de santé publique 13</p> <p>Besoin médical partiellement couvert 14</p> <p>Besoin médical non couvert 14</p> <p>3.3. Détails sur les niveaux de SMR 15</p> <p>SMR insuffisant 15</p> <p>SMR suffisant 16</p> <p>3.4. Appréciation du SMR en cas d'incertitudes importantes 16</p> <p>4. Estimation de la population cible 18</p> <p>5. Études en vie réelle 19</p> <p>5.1. Demandes d'études post-inscription par la CT 19</p> <p>Objectifs 19</p> <p>Libellé des demandes 19</p> <p>Méthodologie des études 20</p> <p>Évaluation des études 20</p> <p>5.2. Autres données en vie réelle 20</p> <p>6. Focus 21</p> <p>6.1. Améliorations des conditions de soins 21</p> <p>6.2. Associations fixes 21</p> <p>6.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte 21</p> <p>6.4. Thérapies ciblées 21</p> <p>Principes généraux 21</p> <p>Évaluation méthodologique des essais « basket » en oncologie 22</p> <p>Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR pour l'inscription du médicament au remboursement 23</p> <p>Conclusion 26</p> <p>Références 27</p> <p>Abréviations et acronymes 28</p>
---	---

<p>7.4.1. Principes généraux 27 7.4.2. Évaluation méthodologique des essais basket en oncologie 28 Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR 28 Conclusion 31 7.5. Antibiotiques de derniers recours 32</p>	
<p>Introduction</p>	<p>Introduction</p>
<p>En France, les médicaments sont pris en charge par la solidarité nationale sur la base d'une évaluation scientifique et médicale réalisée par une commission règlementée indépendante, la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS). Cette évaluation, qui s'inscrit dans le cadre d'une demande de prise en charge adressée par l'exploitant du médicament au ministre, est différente de l'évaluation de la balance bénéfices/risques faite par l'European Medicines Agency (EMA) et l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM). L'objectif de la CT est de proposer aux ministres la prise en charge de médicaments ayant un intérêt avéré scientifiquement et médicalement, au regard des alternatives disponibles.</p> <p>La CT est une commission d'experts pluridisciplinaires, notamment médecins, pharmaciens et représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de santé.</p> <p>Les avis de la CT sont destinés au décideur public. Ils ont vocation à éclairer le bien-fondé de la prise en charge d'un médicament. La décision de remboursement et ses modalités de prise en charge appartiennent aux ministres. Les avis de la CT peuvent également éclairer les ministres dans certains cas sur la négociation du prix des médicaments, qui se base notamment sur la quantification de la valeur ajoutée démontrée du médicament par rapport aux produits disponibles dans la même indication. Néanmoins, l'évaluation de la CT reste purement scientifique et ne prend pas en compte les éléments n'étant pas de son ressort.</p>	<p>En France, l'évaluation scientifique et médicale des médicaments, en vue de leur remboursement, est réalisée par une commission scientifique indépendante, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS).</p> <p>Le présent document explicite les principaux éléments et critères pris en compte par cette commission lors de ses évaluations¹</p>

<p>Les avis de la CT répondent à plusieurs questions, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le médicament a-t-il suffisamment démontré son intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? La réponse correspond à la notion de SMR. - Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux alternatives disponibles ? La réponse correspond à la notion d'ASMR. <p>Cette quantification de la valeur ajoutée démontrée du médicament par rapport aux produits disponibles sur le marché conduit la CT à positionner le médicament évalué dans la stratégie thérapeutique, guide les prescripteurs et contribue à veiller à ce que les patients soient pris en charge avec le traitement le plus efficace, dans un objectif de qualité des soins.</p> <p>Le présent document explicite les principaux éléments et critères¹ pris en compte par cette commission lors de ses évaluations hors accès précoce².</p>	
<p>1.1. Définitions</p>	<p>1.1. Définitions</p>
<p>Définition générale</p> <p>Le terme « doctrine » peut être défini comme la synthèse des principes de base sur lesquels s'appuient une stratégie et des conceptions théoriques, adoptés afin de guider les actions ou d'aider à interpréter les faits. La doctrine décrite ci-après ne comprend pas de dimension idéologique ou dogmatique.</p> <p>Définition de la doctrine de la CT</p> <p>La doctrine de la CT est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels. La doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle explicite les principaux fondements du raisonnement</p>	<p>Définition générale</p> <p>Le terme « doctrine » peut être défini comme les principes de base sur lesquels s'appuient une stratégie et des conceptions théoriques, adoptés afin de guider les actions ou aider à interpréter les faits. La doctrine décrite ci-après ne comprend pas de dimension idéologique ou dogmatique.</p> <p>Définition de la doctrine de la CT</p> <p>La doctrine est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels. La doctrine explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de</p>

<p>scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans les évaluations, au regard du contexte médical. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour tenir compte des évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles</p>	<p>l'analyse des données et de leur prise en compte dans ses évaluations, au regard du contexte médical. Cette doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour prendre en compte les évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles</p>
<p>1.2. Contexte</p>	<p>1.2. Contexte</p>
<p>Les explicitations des méthodes d'évaluation mises en œuvre par la CT résultent :</p> <ul style="list-style-type: none"> – d'une part, d'une volonté de la CT d'énoncer les fondamentaux de ses appréciations, et tout particulièrement de celles de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ; – d'autre part, d'une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des industriels. <p>L'objectif poursuivi est d'assurer une évaluation lisible, reproductible et équitable.</p> <p>Cette démarche de clarification et de transparence s'inscrit également dans un contexte international de comparaison des méthodes d'évaluation et d'analyse des fondements des décisions prises dans les différents pays.</p> <p>De nombreux travaux nationaux – dont le rapport de Dominique Polton en 20153 – ont mis en évidence l'importance d'accroître la reproductibilité et la lisibilité de l'évaluation en vue du remboursement et tout particulièrement de celle de l'ASMR qui impacte directement la négociation des prix des médicaments. En effet, si les textes fixent explicitement la liste des critères qui fondent l'appréciation du service médical rendu (SMR), ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève d'une appréciation globale du progrès apporté par le médicament par rapport aux stratégies existantes.</p>	<p>L'explicitation des méthodes d'évaluation mises en œuvre par la CT est :</p> <ul style="list-style-type: none"> – d'une part, une volonté de la CT d'énoncer les fondamentaux de ses appréciations et tout particulièrement de ceux de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) dans un cadre suffisamment souple pour préserver l'équilibre nécessaire entre généralité et contexte singulier de chaque médicament ; – d'autre part, une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des industriels. <p>L'objectif poursuivi est d'assurer une évaluation lisible, reproductible et équitable.</p> <p>L'évaluation médicale et scientifique faite par la CT se fonde sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. L'évaluation est par définition temporaire ; elle correspond à un instantané susceptible d'évoluer au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.</p> <p>De nombreux travaux nationaux – dont le rapport de Dominique Polton en 20152 – ont mis en évidence l'importance d'accroître la reproductibilité et la lisibilité de l'évaluation en vue du remboursement et tout particulièrement de celle de l'ASMR qui impacte directement la négociation des prix des médicaments. En effet, si les textes fixent explicitement la liste des critères qui fondent l'appréciation du service médical rendu (SMR), ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève d'une appréciation globale du progrès apporté par le médicament par rapport aux stratégies existantes.</p>

Par ailleurs, depuis quelques années, la CT est confrontée à une augmentation des demandes d'évaluation de nouveaux médicaments dont la robustesse des résultats est faible (effet du traitement incertain, causalité mal démontrée compte tenu de la précocité des données) ou de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives.

À la demande du ministre de la Santé sur les méthodologies de recherche clinique 4 et face à la multiplication de ces situations qui ne répondent pas aux exigences méthodologiques habituelles⁵, la CT a estimé utile de préciser l'essentiel de ses principes d'évaluation et de ses attentes pour orienter au mieux les industriels dans la conduite d'essais cliniques, tout en permettant de préserver la qualité de la démonstration et la validité des résultats obtenus.

Par ailleurs, consciente des enjeux de santé publique de portée internationale liés à la problématique de développement de nouveaux traitements dans certains domaines thérapeutiques, tels que les maladies rares, l'antibiorésistance et le développement des médicaments pédiatriques, la CT a également souhaité apporter des précisions sur ces situations spécifiques (cf. annexes, notamment pour l'antibiorésistance et le développement des médicaments pédiatriques) et par conséquent faire évoluer la doctrine.

L'évaluation médicale et scientifique faite par la CT se fonde sur l'analyse de l'ensemble des données cliniques disponibles à un instant donné pour le médicament concerné et dans l'indication évaluée. L'évaluation est par définition temporaire ; elle correspond à un instantané susceptible d'évoluer au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance.

Une attention particulière est portée sur les critères suivants :
– 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

Par ailleurs, depuis quelques années, la CT est confrontée à une augmentation des demandes d'évaluation de nouveaux médicaments en situation d'incertitude importante (gains cliniques incertains, mal démontrés compte tenu de la précocité des données) ou de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives.

Face à la multiplication de ces situations qui ne répondent pas aux exigences méthodologiques habituelles, la CT a jugé utile de préciser l'essentiel de ses principes d'évaluation et de ses attentes. Cette démarche de clarification et de transparence s'inscrit également dans un contexte international de comparaison des méthodes d'évaluation et d'analyse des fondements des décisions prises dans les différents pays

<p>de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc. ;</p> <ul style="list-style-type: none"> – la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de 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. 	
<p>2. Service médical rendu (SMR)</p>	<p>3. Service médical rendu</p>
<p>2.1. Déterminants du SMR</p>	<p>3.1. Déterminants du SMR</p>
<p>Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le service médical rendu (SMR) par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'efficacité et les effets indésirables du médicament ; – sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ; – la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ; – le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ; – l'intérêt de santé publique du médicament. 	<p>Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le service médical rendu par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'efficacité et les effets indésirables du médicament ; – sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ; – la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ; – le caractère préventif, curatif, symptomatique, du médicament ; – l'intérêt de santé publique du médicament.
<p>2.2. Focus sur certains déterminants du SMR</p>	<p>3.2. Focus sur certains déterminants du SMR</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p> <p>Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'attache à décrire la stratégie thérapeutique pour la maladie concernée et précise la place du médicament dans cette stratégie. Par exemple, et selon les données cliniques disponibles, une hiérarchisation ou une mise en perspective de la place du médicament évalué par rapport aux autres thérapeutiques disponibles peut être réalisée.</p> <p>Cette appréciation est dépendante du contexte de l'évaluation et est donc évolutive. Elle est ainsi reconsidérée à chaque nouvelle évaluation, notamment lors des réévaluations de classes thérapeutiques.</p> <p>La place dans la stratégie thérapeutique représente également un vecteur de valorisation d'un médicament, notamment dans les situations où la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet sont limitées.</p>	<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p> <p>Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'attache à décrire la stratégie thérapeutique pour la maladie concernée et précise la place du médicament dans cette stratégie. Par exemple, et selon les données cliniques disponibles, une hiérarchisation ou une mise en perspective de la place du médicament évalué par rapport aux autres thérapeutiques disponibles peut être réalisée.</p> <p>Cette appréciation est dépendante du contexte de l'évaluation et donc évolutive. Elle est ainsi reconsidérée à chaque nouvelle évaluation et notamment lors des réévaluations de classes thérapeutiques.</p> <p>La place dans la stratégie thérapeutique représente également un vecteur de valorisation d'un médicament, notamment dans les situations où la qualité de la démonstration et la quantité d'effet ne permettent pas de valoriser l'ASMR.</p>

<p>Intérêt de santé publique (ISP)</p> <p>L'intérêt de santé publique (ISP) 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.</p> <p>La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources (Tableau 1).</p> <p>Les différentes dimensions pouvant permettre l'appréciation de l'ISP sont notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ; – l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage⁶. <p>Besoin médical partiellement couvert</p> <p>Lorsque le besoin médical est partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s)), l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport au(x) comparateur(s). Dans ce cas, lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence élevée, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP sont notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ; 	<p>Intérêt de santé publique</p> <p>L'ISP 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.</p> <p>La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources (cf. tableau 1).</p> <p>Les différentes dimensions pouvant permettre l'appréciation de l'ISP sont notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ; – l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage. <p>Besoin médical partiellement couvert</p> <p>Lorsque le besoin est partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s)), l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport au(x) comparateur(s). Dans ce cas, lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence élevée, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP sont notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
--	--

– une **amélioration** importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité. Lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence faible de la population cible, la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, associée à une amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie, est, par exemple, en faveur de la reconnaissance d'un ISP.

Besoin médical non couvert

Lorsque le besoin médical n'est pas couvert (absence de comparateur cliniquement pertinent), l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport à la prise en charge habituelle (ou best supportive care ou standard of care) indépendamment de la prévalence. Par exemple, lorsque l'indication concerne une maladie grave, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP peuvent être :

- la démonstration d'un impact **supplémentaire** sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
- une **amélioration** importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

Tableau 1. Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte

Critères ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s))		Besoin non couvert (absence de comparateur clinique- ment pertinent)
	Prévalence élevée Prévalence : > 1/2 000 Nombre de cas : > 30 000	Prévalence faible Prévalence : ≤ 1/2 000 Nombre de cas : ≤ 30 000	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité
Gravité moindre	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> – Vaccins et traitements préventifs – Développement concomitant de deux médicaments comparables – Autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT, notamment pour les développements pédiatriques (cf. rubrique 6.1.1.2.1) et en infectiologie lorsqu'un antibiotique a un impact écologique positif en réduisant le risque de dissémination de bactérie multirésistante 		

– une **modification** importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité. Lorsque l'indication concerne une maladie grave avec une prévalence faible de la population cible, la démonstration d'un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité associée à une amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie sont, par exemple, en faveur de la reconnaissance d'un ISP.

Besoin médical non couvert

Lorsque le besoin n'est pas couvert, l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport à la prise en charge habituelle (ou best supportive care) indépendamment de la prévalence. Par exemple, lorsque l'indication concerne une maladie grave, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP peuvent être :

- la démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ;
- une **modification** importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

Tableau 1. Exemples d'éléments d'appréciation de l'intérêt de santé publique selon le contexte

Critères ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur cliniquement pertinent)		Besoin non couvert (absence de comparateur clinique- ment pertinent)
	Prévalence élevée Taux de prévalence : > 1 / 2 000 Nombre de cas : > 30 000	Prévalence faible Taux de prévalence : ≤ 1 / 2 000 Nombre de cas : ≤ 30 000	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité
Gravité moindre	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> – vaccins et traitements préventifs – développement concomitant de 2 médicaments comparables – autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT 		

<p>Tableau : Autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT, notamment pour les développements pédiatriques (cf. rubrique 6.1.1.2.1) et en infectiologie lorsqu'un antibiotique a un impact écologique positif en réduisant le risque de dissémination de bactérie multirésistante</p> <p>Se fondant sur les critères détaillés ci-dessus, la CT apprécie, au cas par cas, si le médicament est susceptible ou non d'avoir un impact sur la santé publique. Dans certaines situations (impact négatif sur l'organisation des soins sans bénéfice de morbidité ou de mortalité, augmentation de la toxicité par rapport aux traitements disponibles), la CT peut estimer qu'un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu pour le médicament.</p> <p>En général, un médicament indiqué dans une maladie non grave n'est pas éligible à un ISP, quelles que soient sa population cible et son efficacité.</p> <p>D'autres paramètres peuvent être pris en considération par la CT, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en infectiologie, lorsqu'un antibiotique a un impact écologique positif en réduisant le risque de dissémination de bactérie multirésistante. Toutefois, l'attribution d'un ISP n'est pas systématique pour les antibiotiques car certains pourraient être pourvoyeurs de résistance par rapport aux alternatives existantes (par exemple, la fluoroquinolone dans les cystites simples) ; – dans des populations spécifiques telles que la pédiatrie (cf. 6.1.1.2.1). 	<p>Tableau : Autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT</p> <p>Se fondant sur les critères détaillés ci-dessus, la CT apprécie, au cas par cas, si le médicament est susceptible ou non d'avoir un impact sur la santé publique. Dans certaines situations (impact négatif sur l'organisation des soins sans bénéfice de morbidité ou de mortalité, augmentation de la toxicité par rapport aux traitements disponibles), la CT peut estimer qu'un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu pour le médicament.</p> <p>En général, un médicament indiqué dans une maladie non grave n'est pas éligible à un ISP, quelles que soient sa population cible et son efficacité.</p>
<p>2.3. Détails sur les niveaux de SMR</p>	
<p>SMR suffisant</p> <p>Le niveau de SMR est modulé, au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet et les effets indésirables.</p>	<p>SMR suffisant</p> <p>[Fin de la section]</p>

En pratique, il s'agit de tout médicament ayant fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance acceptable avec un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique (c'est-à-dire fondé notamment sur un schéma d'étude adapté quant à la population, au comparateur, au critère de jugement et à la durée).

SMR insuffisant

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont notamment :

– une perte de chance avérée pour le patient ou une perte de chance ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, définie par :

- une efficacité jugée trop faible et/ou sans pertinence clinique et/ou mal établie par rapport à celle du comparateur, même si la maladie est grave et le besoin médical important.

Il peut s'agir notamment de :

- une étude comparative non statistiquement significative (étude négative), et a fortiori plusieurs études négatives,

Les situations cliniques non couvertes par les cas suscités peuvent conduire à attribuer un SMR suffisant.

En pratique, il s'agit de tout médicament ayant fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance acceptable avec un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique (c'est-à-dire fondée sur un schéma d'étude adapté en termes de population, comparateur, critère de jugement et durée notamment).

Le niveau de SMR est modulé, au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet et les effets indésirables.

SMR insuffisant

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont notamment :

– une perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, définie par :

- une efficacité jugée trop faible et/ou sans pertinence clinique et/ou mal établie par rapport à celle du comparateur, même si la maladie est grave et le besoin médical important.

Il peut s'agir notamment de :

- une étude comparative non statistiquement significative (« étude négative »), et a fortiori plusieurs études négatives,

- une étude comparative à un comparateur non cliniquement pertinent sans justification acceptable de ce choix,
- une démonstration moins robuste que celle réalisée avec les comparateurs cliniquement pertinents, ne pouvant faire écarter une perte de chance pour le patient,
- une étude non comparative alors qu'une étude comparative était réalisable,
- une démonstration d'efficacité dans une population particulière sélectionnée dont la transposabilité à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée,
- une démonstration d'efficacité sur un critère de jugement jugé non pertinent pour quantifier l'efficacité pour les patients,
- le cumul de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients,
- une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
- et/ou une toxicité non acceptable **au regard des alternatives disponibles ;**

– une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT, incluant toutes les situations où la CT considère qu'il existe un risque de perte de chance pour les patients (cf. ci-dessus) ;

– un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre. Un seul de ces facteurs peut conduire à l'obtention d'un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant, ces facteurs sont appréciés au regard du besoin médical, c'est-à-dire selon la présence ou l'absence d'alternatives et leur qualité (cf. 2.4).

En effet, le besoin médical vient éclairer l'efficacité, les effets indésirables ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique du médicament évalué.

Ainsi, une quantité d'effet sera appréciée en fonction du contexte médical. À titre d'exemple, un médicament ayant une démonstration d'efficacité de

- une étude comparative à un comparateur non cliniquement pertinent sans justification acceptable de ce choix,
- une démonstration moins robuste que celle réalisée avec les comparateurs cliniquement pertinents, ne pouvant faire écarter une perte de chance pour le patient,
- une étude non comparative alors qu'une étude comparative était réalisable,
- une démonstration d'efficacité dans une population particulière sélectionnée dont la transposabilité à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée,
- une démonstration d'efficacité sur un critère de jugement jugé non pertinent pour quantifier l'efficacité pour les patients,
- le cumul de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients,
- une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
- et/ou une toxicité non acceptable, d'autant plus si elle est supérieure en gravité ou en fréquence à celle du ou des comparateurs ou en regard d'une efficacité modeste ;

– une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT, incluant toutes les situations où la CT considère qu'il existe un risque de perte de chance pour les patients (cf. ci-dessus) ;

– un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre. Un seul de ces facteurs peut conduire à l'obtention d'un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant, ils sont appréciés au regard du besoin médical (c'est-à-dire la présence ou l'absence d'alternative et leur qualité).

En effet, le besoin médical vient éclairer l'efficacité, les effets indésirables ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique du médicament évalué.

Ainsi, une quantité d'effet sera appréciée en fonction du contexte médical. À titre d'exemple, un médicament ayant une démonstration d'efficacité de

qualité moyenne, faible ou incertaine, et/ou une quantité d'effet faible pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'alternative alors qu'il pourrait ne pas en avoir en présence d'alternatives recommandées et/ou mieux étudiées, afin d'éviter une potentielle perte de chance pour le patient.

Un SMR insuffisant ne signifie pas qu'aucun patient ne peut tirer de bénéfice de ce médicament ; néanmoins, à l'échelon collectif et au regard des alternatives, ce médicament ne démontre pas un intérêt médical suffisant pour que la solidarité nationale y contribue financièrement.

Appréciation du SMR en cas d'incertitude L'évaluation de certains

L'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces et encore limitées, dans un contexte d'incertitude sur l'effet réel de ces derniers.

En particulier, l'imputation causale de l'effet observé au médicament est impossible dans le cas de données uniquement basées sur des études non comparatives (hormis la situation exceptionnelle de l'observation d'une réponse univoque sur un critère cliniquement pertinent, là où une évolution péjorative quasi certaine était attendue permet l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament).

La CT peut parfois considérer que des données complémentaires seront indispensables pour lever les incertitudes :

- des études cliniques : dans ce cas, le plan de développement doit être prédéfini par l'industriel et connu au moment de l'évaluation initiale pour permettre à la CT d'apprécier s'il permettra de lever les incertitudes ;
- et/ou des études en vie réelle, à même de lever les incertitudes.

qualité moyenne, faible ou incertaine, et/ou une quantité d'effet faible, pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique en l'absence d'alternative alors qu'il pourrait ne pas en avoir en présence d'alternatives recommandées et/ou mieux étudiées, afin d'éviter une potentielle perte de chance pour le patient.

Un SMR insuffisant ne signifie pas 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

Appréciation du SMR en cas d'incertitudes importantes

L'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces et encore limitées, dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel de ces derniers.

De plus, le profil de tolérance de ces médicaments est généralement associé à de fortes incertitudes, tout particulièrement à moyen et long terme, compte tenu de la précocité des données.

Dans ce cas, la CT peut considérer que des données complémentaires seront indispensables pour la réévaluation du médicament.

<p>La CT peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du SMR qui devront être présentées par le laboratoire, à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS).</p> <p>Dans l'attente de ces données nouvelles, un SMR suffisant pourra être attribué de façon conditionnelle et exceptionnelle dans les situations où l'absence de remboursement est jugée susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients, en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie grave, quelle que soit sa prévalence ; - et besoin médical non couvert (absence d'alternative ou situation de dernier recours) ou insuffisamment couvert (situations où les alternatives ne sont pas jugées satisfaisantes) ; - et données initiales présageant d'un intérêt clinique pour le patient ; - et plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme. <p>La réévaluation du SMR sera envisagée au regard des résultats transmis visant à lever les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément à l'article R. 163-3 du CSS et dans un calendrier défini par la commission.</p>	<p>Elle peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le laboratoire, à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS).</p> <p>Dans l'attente de données nouvelles, un SMR pourra être attribué dans les situations où l'absence de remboursement au regard des données préliminaires est susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie grave, quelle que soit sa prévalence, et - besoin médical non couvert, et - données initiales présageant d'un intérêt clinique pour le patient, et - plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme sur la base : <ul style="list-style-type: none"> • d'études cliniques : dans ce cas le plan de développement doit être prédéfini par l'industriel et connu au moment de l'évaluation initiale pour permettre à la CT d'apprécier s'il permettra de lever les incertitudes, • et/ou d'études en vie réelle, à même de lever les incertitudes <p>Le maintien du SMR suffisant à l'issue de la réévaluation ne pourra alors être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément au R. 163-3 du CSS.</p>
<p>3. Amélioration du service médical rendu (ASMR)</p> <p>Déterminants de l'ASMR Selon l'article R. 163-18 du CSS, l'avis de la CT comporte une appréciation de l'ASMR.</p> <p>L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant : là encore, cette</p>	<p>2. Amélioration du service médical rendu</p> <p>Déterminants de l'ASMR Selon l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la CT comporte une appréciation de l'ASMR.</p> <p>L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant : cette appréciation est un instantané dans un environnement qui peut évoluer.</p>

appréciation est un instantané dans un environnement potentiellement évolutif.

Elle peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique. L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation du prix du médicament évalué.

Son appréciation repose sur les éléments détaillés ci-dessous. 3.1.1.

Qualité de démonstration

La comparaison et le choix du comparateur

L'ASMR étant une approche relative, la première étape d'appréciation de la qualité de la démonstration présuppose donc que :

1. une comparaison soit disponible ;
2. un comparateur cliniquement pertinent ait été identifié ;
3. et que les données disponibles permettent d'apprécier l'apport du médicament par rapport à ce comparateur.

Elle peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique. L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation du prix.

Une attention particulière est portée sur les critères suivants :

- 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, etc. ;
- 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.

Les principales attentes de la CT pour ces trois critères sont détaillées ci-dessous.

Qualité de démonstration

La comparaison et le choix du comparateur

L'ASMR étant une approche relative, la première étape d'appréciation de la qualité de la démonstration présuppose donc que :

1. une comparaison soit disponible ;
2. un comparateur cliniquement pertinent ait été identifié ;
3. et que les données disponibles permettent d'apprécier l'apport du médicament par rapport à ce comparateur.

Un comparateur cliniquement pertinent peut être un médicament actif (avec ou sans AMM) ou un placebo, un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

Ainsi, un médicament bénéficiant d'un accès précoce, d'un accès compassionnel ou utilisé hors AMM en pratique courante dans l'indication évaluée peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

La comparaison au comparateur cliniquement pertinent correspond à une étape importante du raisonnement de la CT dans l'appréciation de l'ASMR.

Une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible.

Les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament. En effet, seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma thérapeutique donné. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement, etc.

La spécificité des essais basket (cf. point 7.4) ne conduit pas à modifier les exigences méthodologiques de la CT.

Adaptations possibles au standard des essais randomisés contrôlés

Un comparateur cliniquement pertinent peut être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

Ainsi, un médicament bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou utilisé hors AMM en pratique courante dans l'indication évaluée peut être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

La comparaison au comparateur cliniquement pertinent correspond à une étape importante du raisonnement de la CT dans l'appréciation de l'ASMR.

Une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible. L

Les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament. En effet, seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma thérapeutique donné. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement, etc.

L'absence de présentation d'une étude comparative randomisée doit rester l'exception et devra être justifiée par l'industriel ; elle sera appréciée par la CT de façon contextuelle, notamment dans certaines situations telles que les situations d'impasse thérapeutique, les populations particulières pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité peut être réalisée sur la base de données de pharmacocinétique ou de données en vie réelle, les maladies rares, etc.

En l'absence de comparaison directe :

– la situation exceptionnelle de l'observation d'une réponse univoque sur un critère cliniquement pertinent, là où une évolution péjorative quasi certaine était attendue, peut permettre l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament ;

– les essais cliniques monobras avec bras de contrôle externe, ou d'autres formes de comparaison indirecte, pourront permettre l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament uniquement si ces comparaisons sont de bonne qualité méthodologique^{7,8,9} et entraîner alors une valorisation du niveau d'ASMR. Les données issues d'études en vie réelle peuvent également être prises en compte (cf. 5).

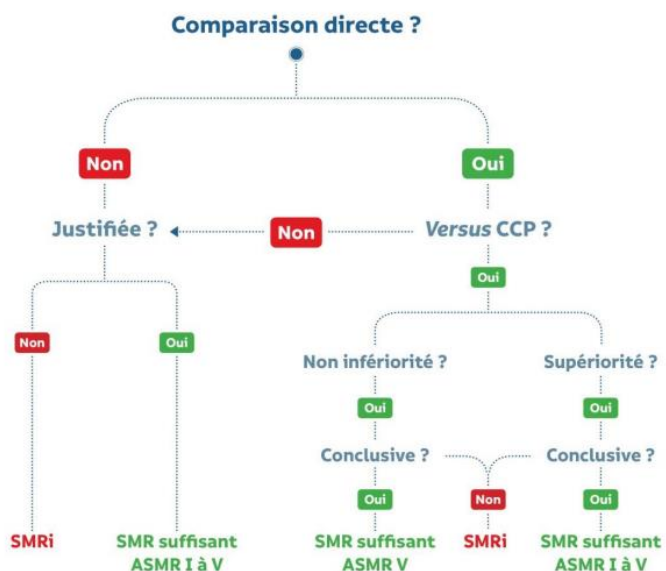
En pratique, le raisonnement de la CT suit généralement celui présenté dans la figure 1. Ce raisonnement n'est cependant pas figé et s'adapte au contexte de chaque évaluation. L'absence de comparaison directe, alors que la CT estime qu'elle était possible, pourra conduire à une ASMR V. Dans ce contexte, le SMR pourra être considéré comme suffisant si une perte de chance peut être écartée (cf. 2.3.1.).

L'absence de comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent devra être justifiée par l'industriel et pourra être acceptée par la CT dans certaines situations telles que les développements concomitants, des populations particulières pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité peut être réalisée sur la base de données de pharmacocinétique ou de données en vie réelle, etc.

En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte, réalisée sur des bases méthodologiques définies et validées, peut être prise en compte^{3, 4}. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ces méthodes ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR. En revanche, les nouvelles méthodes de comparaison indirecte peuvent être utilisées pour préciser le positionnement dans la stratégie thérapeutique par exemple. Les données issues d'études en vie réelle peuvent également être prises en compte (cf. chapitre 5 Études en vie réelle).

En pratique, le raisonnement de la CT suit généralement celui présenté dans la figure 1. Ce raisonnement n'est pas figé et s'adapte au contexte de chaque évaluation. L'absence de comparaison directe, alors que la CT estime qu'elle était possible, pourra conduire à une ASMR V. Dans ce contexte, le SMR pourra être considéré comme suffisant si une perte de chance peut être écartée (cf. paragraphe « SMR insuffisant »)

Figure 1. Comparaison dans l'évaluation de la CT



CCP : comparateur cliniquement pertinent SMRi : service médical rendu insuffisant ASMR : amélioration du service médical rendu

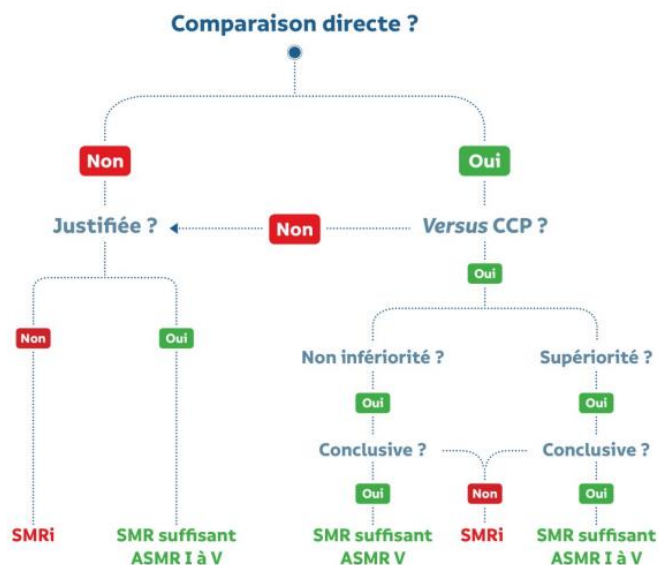
Note : en cas d'essai monobras, se référer au chapitre 3.1.1.

Le critère de jugement La CT considère que le critère de jugement principal d'une étude doit être un critère clinique pertinent dès lors qu'il est possible de le recueillir.

Dans le cas où un critère clinique pertinent n'a pas été utilisé dans l'étude, un argumentaire de l'industriel visant à expliquer ce choix est attendu.

Le recours à un critère de substitution, et notamment à un biomarqueur, est considéré comme critère clinique pertinent sous réserve que son caractère prédictif d'un effet sur un critère clinique de morbi-mortalité ait

Figure 1. Comparaison dans l'évaluation de la CT



CCP : comparateur cliniquement pertinent SMRi : service médical rendu insuffisant ASMR : amélioration du service médical rendu

Le critère de jugement La CT considère que le critère de jugement principal d'une étude doit être un critère clinique pertinent dès lors qu'il est possible de le recueillir.

Dans le cas où un critère clinique pertinent n'a pas été utilisé dans les essais, un argumentaire de l'industriel visant à expliquer ce choix est attendu.

Le recours à un critère de substitution, et notamment à un biomarqueur, est considéré comme critère clinique pertinent sous réserve que le lien avec un critère clinique de morbi-mortalité ait été démontré dans la

été démontré dans la maladie concernée, conformément à la définition d'un critère de substitution.

Le recours à un critère intermédiaire (sans être un critère de substitution démontré) peut être pris en compte dans l'appréciation de l'ASMR.

Exemples illustratifs :

– en oncologie, la CT peut prendre en compte la survie sans progression dans les situations où la survie globale ne peut être documentée à court ou moyen terme (espérance de vie longue, modalités thérapeutiques ultérieures multiples, etc.) **ou quand son caractère prédictif d'un effet sur la survie a été démontré ;**

– en infectiologie, le critère de mortalité n'est pas systématiquement recherché et la CT peut prendre en compte la guérison clinique et/ou l'éradication microbiologique dans les situations d'infection non compliquée (cystite, gonorrhée, cellulite, etc.) ;

– dans certaines maladies rares, notamment les erreurs innées du métabolisme, un biomarqueur fidèlement corrélé à l'évolution d'un critère clinique peut être retenu car permettant une évaluation plus rapide eu égard à la lenteur d'évolutivité dudit critère clinique.

Le schéma d'étude

Le schéma d'étude doit être en cohérence avec l'objectif et il est attendu que le plan d'analyse statistique prévoie une puissance et un contrôle du risque alpha appropriés.

Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique

La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique

maladie concernée, conformément à la définition d'un critère de substitution.

Le recours à un critère intermédiaire (sans démonstration de lien avec un critère clinique pertinent) peut être pris en compte dans l'appréciation de l'ASMR.

Par exemple, en oncologie, la CT peut prendre en compte la survie sans progression dans les situations où la survie globale ne peut être documentée à court ou moyen terme (espérance de vie longue, modalités thérapeutiques ultérieures multiples...) **ou lorsqu'un lien a été démontré entre ces deux critères.**

Le schéma d'étude

Le schéma d'étude doit être en cohérence avec l'objectif et, dans la mesure du possible, le plan d'analyse statistique doit prévoir un contrôle approprié du risque alpha.

Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique

La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique

correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative seule pouvant ne pas être cliniquement pertinente).

La quantité d'effet supplémentaire est appréciée au cas par cas par la CT.

S'agissant de la pertinence clinique de cet effet, elle est appréciée en fonction du contexte médical.

Ainsi, la CT ne souhaite pas prédéfinir de seuils de pertinence clinique ni les corréler systématiquement à des niveaux d'ASMR, considérant que cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation.

La quantité d'effet et sa pertinence clinique sont aussi appréciées au regard de la tolérance du médicament et du besoin médical dans l'indication évaluée.

Par exemple, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR V lorsque le besoin médical est couvert ou à une ASMR supérieure à V10 lorsque le besoin médical ne l'est pas. De même, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR supérieure à V en cas d'amélioration cliniquement pertinente de la tolérance et/ou de la qualité de vie. Cependant, il est à

correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative seule pouvant ne pas être cliniquement pertinente).

La quantité d'effet supplémentaire est appréciée au cas par cas par la CT au regard, notamment, des modalités suivantes :

- lorsque le critère de jugement est une variable qualitative dichotomique, par la réduction absolue du risque et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable de type délai d'apparition d'un évènement, par la différence des médianes de durée de survenue et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable quantitative distribuée selon la loi normale, par la différence des moyennes et son intervalle de confiance ;
- lorsque le critère de jugement est une variable quantitative non distribuée selon la loi normale, par la différence des médianes et son intervalle de confiance.

S'agissant de la pertinence clinique de cet effet, elle est appréciée au cas par cas en fonction du contexte médical.

Ainsi, la CT ne souhaite pas prédéfinir de seuils de pertinence clinique ni les corréler systématiquement à des niveaux d'ASMR, considérant que cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation.

La quantité d'effet et sa pertinence clinique sont aussi appréciées au regard de la tolérance du médicament et du besoin médical dans l'indication évaluée.

Par exemple, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR V lorsque le besoin médical est couvert ou à une ASMR supérieure à V5 lorsque le besoin médical ne l'est pas. De même, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR supérieure à V en cas d'amélioration cliniquement pertinente de la tolérance et/ou de la qualité de vie. Cependant, il est à

noter qu'à la date de l'évaluation initiale, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est toujours l'intérêt du patient qui primera dans les conclusions de la CT.

Qualité de vie

Les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament. En complément des données d'efficacité et de tolérance et selon le contexte médical, la démonstration d'un gain de qualité de vie pourra conduire à une ASMR supérieure à V dans les situations où elle se fonde sur :

- l'utilisation d'échelles validées et adaptées à l'objectif (préférentiellement spécifiques) ;
- une méthodologie rigoureuse : objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés au protocole, double aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence, temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses.

Les données de qualité de vie recueillies différemment peuvent être utiles à l'évaluation, mais ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR.

L'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, ou encore les situations de fin de vie.

Besoin médical

L'évaluation de l'ASMR est réalisée au regard du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin non ou mal couvert peut être pris en compte favorablement, sans être le seul argument permettant de conclure à une ASMR supérieure à V.

noter qu'à la date de l'évaluation initiale, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est toujours l'intérêt du patient qui primera dans les conclusions de la CT.

Qualité de vie

Les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament. En complément des données d'efficacité et de tolérance et selon le contexte médical, la démonstration d'un gain de qualité de vie pourra conduire à une ASMR supérieure à V dans les situations où elle se fonde sur :

- l'utilisation d'échelles validées et adaptées à l'objectif (préférentiellement spécifiques) ;
- une méthodologie rigoureuse : objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés au protocole, double aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence, temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses.

Les données de qualité de vie recueillies différemment peuvent être utiles à l'évaluation, mais ne sont généralement pas considérées comme adaptées à la revendication d'une ASMR.

L'absence de données de qualité de vie peut impacter négativement l'ASMR dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes, la fin de vie.

Besoin médical

L'évaluation de l'ASMR est réalisée au regard du besoin médical dans l'indication évaluée. Un besoin non ou mal couvert peut être pris en compte favorablement, sans être le seul argument permettant de conclure à une ASMR supérieure à V.

<p>La réponse à un besoin médical non couvert est un élément pris en compte dans l'évaluation à trois niveaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – comme un élément d'appréciation du SMR et donc dans l'accès au remboursement (nombre d'alternatives, ISP) ; – comme un critère éclairant les données cliniques, au sein de l'ASMR ; – comme un élément en faveur d'une procédure d'instruction anticipée. 	<p>La réponse à un besoin médical non couvert est un élément pris en compte dans l'évaluation à trois niveaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> – comme un élément d'appréciation du SMR et donc dans l'accès au remboursement (nombre d'alternatives, intérêt de santé publique) ; – comme un critère éclairant les données cliniques, au sein de l'ASMR ; – comme un élément en faveur d'une procédure d'instruction anticipée
<p>3.2. Détails sur les niveaux d'ASMR</p>	<p>2.2. Détails sur les niveaux d'ASMR</p>
<p>Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)</p> <p>Un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments présentant un 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. Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT.</p> <p>Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)</p> <p>Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance. L'ASMR importante ou modérée vient qualifier la valeur clinique ajoutée (selon son intensité), la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus</p>	<p>Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)</p> <p>Un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT 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. Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT.</p> <p>Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)</p> <p>Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance. L'ASMR modérée ou importante vient qualifier la valeur clinique ajoutée, selon son intensité, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus</p>

élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.

Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)

L'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimale au vu du contexte médical. Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance.

À l'inverse, il peut s'agir d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible ou démontrée de façon non optimale mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance. Il peut également s'agir d'une amélioration majeure des conditions de soins démontrée ou attendue par la CT (cf. 4).

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)

La CT peut être amenée à conclure à une ASMR V au regard de différentes situations, notamment du fait du caractère immature des données.

– Le progrès n'est pas démontré

Il s'agit par exemple des situations suivantes : en cas de démonstration fondée sur une étude de non-infériorité, en cas de mise en évidence d'une différence cliniquement non pertinente, etc.

– La valeur ajoutée du médicament est incertaine

Il s'agit des cas pour lesquels les données disponibles à la date de l'évaluation ne permettent pas d'apprécier la valeur ajoutée du médicament, notamment lorsque le besoin est non ou insuffisamment couvert, et lorsque des données sont attendues dans le plan de développement.

élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.

Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)

L'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimales au vu du contexte médical. Il peut s'agir d'un médicament ayant démontré une efficacité pertinente avec une légère et acceptable diminution de la qualité de vie ou de la tolérance.

À l'inverse, il peut s'agir d'un médicament ayant une efficacité supplémentaire faible ou démontrée de façon non optimale mais associée à un gain en termes de qualité de vie ou de tolérance. Il peut également s'agir d'une amélioration majeure des conditions de soin démontrée ou attendue par la CT (cf. paragraphe « Focus »).

Absence de progrès thérapeutique (ASMR V)

La CT peut être amenée à conclure à l'absence de progrès, notamment dans l'une des situations suivantes :

- une démonstration fondée sur une étude de non-infériorité,
- un médicament générique, un biosimilaire ou venant en tant que complément de gamme.

En l'absence d'alternative thérapeutique ou lorsque les alternatives sont limitées, l'ASMR V peut aussi traduire un défaut ou une incertitude liés au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou à sa pertinence clinique qui ne relèveraient pas d'un SMR insuffisant (cf. paragraphe « SMR insuffisant »).

<p>Dans ce cas, la CT précisera les données complémentaires permettant le cas échéant la revalorisation de l'ASMR lors d'une future réévaluation. Ces données devront être présentées par le laboratoire à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS).</p>	
<p>3.3. Libellé d'ASMR</p>	<p>2.3. Libellé d'ASMR</p>
<p>L'ASMR est libellée par rapport au(x) comparateur(s) de l'étude ou dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Le libellé précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier du progrès identifié. Il résume le plus souvent l'argumentaire du niveau d'ASMR obtenu, notamment au vu de la qualité de la démonstration, de la quantité d'effet et de la pertinence clinique, de la tolérance et/ou des conditions de soins ou du besoin médical.</p> <p>Si la quantification de l'ASMR de I à V permet de traduire l'apport d'un médicament, le libellé de l'ASMR vient l'éclairer. Par exemple, une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR II diffère, en termes d'apport supplémentaire, d'une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR V. Dans le premier cas, le médicament apporte un bénéfice mineur par rapport à un médicament ayant un bénéfice important, dans le second l'apport est mineur par rapport à une absence de progrès. Le libellé et le niveau d'ASMR doivent donc être conjointement pris en compte.</p> <p>En pédiatrie, l'évaluation ultérieure des extensions d'indications pédiatriques est dans la grande majorité des cas alignée sur l'évaluation initiale chez l'adulte, sous réserve des données cliniques fournies et des spécificités d'évaluation des aires thérapeutiques concernées.</p> <p>La mise à disposition de l'extension d'indication pédiatrique ultérieure à l'adulte peut conduire à une valorisation supplémentaire de l'ASMR par rapport à celle octroyée chez l'adulte dans un contexte de mise à</p>	<p>L'ASMR est libellée par rapport au(x) comparateur(s) ou dans la stratégie thérapeutique.</p> <p>Le libellé précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier du progrès identifié. Il résume le plus souvent l'argumentaire du niveau d'ASMR obtenu, notamment au vu de la qualité de la démonstration, de la quantité d'effet et de la pertinence clinique, de la tolérance et/ou des conditions de soin ou du besoin médical.</p> <p>Si la quantification de l'ASMR de I à V permet de traduire l'apport d'un médicament, le libellé de l'ASMR vient l'éclairer. Par exemple, une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR II diffère, en termes d'apport supplémentaire, d'une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR V. Dans le premier cas, le médicament apporte un bénéfice mineur par rapport à un médicament ayant un bénéfice important, dans le second l'apport est mineur par rapport à une absence de progrès. Le libellé et le niveau d'ASMR doivent donc être conjointement pris en compte.</p>

disposition rapide d'une option thérapeutique adaptée à la tranche d'âge concernée avec un besoin médical insuffisamment couvert à la date d'évaluation et au regard des données cliniques fournies.

La CT souligne par ailleurs qu'elle peut considérer que deux médicaments ont un niveau d'ASMR identique dans les situations suivantes :

- les réévaluations de classes thérapeutiques ;
- les développements concomitants.

Libellé d'ASMR lors de réévaluations de classes thérapeutiques

Lors de la réévaluation d'une classe thérapeutique, la CT se prononce sur l'intérêt à disposer des médicaments de cette classe ainsi que sur leur intérêt relatif dans la stratégie thérapeutique. Elle peut donc considérer que plusieurs médicaments ont un intérêt similaire et leur attribuer le même niveau d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Par exemple, un médicament disposant d'une ASMR V par rapport à son comparateur cliniquement pertinent qui a lui-même obtenu une ASMR supérieure à V lors de son évaluation initiale pourrait obtenir la même ASMR dans la stratégie thérapeutique à la suite d'une réévaluation de classe.

Ce même niveau d'ASMR signifie alors que ces deux médicaments ont un apport équivalent dans la stratégie sans que les données cliniques ne permettent de les hiérarchiser à l'issue de la réévaluation.

Libellé d'ASMR en cas de développements concomitants

Des niveaux d'ASMR identiques peuvent être attribués à des médicaments ayant fait l'objet d'un développement concomitant.

Par exemple, la CT considère que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs

La CT souligne par ailleurs qu'elle peut considérer que deux médicaments ont un niveau d'ASMR identique dans les situations suivantes :

- les réévaluations de classes thérapeutiques ;
- les développements concomitants.

Libellé d'ASMR lors de réévaluations de classes thérapeutiques

Lors de la réévaluation d'une classe thérapeutique, la CT se prononce sur l'intérêt à disposer des médicaments de cette classe ainsi que sur leur intérêt relatif dans la stratégie thérapeutique. Elle peut donc considérer que plusieurs médicaments ont un intérêt similaire et leur attribuer le même niveau d'ASMR dans la stratégie thérapeutique.

Par exemple, un médicament disposant d'une ASMR V par rapport à son comparateur cliniquement pertinent qui a lui-même obtenu une ASMR supérieure à V lors de son évaluation initiale pourrait obtenir la même ASMR dans la stratégie thérapeutique suite à une réévaluation de classe.

Ce même niveau d'ASMR signifie alors que ces deux médicaments ont un apport équivalent dans la stratégie sans que les données cliniques ne permettent de les hiérarchiser à l'issue de la réévaluation.

Libellé d'ASMR en cas de développements concomitants

Des niveaux d'ASMR identiques peuvent être attribués à des médicaments ayant fait l'objet d'un développement concomitant.

Par exemple, la CT considère que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs

<p>ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.</p> <p>En pratique, ces médicaments peuvent être cités parmi les comparateurs cliniquement pertinents au moment de l'évaluation mais une comparaison directe ne sera pas attendue lors de l'évaluation initiale.</p>	<p>ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période de temps ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.</p> <p>En pratique, ces médicaments peuvent être cités parmi les comparateurs cliniquement pertinents au moment de l'évaluation mais une comparaison directe ne sera pas attendue lors de l'évaluation initiale.</p>
<p>4. Améliorations des conditions de soins</p>	<p>6.1. Améliorations des conditions de soins</p>
<p>Les améliorations potentielles des conditions de soins liées, par exemple, à des modalités nouvelles d'administration, de forme galénique, de suivi, etc., sont prises en compte par la CT lors de ses évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins (amélioration du parcours de santé, diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance, etc.) est démontrée ou attendue par la CT.</p>	<p>Les améliorations potentielles des conditions de soins liées, par exemple, à des modalités nouvelles d'administration, de galénique, de suivi... sont prises en compte par la CT lors de ses évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins (amélioration du parcours de santé, diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance...) est démontrée ou attendue par la CT.</p>
<p>5. Estimation de la population cible</p>	<p>4. Estimation de la population cible</p>
<p>Une des missions de la CT consiste à estimer la population cible du médicament susceptible d'être prise en charge. Elle est calculée pour la population correspondant au SMR suffisant qui peut parfois être plus restreinte que celle de l'indication de l'AMM.</p> <p>La détermination de la population cible est fondée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement, le nombre de patients en affection de longue durée, la littérature scientifique, etc.) ; – un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement. <p>Le choix de l'incidence ou de la prévalence pour cette estimation est réalisé au cas par cas en fonction des modalités effectives d'utilisation du médicament : la population cible d'un médicament utilisé une fois sur un temps court peut s'appuyer sur l'incidence alors que dans le cas d'une</p>	<p>Une des missions de la CT consiste à estimer la population cible du médicament susceptible d'être prise en charge. Elle est calculée pour la population correspondant au SMR suffisant qui peut parfois être plus restreinte que celle de l'indication de l'AMM.</p> <p>La détermination de la population cible est fondée sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement, le nombre de patients en affection de longue durée, la littérature scientifique, etc.) ; – un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement. <p>Le choix de l'incidence ou de la prévalence pour cette estimation est réalisé au cas par cas en fonction des modalités effectives d'utilisation du médicament : la population cible d'un médicament utilisé une fois sur un temps court peut s'appuyer sur l'incidence alors que dans le cas d'une</p>

<p>utilisation chronique, la prévalence sera nécessaire. Les données de population rejointe ne sont en général pas utilisées sauf dans certaines situations, par exemple lorsque la stratégie thérapeutique est bien établie. Une modélisation dynamique de la population cible peut être réalisée à titre exceptionnel et sur demande du comité économique des produits de santé (CEPS)</p>	<p>utilisation chronique, la prévalence sera nécessaire. Les données de population rejointe ne sont en général pas utilisées sauf dans certaines situations, par exemple lorsque la stratégie thérapeutique est bien établie. Une modélisation dynamique de la population cible peut être réalisée à titre exceptionnel et sur demande du Comité économique des produits de santé (CEPS).</p>
<p>6. Études en vie réelle</p>	<p>5. Études en vie réelle</p>
<p>Les données de vie réelle correspondent aux données issues d'études observationnelles. Ces données peuvent avoir différentes sources (AAP, AAC, registres, requêtes de bases de données telles que le Système national des données de santé, études post-inscription¹¹, etc.</p>	<p>Les données de vie réelle correspondent aux données issues d'études observationnelles. Ces données peuvent avoir différentes sources (ATU, registres, requêtes de bases de données telles que le Système national des données de santé, études post-inscription...).</p>
<p>6.1. Demandes d'études post-inscription par la CT</p>	<p>5.1. Demandes d'études post-inscription par la CT</p>
<p>Lors de l'évaluation initiale d'un médicament, les données disponibles sont essentiellement issues des essais cliniques et les données obtenues en conditions réelles d'utilisation sont rares.</p> <p>La CT peut donc identifier des incertitudes ou des questions concernant l'intérêt clinique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives, le mésusage, ainsi que les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population. En application de l'article R. 163-18 du CSS, la CT peut demander le recueil de données complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du SMR ou de l'ASMR.</p> <p>Il s'agit des études post-inscription (EPI) qui peuvent concerner tout médicament et interviennent généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication, mais peuvent également être sollicitées lors d'une réévaluation. Les résultats des EPI devront être présentés à la CT au plus tard à une date fixée par la CT dans son avis.</p>	<p>Lors de l'évaluation initiale d'un médicament, les données disponibles sont essentiellement issues des essais cliniques et les données obtenues en conditions réelles d'utilisation sont rares.</p> <p>La CT peut donc identifier des incertitudes ou des questions concernant l'intérêt clinique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives, le mésusage, ainsi que les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population. En application de l'article R. 163-18 du CSS, la CT peut demander le recueil de données complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du service médical rendu ou de l'amélioration du service médical rendu par le médicament.</p> <p>Il s'agit des études post-inscription (EPI) qui peuvent concerner tout médicament et interviennent généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication mais peuvent également être sollicitées lors d'une réévaluation. Les résultats des EPI devront être présentés à la Commission au plus tard à une date fixée par la Commission dans son avis.</p>

<p>Objectifs</p> <p>Ces demandes de la CT ont le plus souvent pour objectif de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les modalités d’utilisation du médicament en conditions réelles d’utilisation : caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d’arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc. ; – l’efficacité en conditions réelles d’utilisation (ou effectiveness) dans le cadre d’une étude observationnelle ; – la tolérance (bien que cet objectif ne soit jamais l’objectif unique d’une demande d’EPI dans la mesure où le suivi de la tolérance des médicaments relève des missions de l’ANSM). <p>Libellé des demandes</p> <p>Lorsqu’elle sollicite une EPI, la CT porte une attention particulière à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – limiter le nombre d’objectifs ; – rationaliser le nombre d’études en vie réelle en encourageant le recours à toute étude déjà en cours susceptible de répondre aux questions posées (étude du PGR, analyses secondaires de données de cohortes ou registres académiques, études à partir du SNDS, toutes études pré-identifiées) ; – préciser l’échéance des résultats qui sont, le plus souvent, attendus dans un délai maximal de 5 ans. <p>Méthodologie des études</p> <p>La méthodologie des EPI dépend de la demande de la CT. Il s’agit le plus souvent d’études observationnelles descriptives permettant d’évaluer l’usage et l’impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur des durées prolongées ou des critères différents de ceux des études cliniques disponibles au moment de l’évaluation initiale. La CT peut</p>	<p>Objectifs</p> <p>Ces demandes de la CT ont le plus souvent pour objectif de documenter :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les modalités d’utilisation du médicament en conditions réelles d’utilisation : caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d’arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc. ; – l’efficacité en conditions réelles d’utilisation (ou effectiveness) dans le cadre d’une étude observationnelle ; – la tolérance (bien que cet objectif ne soit jamais l’objectif unique d’une demande d’EPI dans la mesure où le suivi de la tolérance des médicaments relève des missions de l’Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé). <p>Libellé des demandes</p> <p>Lorsqu’elle sollicite une EPI, la CT porte une attention particulière à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – limiter le nombre d’objectifs ; – rationaliser le nombre d’études en vie réelle en encourageant le recours à toute étude déjà en cours qui serait susceptible de répondre aux questions posées (étude du PGR, analyses secondaires de données de cohortes ou registres académiques, études à partir du SNDS, toutes études pré-identifiées) ; – préciser l’échéance des résultats qui sont, le plus souvent, attendus dans un délai maximal de 5 ans. <p>Méthodologie des études</p> <p>La méthodologie des EPI dépend de la demande de la CT. Il s’agit le plus souvent d’études observationnelles descriptives permettant d’évaluer l’usage et l’impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur des durées prolongées ou des critères différents de ceux des études cliniques disponibles au moment de l’évaluation initiale. La CT peut</p>
---	---

<p>demander, si elle le juge nécessaire et possible, la réalisation d'études observationnelles analytiques, voire d'études cliniques randomisées.</p> <p>Évaluation des études</p> <p>Les résultats de ces études sont systématiquement évalués et contribuent à la réévaluation des médicaments par la CT. La CT porte donc une attention particulière à ces données qui viennent étayer les données obtenues en conditions expérimentales et compléter les connaissances concernant les modalités effectives d'utilisation, le potentiel mésusage, les stratégies thérapeutiques éventuellement modifiées, les modalités d'instauration ou d'arrêt des traitements, etc. Bien qu'elles soient rarement adaptées en termes de niveau de preuve à la revendication d'une ASMR supérieure à celle obtenue initialement sur la base de données expérimentales, ces données peuvent contribuer à une valorisation ou au maintien du SMR ou de l'ASMR et apportent généralement des informations cruciales pour recommander les modalités de bon usage des médicaments.</p>	<p>demander, si elle le juge nécessaire et possible, la réalisation d'études cliniques randomisées ou d'études observationnelles analytiques.</p> <p>Evaluation des études</p> <p>Les résultats de ces études sont systématiquement évalués et contribuent à la réévaluation des médicaments par la CT. La CT porte donc une attention particulière à ces données qui viennent étayer les données obtenues en conditions expérimentales et compléter les connaissances concernant les modalités effectives d'utilisation, le potentiel mésusage, les stratégies thérapeutiques éventuellement modifiées, les modalités d'instauration ou d'arrêt des traitements, etc. Bien qu'elles soient rarement adaptées en termes de niveau de preuve à la revendication d'une ASMR supérieure à celle obtenue initialement sur la base de données expérimentales, ces données peuvent contribuer à une valorisation ou au maintien du SMR ou de l'ASMR et apportent généralement des informations cruciales pour recommander les modalités de bon usage des médicaments.</p>
<p>6.2. Autres données en vie réelle</p>	<p>5.2. Autres données en vie réelle</p>
<p>Indépendamment des demandes d'EPI, les données de vie réelle, et notamment les données d'AAP ou AAC, contribuent aux évaluations (ISP, population cible, stratégie thérapeutique, etc.) et peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR, par exemple dans les situations où la CT considère qu'une étude clinique comparative ne peut être réalisée (cf. 3.1.1).</p> <p>La CT rappelle qu'il n'y a pas lieu d'opposer les études cliniques randomisées aux études observationnelles. L'étude clinique randomisée reste le schéma de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament. Cela signifie que les études observationnelles ne peuvent se substituer aux études cliniques randomisées dans les situations où ces dernières sont attendues ou apporter la preuve d'une efficacité que les études cliniques</p>	<p>Indépendamment des demandes d'EPI, les données de vie réelle et notamment les données d'ATU contribuent aux évaluations (ISP, population cible, stratégie thérapeutique...) et peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR, par exemple dans les situations où la CT considère qu'une étude clinique comparative ne peut être réalisée (cf. paragraphe « Qualité de la démonstration »).</p> <p>La CT rappelle qu'il n'y a pas lieu d'opposer les études cliniques randomisées aux études observationnelles. L'étude clinique randomisée reste le schéma de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament. Cela signifie que les études observationnelles ne peuvent se substituer aux études cliniques dans les situations où ces dernières sont attendues ou apporter la preuve d'une efficacité que les études cliniques auraient</p>

<p>auraient échoué à démontrer. Les études observationnelles sont toujours analysées au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles sur le traitement et peuvent être l'un des éléments conduisant la CT à valoriser ou maintenir une ASMR.</p>	<p>échoué à démontrer. Les études observationnelles sont toujours analysées au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles sur le traitement et peuvent être l'un des éléments conduisant la CT à valoriser ou maintenir une ASMR</p>
<p>7. Annexes</p>	
<p>7.1. Population pédiatrique</p>	
<p>Cinq classes d'âge pédiatriques sont définies lors des études cliniques : prématuré et nouveau-né (0 à 27 jours), nourrisson (28 jours à 23 mois), enfant (2 à 11 ans) et adolescent (12 à 16-18 ans)¹².</p> <p>La population pédiatrique, qui représente une part non négligeable de la population¹³, est fortement exposée aux prescriptions médicamenteuses en France¹⁴. Malgré les dispositifs du Règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique¹⁵ entré en vigueur en 2007 pour inciter au développement de ces médicaments, ces prescriptions se font encore trop souvent dans le cadre d'un usage hors AMM¹⁶ en prescrivant des médicaments étudiés uniquement chez l'adulte ou des médicaments avec une AMM pédiatrique mais de formulation inadaptée à certaines tranches d'âge. Aussi, la CT souligne l'enjeu majeur à disposer rapidement de médicaments autorisés en pédiatrie avec des développements cliniques spécifiques et robustes, des posologies et des formulations galéniques adaptées aux différentes tranches d'âge.</p> <p>Afin d'accélérer l'accès à ces médicaments, la CT a souhaité clarifier sa doctrine pour leur évaluation sur les critères d'évaluation d'intérêt majeur dans cette population (besoin médical, ISP et ASMR) tout en illustrant deux situations spécifiques : extensions d'indications pédiatriques ultérieures à l'AMM initiale chez l'adulte et médicaments ayant une AMM de type Paediatric-Use Marketing Authorisation (PUMA)</p> <p>Critères d'évaluation des médicaments pédiatriques</p>	

Besoin médical

Différentes dimensions relatives à la pédiatrie sont prises en compte pour la détermination des comparateurs cliniquement pertinents (CCP), notamment en termes : d'indications (usage hors AMM de médicaments autorisés uniquement chez l'adulte ou dans des tranches d'âge différentes de celles évaluées), de statut médicamenteux (préparations magistrales, officinales ou hospitalières non optimales pour l'usage en pédiatrie) et de caractéristiques médicamenteuses (formes galéniques inadaptées à la tranche d'âge, schémas d'administration non optimaux, conditionnement inadapté). Déterminants de l'évaluation en pédiatrie : focus sur l'ISP et l'ASMR L'appréciation des critères d'évaluation telle que définie dans les rubriques précédentes de la doctrine s'applique à la population adulte comme à celle pédiatrique ; des spécificités pédiatriques sont néanmoins établies pour les deux déterminants que sont l'ISP et l'ASMR.

Déterminants de l'ISP

Dans un contexte où les médicaments pédiatriques sont majoritairement destinés à des maladies graves, de prévalence faible et pour lesquelles le besoin médical est partiellement, voire non couvert, deux dimensions de l'ISP seront particulièrement évaluées :

- l'impact supplémentaire démontré ou attendu sur la morbi-mortalité par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles ;
- l'impact démontré ou attendu sur le parcours de soins et de vie/vie future du patient au regard de la prise en charge de référence. Un impact positif peut être notamment pris en compte en termes : de modalité d'administration du médicament (première forme galénique adaptée d'une molécule ou dans une classe thérapeutique, optimisation du schéma posologique), d'optimisation du parcours de santé du patient ou de son entourage, d'amélioration du parcours de vie/vie future (scolarité, vie familiale de l'enfant/des aidants, etc.), d'impact sur la tolérance à long terme par rapport aux alternatives disponibles (absence d'impact négatif

sur la croissance, développement physique/psychomoteur, développement neurologique/cognitif, fertilité, etc.).

L'impact sur la qualité de vie mesuré de façon robuste chez les patients et/ou aidants avec l'utilisation d'échelles adaptées à la pédiatrie est également pris en compte dans l'attribution de l'ISP. 7.1.1.2.2.

Déterminants de l'ASMR

Dans la continuité du Règlement européen pédiatrique de 2007, la CT attache une importance au respect du plan d'investigation pédiatrique (PIP17) élaboré afin d'inciter au développement de médicaments à visée pédiatrique dans les cas de médicaments disposant d'AMM à procédure centralisée. L'évaluation de la CT prend ainsi en compte les données attendues dans le cadre du PIP et les spécificités relatives aux différentes aires thérapeutiques (études cliniques spécifiques en pédiatrie, extrapolation de l'adulte à l'enfant sur la base de données pharmacocinétiques, etc.). Comme chez l'adulte, l'étude clinique randomisée en double aveugle comparatif par rapport aux traitements de référence constitue le choix préférentiel chez l'enfant et ce, malgré les difficultés inhérentes à la réalisation d'études pédiatriques. La qualité de l'étude sera évaluée notamment au regard de la prévalence de la maladie en pédiatrie, la tranche d'âge concernée, les CCP disponibles, la qualité de la démonstration dans les tranches d'âge supérieures, etc. Tout comme chez l'adulte, l'ASMR peut être valorisée au regard des alternatives existantes en particulier en termes de modalités d'administration adaptées à la pédiatrie, d'observance, d'acceptabilité, de palatabilité, de parcours de santé du patient ou de son entourage, de tolérance (impact à long terme chez l'enfant notamment) et/ou de qualité de vie. Une valorisation d'ASMR peut par ailleurs être octroyée au regard du besoin médical (cf. 6.1.1); le caractère de premier entrant dans un contexte de besoin médical non ou partiellement couvert ou de nouvel entrant dans une situation de contre-indication ou d'impasse thérapeutique est pris en compte.

Cas spécifiques en pédiatrie

Extensions d'indications pédiatriques évaluées ultérieurement à l'adulte

L'évaluation ultérieure des extensions d'indications pédiatriques est dans la grande majorité des cas alignée sur l'évaluation initiale chez l'adulte, sous réserve des données cliniques fournies et des spécificités d'évaluation des aires thérapeutiques concernées.

Un SMR insuffisant pourra être notamment octroyé à des indications pédiatriques dans les cas suivants :

- absence de données cliniques dans la population (ou tranche d'âge) pédiatrique concernée ;
- étude pédiatrique comparative pour laquelle la démonstration a été non statistiquement significative versus placebo ;
- incertitudes sur la tolérance à moyen ou long terme (en particulier pour les tranches d'âge les plus jeunes étant les plus vulnérables).

La mise à disposition rapide de l'extension d'indication pédiatrique ultérieure à l'adulte peut conduire à une valorisation supplémentaire de l'ASMR par rapport à celle octroyée chez l'adulte dans un contexte de mise à disposition rapide d'une option thérapeutique adaptée à la tranche d'âge concernée avec un besoin médical insuffisamment couvert à la date d'évaluation et au regard des données cliniques fournies.

Inscription des médicaments ayant une AMM de type PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation)

Pour rappel, la PUMA est une AMM créée dans le cadre de l'application du Règlement européen pédiatrique et couvrant la ou les indications et les formulations appropriées pour les médicaments développés à usage pédiatrique exclusif¹⁸. Les médicaments disposant d'une PUMA ont un

<p>intérêt important puisqu'il s'agit de médicaments déjà sur le marché, qui ne sont plus protégés par un brevet ou un certificat supplémentaire de protection et qui sont développés exclusivement pour l'usage pédiatrique. Ils peuvent de fait couvrir des indications pour lesquelles ils étaient utilisés hors AMM. Les dossiers déposés à l'appui de ce type d'autorisation reposent principalement sur des dossiers bibliographiques. Une méthodologie rigoureuse de sélection des études est exigée. La qualité des données de la littérature fournies est évaluée par la CT au même titre que celle des études cliniques réalisées dans le cadre du développement clinique d'un médicament. Les médicaments développés selon une PUMA peuvent être valorisés en termes d'ISP ou d'ASMR.</p>	
<p>7.2. Associations fixes</p>	
<p>L'évaluation par la CT des associations fixes de principes actifs déjà disponibles isolément prend en compte le caractère logique de l'association ainsi que la preuve de l'équivalence pharmacodynamique de l'association fixe par rapport à l'association libre des principes actifs aux mêmes doses (ou de leur synergie lorsque les doses sont inférieures). Ces associations pourront être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en termes d'efficacité, d'observance ou de tolérance est démontrée.</p>	<p>L'évaluation par la CT des associations fixes de principes actifs déjà disponibles isolément prend en compte le caractère logique de l'association ainsi que la preuve de l'équivalence pharmacodynamique de l'association fixe par rapport à l'association libre des principes actifs aux mêmes doses (ou de leur synergie lorsque les doses sont inférieures).</p> <p>Ces associations pourront être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en termes d'efficacité, d'observance ou de tolérance est démontrée.</p>
<p>7.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte</p>	
<p>Dans certains cas, l'utilisation du médicament à évaluer peut être associée à un dispositif médical ou à un acte professionnel (par exemple, une insuline à utiliser spécifiquement avec une pompe, un radiopharmaceutique utilisé dans le cadre d'un examen d'imagerie, un test à réaliser afin d'identifier les patients à traiter, etc.). Dans ce cas, si le dispositif médical ou l'acte professionnel n'est pas inscrit sur la (les) liste(s) des produits et prestations remboursables (LPPR) par l'Assurance maladie, son évaluation est réalisée par la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) et/ou le Collège de la HAS parallèlement à celle du médicament.</p>	<p>Dans certains cas, l'utilisation du médicament à évaluer peut être associée à un dispositif médical ou à un acte professionnel (par exemple, une insuline à utiliser spécifiquement avec une pompe, un radiopharmaceutique utilisé dans le cadre d'un examen d'imagerie, un test à réaliser afin d'identifier les patients à traiter...). Dans ce cas, si le dispositif médical ou l'acte professionnel n'est pas inscrit sur la (les) liste(s) des produits et prestations remboursables par l'Assurance maladie, son évaluation est réalisée par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) et/ou le Collège de la HAS parallèlement à celle du médicament.</p>

7.4. Thérapies ciblées	
<p>Principes généraux</p> <p>Les thérapies ciblées peuvent être entendues de deux manières :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un médicament dont le mécanisme d’action vise une cible spécifique ; – un médicament destiné à des patients spécifiques, identifiés par un marqueur qui est, le plus souvent, biologique. <p>En oncologie, les thérapies ciblées désignent des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s’attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies.</p> <p>L’identification des patients éligibles à une thérapie ciblée peut reposer sur un test diagnostique associé (test compagnon) permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament, en termes d’efficacité ou de tolérance. L’évaluation du médicament et celle du test doivent alors être réalisées de façon conjointe sur les fondements exposés dans le guide méthodologique de la HAS19. Ce guide présente la méthode idéale vers laquelle le développement d’un test compagnon doit tendre. Les écarts à la mise en œuvre de cette méthode doivent être justifiés.</p> <p>Les exigences de la CT concernant les thérapies ciblées sont communes à l’ensemble des médicaments et leur évaluation repose sur les mêmes critères (cf. paragraphe 2 et 3).</p> <p>Ainsi, comme pour les autres médicaments, la CT considère qu’une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d’un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors</p>	<p>Principes généraux</p> <p>Les thérapies ciblées peuvent être entendues de deux manières :</p> <ul style="list-style-type: none"> – un médicament dont le mécanisme d’action vise une cible spécifique ; – un médicament destiné à des patients spécifiques, identifiés par un marqueur qui est, le plus souvent, biologique. <p>En oncologie, les thérapies ciblées désignent des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s’attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies.</p> <p>Leur mode d’action principal est hétérogène et repose sur une inhibition des mécanismes de l’oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement⁶ .</p> <p>L’identification des patients éligibles à une thérapie ciblée peut reposer sur un test diagnostique associé (ou « test compagnon ») permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament, en termes d’efficacité ou de tolérance. L’évaluation du médicament et celle du test doivent alors être réalisées de façon conjointe sur les fondements exposés dans le guide méthodologique de la HAS7 . Ce guide présente la méthode idéale vers laquelle le développement d’un test compagnon doit tendre. Les écarts à la mise en œuvre de cette méthode doivent être justifiés.</p> <p>Les exigences de la CT concernant les thérapies ciblées sont communes à l’ensemble des médicaments et leur évaluation repose sur les mêmes critères (cf. Chapitres « Amélioration du service médical rendu » et « Service médical rendu »).</p> <p>Ainsi, comme pour les autres médicaments, la CT considère qu’une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d’un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors</p>

qu'elle est possible. Le fait de proposer une thérapie ciblée n'octroie pas de facto une recommandation favorable au remboursement.

Évaluation méthodologique des essais basket en oncologie

Dans le cadre de sa mission, la CT souhaite donner des repères et de la visibilité sur sa méthodologie d'évaluation des essais dits basket qui se multiplient en oncologie²⁰.

Ces repères définissent, par voie de conséquence, les attentes envers les industriels concernant les dossiers de médicaments disposant d'une indication « tissu-organe » indépendante, dite « agnostique », et soumis à la CT.

La découverte croissante de sous-types moléculaires ou génétiques de cancers courants a conduit à définir des sous-groupes, qui correspondent à des indications orphelines ou à des niches, même au sein de grands types de tumeurs. Ces sous-types sont considérés comme des biomarqueurs potentiellement prédictifs de l'effet thérapeutique dans de multiples histologies ou localisations.

L'essai basket ou « en panier » consiste à tester un médicament ou une association de médicaments sur une population de patients atteints de cancers de types différents mais porteurs de la même altération ou du même profil moléculaire (indépendamment de leur histologie **et de leur localisation**).

qu'elle est possible. Le fait d'être une thérapie ciblée n'octroie pas, de facto, une recommandation favorable au remboursement.

Evaluation méthodologique des essais « basket » en oncologie

Dans le cadre de sa mission, la Commission de la Transparence (CT) souhaite donner des repères et de la visibilité sur sa méthodologie d'évaluation des essais dits « baskets » qui se multiplient en oncologie.

Ces repères définissent, par voie de conséquence, les attentes envers les industriels concernant les dossiers de médicaments disposant d'une indication « tissu-organe » indépendante dite « agnostique » et soumis à la Commission de la Transparence.

La découverte croissante de sous-types moléculaires ou génétiques de cancers courants a conduit à définir des sous-groupes, qui correspondent à des indications orphelines ou à des niches, même au sein de grands types de tumeurs. Ces sous-types sont considérés comme des biomarqueurs potentiellement prédictifs de l'effet thérapeutique dans de multiples histologies ou localisations.

Ainsi, l'hypothèse fondamentale de la médecine dite de précision est qu'en utilisant la constitution génétique de la tumeur, des thérapies ciblant spécifiquement les anomalies moléculaires résultantes pourraient améliorer le pronostic des malades atteints de cancers.

L'essai dit « basket » ou « en panier » consiste à tester un médicament ou une association de médicaments sur une population de patients atteints de cancers de types différents mais porteurs de la même altération ou du même profil moléculaire (indépendamment de leur histologie).

Ainsi, les essais basket évaluent des médicaments ciblés supposés agir sélectivement sur le profil moléculaire ou génomique impliqué dans la carcinogenèse de tous ces types de cancers. L'essai basket fait l'hypothèse que le sous-type moléculaire est plus déterminant que l'histologie, et donc que le bénéfice antitumoral est lié de façon exclusive ou prépondérante à ce mécanisme moléculaire.

Actuellement, dans le cadre des développements précoces et accélérés, des AMM dites « agnostiques » (indépendantes de la localisation et de l'histologie tumorales) sont octroyées sur la base des résultats globaux, toutes cohortes confondues, à partir d'essais préliminaires, et sans que des essais comparatifs confirmatoires toutes cohortes ou cohortes séparées ne soient prévus.

Dans ce contexte, la CT souhaite préciser des points de repère méthodologiques pour l'évaluation d'essais basket fournis à l'appui d'une demande de remboursement dans une indication agnostique. Ces points de repère méthodologiques seront pris en compte par la CT pour déterminer

Ainsi, les essais basket évaluent des médicaments ciblés supposés agir sélectivement sur le profil moléculaire ou génomique impliqué dans la carcinogenèse de tous ces types de cancers. L'essai basket fait l'hypothèse que le sous-type moléculaire est plus déterminant que l'histologie, et donc que le bénéfice antitumoral est lié de façon exclusive ou prépondérante à ce mécanisme moléculaire.

Initialement, les essais basket ont été conçus pour étudier l'activité antitumorale d'un médicament ciblant une altération génétique en supposant un effet homogène entre les types tumoraux.

Les essais basket offrent la possibilité de tester dans un même « panier » une thérapie ciblée sur des profils moléculaires pour un large spectre de cancers et éventuellement sur un nombre limité de patients alors que la réalisation d'essais spécifiques dans chacun pourrait être limitée par leur rareté selon la fréquence de l'altération. Ces essais ont été utilisés dans les premières phases de développement clinique, avec schémas non comparatifs visant à discriminer les populations pour lesquelles l'activité antitumorale apparaît importante comparativement à une valeur historique sur un critère de jugement principal intermédiaire (tel qu'un pourcentage de réponse) et généralement avec un faible nombre de patients (< 30) par cohorte. Désormais, dans le cadre des développements précoces et accélérés, des AMM dites « agnostiques » (indépendantes de la localisation et de l'histologie tumorales) sont octroyées sur la base des résultats globaux toutes cohortes confondues, à partir d'essais préliminaires, et sans que des essais comparatifs confirmatoires toutes cohortes ou cohortes séparées ne soient prévus.

Dans ce contexte, la CT souhaite préciser des points de repère méthodologiques pour l'évaluation d'essais basket fournis à l'appui d'une demande de remboursement dans une indication agnostique. Ces points de repère méthodologiques seront pris en compte par la CT pour déterminer le service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical

<p>le SMR et l'ASMR du médicament évalué dès la demande d'inscription du médicament au remboursement.</p> <p>Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR</p> <p>Inscrire ces essais dans une véritable logique de comparaison – Des essais basket confirmatoires</p> <p>La mise en place d'un essai basket ne justifie pas, en soi, de s'affranchir d'une méthodologie rigoureuse basée sur des essais comparatifs et au mieux randomisés. En effet, la CT rappelle qu'un rationnel scientifique étayant l'intérêt d'un traitement, même fort, ne justifie pas l'absence de comparaison – directe ou indirecte – à la prise en charge standard.</p> <p>Présenter un essai pivot basé sur une méthodologie dégradée avec des données préliminaires non comparatives représente une prise de risque majeure pour recommander le remboursement d'un nouveau traitement, qu'il s'agisse d'une méthodologie basket ou non, en particulier lorsque la valeur pronostique de l'altération génétique/moléculaire ciblée n'est pas connue ou lorsqu'elle est variable selon la localisation et/ou l'histologie.</p> <p>L'appréciation du niveau de preuve résultant d'un essai de type basket fourni à l'appui d'une indication agnostique s'effectuera en fonction des mêmes éléments méthodologiques que pour tout autre type d'essai (conformément à la doctrine de la CT).</p> <p>– Des essais basket comparatifs randomisés ou comparatifs versus contrôle externe</p> <p>La CT souligne l'importance d'inscrire les essais basket – comme tout essai – dans une logique de comparaison directe dès lors qu'elle est possible. Les</p>	<p>rendu (ASMR) du médicament évalué dès la demande l'inscription du médicament au remboursement</p> <p>Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR pour l'inscription du médicament au remboursement</p> <p>Inscrire ces essais dans une vraie logique de comparaison – Des essais basket confirmatoires</p> <p>La mise en place d'un essai basket ne justifie pas, en soi, de s'affranchir d'une méthodologie rigoureuse basée sur des essais comparatifs et au mieux randomisés tels que décrits dans la doctrine de la CT et universellement admis. En effet, la Commission rappelle qu'un rationnel scientifique étayant l'intérêt d'un traitement, même fort, ne justifie pas l'absence de comparaison - directe ou indirecte - à la prise en charge standard.</p> <p>Présenter un essai pivot basée sur une méthodologie dégradée avec des données préliminaires non comparatives représente une prise de risque majeure pour recommander le remboursement d'un nouveau traitement, qu'il s'agisse d'une méthodologie basket ou non, et en particulier lorsque la valeur pronostique de l'altération génétique/moléculaire ciblée n'est pas connue ou lorsqu'elle est variable selon la localisation et/ou l'histologie.</p> <p>L'appréciation du niveau de preuve résultant d'un essai de type basket fourni à l'appui d'une indication agnostique s'appréciera en fonction des mêmes éléments méthodologiques que pour tout autre type d'essai (conformément à la doctrine de la CT).</p> <p>– Des essais baskets comparatifs randomisés ou comparatifs versus contrôle externe</p> <p>La CT souligne l'importance d'inscrire les essais basket - comme tout essai - dans une logique de comparaison directe dès lors qu'elle est possible. Les</p>
---	---

essais basket ne doivent pas être considérés comme un moyen de contourner des essais cliniques rigoureux pour un accès accéléré à un traitement d'efficacité non prouvée. Le choix de contrôles randomisés devrait ainsi être privilégié²¹.

L'impossibilité de mettre en place une comparaison directe devra être dûment argumentée et s'accompagner de données de comparaisons indirectes, par exemple une comparaison avec contrôle externe prévu a priori²². La mise en place d'une comparaison externe devrait être anticipée dès le lancement de tout essai clinique basket non randomisé pour en améliorer la robustesse et l'inscrire dans une démarche hypothético-déductive.

Une randomisation – ou en cas d'impossibilité une comparaison versus un contrôle externe – devra être prévue a priori.

– Les populations étudiées et leurs effectifs

Le choix des cohortes retenues dans l'essai basket doit s'appuyer sur des données préliminaires documentant la relation entre mécanisme moléculaire ciblé et bénéfice antitumoral attendu.

Dans le cadre des essais basket comparatifs randomisés, outre l'intérêt de la randomisation qui permet de maîtriser les facteurs d'hétérogénéité des populations incluses, il apparaît important de stratifier la randomisation sur les cohortes pour garantir une répartition équilibrée des différents types de tumeurs, pouvant avoir des pronostics différents.

En revanche, si une comparaison directe ne peut être prévue, l'inclusion dans l'essai basket de patients aussi homogènes que possible (âge, évolution et stade de la maladie) est préférable afin de minimiser le risque de biais de confusion potentiels (au prix toutefois d'une perte de transposabilité des résultats). L'inclusion de patients au même stade pronostique permet en effet d'éviter qu'une durée de survie ne soit artificiellement allongée par l'inclusion de formes qui seraient de meilleurs pronostics ou diagnostiquées à une phase plus précoce de la maladie. Des

essais basket ne doivent pas être considérés comme un moyen de contourner des essais cliniques rigoureux pour un accès accéléré à un traitement d'efficacité non prouvée. Le choix de contrôles randomisés devrait ainsi être privilégié⁸.

L'impossibilité de mettre en place une comparaison directe devra être dûment argumentée et s'accompagner de données de comparaisons indirectes, par exemple une comparaison avec contrôle externe prévu a priori⁹. La mise en place d'une comparaison externe devrait être anticipée dès le lancement de tout essai clinique basket non randomisés pour en améliorer la robustesse et l'inscrire dans une démarche hypothético-déductive.

Une randomisation, ou en cas d'impossibilité une comparaison versus un contrôle externe, devra être prévue a priori.

– Les populations étudiées et leurs effectifs

Le choix des cohortes retenues dans l'essai basket doit s'appuyer sur des données préliminaires documentant la relation entre mécanisme moléculaire ciblé et bénéfice antitumoral attendu.

Dans le cadre des essais basket comparatifs randomisés, outre l'intérêt de la randomisation qui permet de maîtriser les facteurs d'hétérogénéité des populations incluses, il apparaît important de stratifier la randomisation sur les cohortes pour garantir une répartition équilibrée des différents types de tumeurs, pouvant avoir des pronostics différents.

En revanche, si une comparaison directe ne peut être prévue, l'inclusion dans l'essai basket de patients aussi homogènes que possible notamment en termes d'âge, d'évolution et de stade de la maladie est préférable afin de minimiser le risque de biais de confusion potentiels (au prix toutefois d'une perte de transposabilité des résultats). L'inclusion de patients au même stade pronostique permet en effet d'éviter qu'une durée de survie ne soit artificiellement allongée par l'inclusion de formes qui seraient de meilleurs pronostics ou diagnostiquées à une phase plus précoce de la

<p>données solides pour documenter la valeur pronostique de l'altération génétique sont attendues.</p> <p>Un nombre minimum de patients inclus par type tumoral est souhaitable. Ce calcul d'effectif doit être basé sur la taille d'effet recherché, avec un risque d'erreur de type I adapté aux éventuelles analyses multiples planifiées²³.</p> <p>– Un (ou des) comparateur(s) approprié(s) Le comparateur doit être adapté à chaque cohorte, en fonction de l'histologie ou de la localisation tumorale, du stade du cancer et de la ligne de traitement. L'utilisation du ou des standards de traitement doit être privilégiée. En cas de traitement de dernière ligne, les comparateurs devraient être les soins de support.</p> <p>– Des critères de jugement centrés sur le patient Comme pour tout essai réalisé en oncologie, les critères de jugement doivent permettre de démontrer que le médicament évalué apporte un intérêt clinique pour le patient. Ainsi, le critère de jugement préférentiel est la survie globale dans les cancers au stade avancé. Des données de qualité de vie à valeur démonstrative sont également requises. Lorsque le critère de jugement principal est le pourcentage de réponse, l'évaluation devra être standardisée et la durée de la réponse analysée. La CT rappelle qu'elle attend une démonstration de l'impact de la réponse tumorale sur la survie globale (critère de substitution) pour qu'un apport thérapeutique important puisse être reconnu.</p> <p>– L'interprétation des résultats obtenus La CT rappelle que la démarche hypothético-déductive doit être respectée ainsi que l'analyse en intention de traiter (ITT).</p> <p>Analyse dans la population globale</p>	<p>maladie. Des données solides pour documenter la valeur pronostique de l'altération génétique sont attendues.</p> <p>Un nombre minimum de patients inclus par type tumoral est souhaitable. Ce calcul d'effectif doit être basé sur la taille d'effet recherché, avec un risque d'erreur de type I adapté aux éventuelles analyses multiples planifiées¹⁰.</p> <p>- Un ou des comparateur(s) approprié(s) Le comparateur doit être adapté à chaque cohorte, en fonction de l'histologie ou de la localisation tumorale, du stade du cancer et de la ligne de traitement. L'utilisation du ou des standards de traitement doit être privilégiée. En cas de traitement de dernière ligne, les comparateurs devraient être les soins de support.</p> <p>– Des critères de jugement centrés sur le patient Comme pour tout essai réalisé en oncologie, les critères de jugement doivent permettre de démontrer que le médicament évalué apporte un intérêt clinique pour le patient. Ainsi, le critère de jugement préférentiel est la survie globale dans les cancers au stade avancé. Des données de qualité de vie à valeur démonstrative sont également requises. Lorsque le critère de jugement principal est le pourcentage de réponse, l'évaluation devra être standardisée et la durée de la réponse analysée. La Commission rappelle qu'elle attend une démonstration de l'impact de la réponse tumorale sur la survie globale (critère de substitution) pour qu'un apport thérapeutique important puisse être reconnu.</p> <p>– L'interprétation des résultats obtenus La CT rappelle que la démarche hypothético-déductive doit être respectée ainsi que l'analyse en intention de traiter (ITT).</p> <p>Analyse dans la population globale</p>
--	---

Dans le cadre d'une indication agnostique, l'objectif est d'utiliser l'ensemble de la population de l'analyse principale afin d'obtenir une indication large sur tous les types de tumeurs. À ce titre, la mise en place d'un essai basket à l'appui d'une indication agnostique conduit à prévoir comme objectif principal l'analyse des résultats de manière globale (toutes cohortes confondues). Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une homogénéité d'effet entre cohortes, qui, si elle n'est pas respectée, conduit à une estimation biaisée du pourcentage de réponse global. Une évaluation de l'hétérogénéité des résultats entre cohortes est de ce fait fondamentale, et devra donc être systématiquement fournie (par exemple, avec présentation graphique des effets par cohorte et de l'effet global avec intervalles de confiance par forest plot).

Analyses de sous-groupes

L'analyse en sous-groupe spécifique d'une ou plusieurs cohortes peut être prévue au protocole en tant qu'objectif secondaire ; elle devra être associée à un test d'interaction et prendre en compte l'inflation du risque alpha et donc limiter le risque de résultats faussement positifs lié à la multiplicité des analyses²⁴.

Valider la fiabilité et l'utilité du test compagnon

– Fiabilité du test diagnostique

La performance du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, voire rapports de vraisemblance) ainsi que son accessibilité sur tout le territoire doivent être documentées. La HAS sera attentive à la méthode à utiliser pour la détection de l'altération moléculaire (prélèvements récents ou archivés, méthode et fiabilité de préparation de l'échantillon destiné à l'analyse moléculaire, méthodes d'analyse, standardisation, etc.). Ainsi, l'échantillon tumoral ayant fait l'objet de la recherche de la modification génétique driver doit être le plus représentatif possible du stade de la maladie.

Dans le cadre d'une indication agnostique, l'objectif est d'utiliser l'ensemble de la population de l'analyse principale afin d'obtenir une indication large sur tous les types de tumeurs. À ce titre, la mise en place d'un essai basket à l'appui d'une indication agnostique conduit à prévoir comme objectif principal l'analyse des résultats de manière globale (toutes cohortes confondues). Cette analyse repose sur l'hypothèse d'une homogénéité d'effet entre cohortes, qui, si elle n'est pas respectée, conduit à une estimation biaisée du pourcentage de réponse global. Une évaluation de l'hétérogénéité des résultats entre cohortes est de ce fait fondamentale, et devra donc être systématiquement fournie (par exemple, avec présentation graphique des effets par cohorte et de l'effet global avec intervalles de confiance par forest plot).

Analyses de sous-groupes

L'analyse en « sous-groupe » spécifique d'une ou plusieurs cohortes peut être prévue au protocole en tant qu'objectif secondaire ; elle devra être associée à un test d'interaction et prendre en compte l'inflation du risque alpha et donc limiter le risque de résultats faussement positifs liée à la multiplicité des analyses¹¹.

Valider la fiabilité et l'utilité du test compagnon

– Fiabilité du test diagnostique

La performance du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, voire rapports de vraisemblance) ainsi que son accessibilité sur tout le territoire doivent être documentées. La HAS sera attentive à la méthode à utiliser pour la détection de l'altération moléculaire (prélèvements récents ou archivés, méthode et fiabilité de préparation de l'échantillon destiné à l'analyse moléculaire, méthodes d'analyse, standardisation ...). Ainsi, l'échantillon tumoral ayant fait l'objet de la recherche de la modification génétique driver doit être le plus représentatif possible du stade de la maladie (en pratique, justifier le choix d'un échantillon métastatique ou

À noter que pour les biomarqueurs continus, le choix du seuil distinguant les biomarqueurs positifs et négatifs peut varier entre les types histologiques. Le choix du seuil devra être justifié. La capacité de discrimination du test diagnostique est impérative, y compris lorsque l'altération génétique est rare.

– Utilité clinique du test compagnon

Le test diagnostique est dit test compagnon s'il permet de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif mentionné dans l'AMM du médicament et identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Ainsi, la CT souligne que la validation de l'intérêt clinique du traitement est indissociable de la validation de l'utilité clinique du test compagnon (évaluation conjointe du test et du traitement)²⁵.

En ce sens, elle rappelle que la demande d'inscription d'un médicament ciblant une altération moléculaire, évalué en particulier dans un essai basket, doit s'accompagner d'une demande d'évaluation du test compagnon (l'annexe du dossier type disponible sur le site de la HAS devra être renseignée).

Conclusion

Le concept de traitement basé sur une anomalie moléculaire dite driver, indépendamment de la localisation de la tumeur et/ou de l'histologie, représente, en oncologie, un changement profond dans l'approche thérapeutique, usuellement appréhendée par organe et non de manière transversale à partir d'une anomalie moléculaire commune à différentes

issu de la tumeur primitive, d'un échantillon récent, par exemple moins de six mois, ou d'un échantillon archivé).

A noter que pour les biomarqueurs continus, le choix du seuil distinguant les biomarqueurs positifs et négatifs peut varier entre les types histologiques. Le choix du seuil devra être justifié. La capacité de discrimination du test diagnostique est impérative y compris lorsque l'altération génétique est rare.

– Utilité clinique du test compagnon

Le test diagnostique est dit « test compagnon » s'il permet de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif mentionné dans l'AMM du médicament et identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Ainsi, la CT souligne que la validation de l'intérêt clinique du traitement est indissociable de la validation de l'utilité clinique du test compagnon (évaluation conjointe du test et du traitement)¹².

En ce sens, elle rappelle que la demande d'inscription d'un médicament ciblant une altération moléculaire, évalué en particulier dans un essai basket, doit s'accompagner d'une demande d'évaluation du test compagnon (l'annexe du dossier type disponible sur le site de la HAS devra être renseignée).

Conclusion

Le concept de traitement basé sur une anomalie moléculaire dite « driver » indépendamment de la localisation de la tumeur et/ou de l'histologie représente, en oncologie, un changement profond dans l'approche thérapeutique, usuellement appréhendée par organe et non de manière transversale à partir d'une anomalie moléculaire commune à différentes

<p>localisations ou histologies tumorales. S'il s'agit d'un changement de stratégie de prise en charge clinique, il ne s'agit pas d'un bousculement profond des fondamentaux méthodologiques qui doivent être conservés pour obtenir des données de qualité sur l'efficacité et la sécurité des médicaments évalués en vue de leur prise en charge. La spécificité des essais basket tient essentiellement à la conjonction d'un concept relativement innovant, avec des incertitudes liées à cette nouveauté (telle que la validité de la définition de la population cible, définie par un ou des biomarqueurs), et de l'hétérogénéité des cohortes d'histologies ou d'organes. Pour autant, cette spécificité ne conduit pas à modifier les exigences méthodologiques de la CT.</p> <p>Dès lors qu'un essai basket est déposé à l'appui d'une demande de remboursement dans le cadre d'une indication agnostique, la CT attend que cet essai s'inscrive dans une logique de comparaison et apporte un niveau de preuve suffisant pour que la thérapie ciblée puisse être intégrée dans la stratégie thérapeutique. Conformément aux principes d'évaluation de la CT, la reconnaissance d'un progrès thérapeutique sera appréciée en fonction de la qualité de la démonstration et de l'ampleur des résultats issus de l'essai basket.</p>	<p>localisations ou histologies tumorales. S'il s'agit d'un changement de stratégie de prise en charge clinique, il ne s'agit pas d'un bousculement profond des fondamentaux méthodologiques qui doivent être conservés pour obtenir des données de qualité sur l'efficacité et la sécurité des médicaments évalués en vue de leur prise en charge. La spécificité des essais basket tient essentiellement à la conjonction d'un concept relativement innovant, avec des incertitudes liées à cette nouveauté (telle que la validité de la définition de la population cible, définie par un ou des biomarqueurs) et de l'hétérogénéité des cohortes d'histologies ou d'organes. Pour autant, cette spécificité ne conduit pas à modifier les exigences méthodologiques de la CT.</p> <p>Dès lors qu'un essai basket est déposé à l'appui d'une demande de remboursement dans le cadre d'une indication agnostique, la Commission attend que cet essai s'inscrive dans une logique de comparaison et apporte un niveau de preuve suffisant pour que la thérapie ciblée puisse être intégrée dans la stratégie thérapeutique. Conformément aux principes d'évaluation de la CT, la reconnaissance d'un progrès thérapeutique sera appréciée en fonction de la qualité de la démonstration et de l'ampleur des résultats issus de l'essai basket.</p>
<p>7.5. Antibiotiques de derniers recours²⁶</p> <p>La CT souhaite donner des repères et de la visibilité sur sa méthodologie d'évaluation des antibiotiques (ATB) ciblant des infections à bactéries multirésistantes (BMR), situation représentant un enjeu de santé publique de portée mondiale.</p> <p>Enjeux de l'antibiothérapie</p> <p>Il existe un besoin majeur face à l'évolution de la résistance, notamment pour les entérobactéries, qui appelle à :</p> <ul style="list-style-type: none"> – promouvoir le développement de nouveaux produits et technologies innovantes répondant à des besoins de santé publique permettant de 	

lutter contre l'antibiorésistance, notamment antibiotiques ou alternatives aux antibiotiques et nouveaux tests diagnostiques ;
– exiger la démonstration d'innovation thérapeutique ;
– exiger le bon usage de ces antibiotiques pour les préserver (avis d'un référent en antibiotique). Une valorisation de l'innovation sera reconnue par la CT dans le cadre strict de la réponse au besoin thérapeutique et de la qualité de la démonstration.

Critères cliniques de l'évaluation La CT évalue l'intérêt des antibiotiques selon plusieurs grands critères cliniques :

- l'activité bactériologique in vivo ;
- l'efficacité clinique, pouvant être recherchée par les critères suivants :
 - la guérison clinique : disparition complète des symptômes, signes et paramètres témoignant de la présence de l'infection,
 - l'éradication bactériologique : élimination du (des) germe(s) pathogène(s) isolé(s) avant traitement à partir du site infectieux, après traitement et/ou au cours du suivi du patient,
 - autres critères selon le type d'infection (mortalité ou rechute/récidive) ;
- la sélection de la résistance ;
- la tolérance.

Quels sont les déterminants de la valorisation ?

L'importance du besoin médical dans l'évaluation de l'ASMR et du SMR

Dans ses avis, la CT rappelle toujours les préoccupations actuelles en matière d'antibiorésistance, cohérentes avec les priorités établies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS)²⁷. Par exemple, parmi les bactéries résistantes difficiles à prendre en charge figurent les entérobactéries résistantes aux C3G et les bactéries productrices de carbapénémases (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae) en tête des priorités de l'OMS (priorité critique), ainsi que les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline [SARM] et entérocoques résistants à la vancomycine [ERV]). La

tuberculose multirésistante est aussi une priorité majeure de santé publique de portée internationale.

Plusieurs éléments entrent spécifiquement dans le raisonnement pour l'antibiothérapie. En effet, pour une évaluation classique, l'ASMR s'appuie séquentiellement sur la qualité de la démonstration, puis, dans un second temps, sur la quantité d'effet et la pertinence.

Pour l'antibiothérapie, le besoin médical et la qualité de la démonstration sont d'importance égale.

Ainsi, la capacité du médicament à répondre au besoin médical non couvert (notamment ATB ciblant les souches résistantes aux traitements habituels) est particulièrement importante et peut jouer en faveur de la reconnaissance d'une ASMR et d'un ISP dans certains cas, sous réserve de données cliniques et/ou bactériologiques permettant d'étayer leur intérêt potentiel pour le traitement de BMR. L'ASMR des ATB systémiques est portée par la qualité de la démonstration et le besoin thérapeutique. Cependant, l'un de ces facteurs ne se substitue pas à l'autre dans la reconnaissance d'un apport thérapeutique majeur ou important. L'ISP permet d'évaluer la valeur sociétale des ATB, notamment l'impact sur la transmission de BMR (cf. 2.2.2). La notion d'ISP n'est pas systématique car certains ATB pourraient avoir un ISP négatif s'ils sont pourvoyeurs de résistance par rapport aux alternatives existantes (par exemple, la fluoroquinolone dans les cystites simples).

Quelles données attendues par la commission ?

Le développement des nouveaux ATB est essentiellement basé sur des essais de non-infériorité versus les comparateurs disponibles sur les souches sensibles. Les principales critiques figurant dans les avis de la CT et spécifiques à l'évaluation des ATB sont la faible sévérité des pathologies infectieuses des patients inclus dans les études cliniques et la difficile

transposabilité des résultats à la pratique clinique. Toutes indications confondues, il est en effet plus facile de démontrer la non-infériorité d'un ATB par rapport à son comparateur lorsque les patients inclus dans l'étude pivot présentent des pathologies moins sévères que dans la vie réelle²⁸. Bien que ces essais de non-infériorité sur un grand nombre de patients semblent rassurants et apportent des informations en termes de tolérance, ils sont souvent peu contributifs pour la démonstration de l'efficacité sur les BMR.

Les études pivots de phase III, comparatives et randomisées, en double aveugle, constituent le gold standard de l'évaluation des médicaments ; elles permettent de contrôler le biais de sélection dans la constitution des groupes et sont donc nécessaires. Cependant, à côté de ces comparaisons directes, parfois non centrées sur les populations d'intérêt, l'utilisation concomitante ou en post-inscription d'études observationnelles prospectives bien réalisées et incluant des patients qui relèvent du traitement pourrait apporter des preuves d'évaluation complémentaires au sein de la population cible de l'antibiotique étudié.

La sensibilité des bactéries aux ATB n'est presque jamais connue au moment où un patient infecté est inclus dans un essai qui évalue l'ATB. Ainsi, une méthodologie appropriée doit être dûment justifiée. Des réflexions ont été menées dans le cadre d'un travail annexe permettant de s'y référer²⁶.

L'évaluation d'un antibiotique doit aussi reposer sur les données précliniques (concentration minimale inhibitrice [CMI], pharmacocinétique [PK], pharmacodynamie [PD], diffusion, fixation protéique, métabolisation) qui sont des indicateurs robustes de l'activité antimicrobienne chez l'homme. Elles permettent d'identifier les ATB et leurs modalités d'administration susceptibles d'atteindre la cible PK/PD, fortement prédictive du succès clinique, en particulier pour des classes d'ATB pour lesquelles ces données sont validées.

En conclusion, le développement de nouveaux ATB ciblant des BMR doit permettre de recueillir des éléments de preuve suffisants, en accord avec les recommandations européennes (EMA)²⁹.

Pour que la CT puisse se prononcer sur l'apport thérapeutique d'un ATB au regard du besoin médical, les données suivantes sont fortement attendues :

- données précliniques solides ;
- au moins un essai clinique randomisé ciblant une pathologie d'organe pertinente au regard du couple bactérie/infection versus un comparateur de référence selon une méthodologie de référence ;
- au moins un essai clinique randomisé « pathogène-centré » versus la meilleure option thérapeutique, sous réserve des éléments méthodologiques de conduite et d'analyse : en première ligne ou en dernier recours, après échec de toute thérapeutique active ;
- éventuellement, une évaluation utilisant des données historiques avec un autre ATB disponible, sous réserve d'éléments méthodologiques solides permettant la construction d'un groupe contrôle synthétique pour une comparaison indirecte valide ;
- des données post-marketing (étude post-inscription) peuvent être demandées en raison d'une incertitude (en termes de tolérance, résistance, site d'infection...) soulignée par la commission.

Annexe 2 – Liste des avis retenus

DCI	Spécialité	Firme	Aire thérapeutique	Date Avis CT	Type de demande	Liste	SMR	ASMR	Périmètre restreint ?	Faisabilité d'une étude comparative ?	ITC ?	ITC retenue ?	Demande EPI ?	Phase contradictoire ?	Contribution patients ?	Besoin médical
Crizotinib	XALKORI - LAGC	PFIZER	Hémato-oncologie	24-mai-23	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	NON	NON	N/A	OUI	Audition	NON	Partiellement couvert
Dolutegravir / Abacavir / Lamivudine	TRIUMEQ 50 mg/600 mg /300 mg comprimé	VIIV HEALTHCARE	VIH	10-mai-23	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Bictegravir / Emtricitabine / Tenofovir alafenamide	BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg	GILEAD SCIENCES	VIH	10-mai-23	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Emicizumab	HEMLIBRA	ROCHE	Trouble de la coagulation	10-mai-23	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	NON	NON	N/A	OUI	NON	OUI	Partiellement couvert
Crizotinib	XALKORI - IMT	PFIZER	Oncologie	19-avr-23	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	NON	NON	N/A	OUI	NON	NON	Mal couvert
Lonafarnib	ZOKINVY	INTSEL CHIMOS	Autre maladie rare	22-mars-23	Inscription	COLL	modéré	IV	NON	NON	OUI	OUI	OUI	Audition	OUI	Non couvert
Teclistamab	TECVAYLI	JANSSEN-CILAG	Hémato-oncologie	08-mars-23	Inscription	COLL	important	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	NON	Partiellement couvert
Brexucabtagene autoleucl	TECARTUS - LAL-B	GILEAD SCIENCES	Hémato-oncologie	15-févr-23	Extension d'indication	COLL	important	V	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	NON	Partiellement couvert
Selpercatinib	RETSEVMO - CBNPC	LILLY FRANCE	Oncologie	01-févr-23	Extension d'indication	SSCOLL	faible	V	OUI	OUI	NON	N/A	NON	NON	OUI	Partiellement couvert
Eptacog beta	CEVENFACTA	LFB BIOMEDICAMENTS	Trouble de la coagulation	18-janv-23	Inscription	SSCOLL	insuffisant	Sans objet	N/A	NON	NON	N/A	N/A	Audition	NON	Partiellement couvert
Axicabtagene ciloleucl	PEMAZYRE	GILEAD SCIENCES	Hémato-oncologie	18-janv-23	Extension d'indication	COLL	important	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	NON	Partiellement couvert
Corifollitropin alfa	ELONVA	ORGANON FRANCE	Endocrinologie	18-janv-23	Extension d'indication	COLL	important	V	NON	OUI	NON	N/A	NON	NON	NON	Partiellement couvert
Capmatinib	TABRECTA	NOVARTIS PHARMA	Oncologie	18-janv-23	Inscription	SSCOLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	OUI	NON	N/A	Audition	OUI	Partiellement couvert
Burosumab	CRYSVITA	KYOWA KIRIN PHARMA	Endocrinologie	18-janv-23	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	NON	NON	N/A	NON	NON	NON	Partiellement couvert
Pembrolizumab	KEYTRUDA - Intestin grêle	MSD FRANCE	Oncologie	04-janv-23	Extension d'indication	COLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	OUI	OUI	N/A	NON	NON	Partiellement couvert
Brivaracetam	BRIVIACT	UCB PHARMA	Neurologie	14-déc-22	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Pembrolizumab	KEYTRUDA - Mélanome	MSD FRANCE	Oncologie	07-déc-22	Extension d'indication	COLL	important	III	NON	ND	NON	N/A	NON	Audition	NON	N/A
							important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON			

DCI	Spécialité	Firme	Aire thérapeutique	Date Avis CT	Type de demande	Liste	SMR	ASMR	Périmètre restreint ?	Faisabilité d'une étude comparative ?	ITC ?	ITC retenue ?	Demande EPI ?	Phase contradictoire ?	Contribution patients ?	Besoin médical
Eladocagene exuparvec	UPSTAZA	PTC THERAPEUTICS FRANCE	Autre maladie rare	07-déc-22	Inscription	COLL	important	III	NON	NON	NON	N/A	OUI	NON	NON	Non couvert
Tisagenlecleucel	KYMRIAH	NOVARTIS PHARMA	Hémato-oncologie	07-déc-22	Extension d'indication	COLL	important	V	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	NON	Partiellement couvert
Ciltacabtagene autoleucel	CARVYKI	JANSSEN-CILAG	Hémato-oncologie	23-nov-22	Inscription	COLL	important	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	OUI	Partiellement couvert
Ambrisentan	VOLIBRIS	GLAXOSMITHKLINE	Hypertension artérielle pulmonaire	09-nov-22	Extension d'indication	COLL	modéré	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Sphéroïdes de chondrocytes autologues humains	SPHEROX	CO.DON AG	Lésions cartilagineuses	09-nov-22	Extension d'indication	COLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	NON	N/A	N/A	NON	NON	Insuffisamment couvert
Avapritinib	AYVAKYT - Leucémie à mastocytes	BLUEPRINT MEDICINES FRANCE	Hémato-oncologie	21-sept-22	Extension d'indication	SSCOLL	faible	IV	NON	NON	OUI	OUI	NON	NON	OUI	Non couvert
Cemiplimab	LIBTAYO	SANOVI-AVENTIS FRANCE	Oncologie	14-sept-22	Extension d'indication	COLL	modéré	V	NON	NON	NON	N/A	NON	Audition	NON	Non couvert
Glucarpidase	VORAXAZE	SERB	Intoxication	20-juil-22	Inscription	COLL	important	IV	NON	NON	NON	N/A	NON	Audition	NON	Très partiellement couvert
Doravirine	PIFELTRO	MSD FRANCE	VIH	06-juil-22	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	OUI	N/A	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Doravirine / Lamivudine / Tenofovir disoproxil fumarate	DELSTRIGO	MSD FRANCE	VIH	06-juil-22	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	OUI	N/A	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Ravulizumab	ULTOMIRIS - HPN	ALEXION PHARMA FRANCE	Autre maladie rare	29-juin-22	Extension d'indication	COLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	OUI	N/A
Amivantamab	RYBREVANT	JANSSEN-CILAG	Oncologie	15-juin-22	Inscription	COLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	OUI	NON	N/A	Audition	OUI	Très partiellement couvert
Sotorasib	LUMYKRAS 120 mg	AMGEN	Oncologie	15-juin-22	Inscription	SSCOLL	faible	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	OUI	Partiellement couvert
Delamanide	DELYBA 50 mg - Enfants et nourrissons	OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE	Tuberculose pulmonaire multirésistante	20-avr-22	Extension d'indication	COLL	important	III	NON	ND	NON	N/A	OUI	NON	NON	N/A
Sofosbuvir / Velpatasvir / Voxilaprevir	VOSEVI 400 mg/100 mg/100 mg	GILEAD SCIENCES	Hépatite C chronique	20-avr-22	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A

DCI	Spécialité	Firme	Aire thérapeutique	Date Avis CT	Type de demande	Liste	SMR	ASMR	Périmètre restreint ?	Faisabilité d'une étude comparative ?	ITC ?	ITC retenue ?	Demande EPI ?	Phase contradictoire ?	Contribution patients ?	Besoin médical
Sofosbuvir / Velpatasvir	EPCLUSA granulés enrobés - Enfants de 3 ans et plus	GILEAD SCIENCES	Hépatite C chronique	20-avr-22	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Tafasitamab	MINJUVI	Incyte Biosciences France	Hémo-oncologie	30-mars-22	Inscription	COLL	important	V	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	Deuxième examen	OUI	Insuffisamment couvert
Imlifidase	IDEFIRIX	HANSA BIOPHARMA	Transplantation rénale	30-mars-22	Inscription	COLL	important	III	OUI	NON	NON	N/A	NON	Audition	NON	Non couvert
Pralsetinib	GAVRETO	ROCHE	Oncologie	23-mars-22	Inscription	SSCOLL	faible	V	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	NON	NON	Partiellement couvert
Selumetinib	KOSELUGO	ASTRAZENECA	Autre maladie rare	05-janv-22	Inscription	SSCOLL	important	IV	NON	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	Non couvert
Idecabtagene vicleucel	ABECMA	CELGENE	Hémo-oncologie	15-déc-21	Inscription	COLL	important	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	OUI	Partiellement couvert
Caplacizumab	CABLIVI	SANOFI-AVENTIS FRANCE	Autre maladie rare	06-oct-21	Extension d'indication	COLL	insuffisant	Sans objet	N/A	ND	NON	N/A	N/A	NON	OUI	N/A
Dostarlimab	JEMPERLI	GLAXOSMITHKLINE	Oncologie	06-oct-21	Inscription	COLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	OUI	OUI	N/A	NON	OUI	Partiellement couvert
Pembrolizumab	KEYTRUDA - Lymphome Hodgkinien	MSD FRANCE	Hémo-oncologie	08-sept-21	Extension d'indication	COLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	OUI	N/A
Risdiplam	EVRYSDI	ROCHE	Autre maladie rare	08-sept-21	Inscription	SSCOLL	important	III	NON	OUI	OUI	OUI	OUI	NON	OUI	Partiellement couvert
Pemigatinib	PEMAZYRE	INCYTE BIOSCIENCES FRANCE	Oncologie	21-juil-21	Inscription	SSCOLL	faible	V	OUI	OUI	OUI	NON	NON	Audition	NON	Partiellement couvert
Entrectinib	ROZLYTREK - Agnostique	ROCHE	Oncologie	21-juil-21	Inscription	SSCOLL	insuffisant	Sans objet	N/A	NON	NON	N/A	N/A	NON	NON	Non couvert
Entrectinib	ROZLYTREK - CBNPC	ROCHE	Oncologie	21-juil-21	Inscription	SSCOLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	OUI	NON	N/A	NON	NON	Partiellement couvert
Glecaprevir / Pibrentasvir	MAVIRET	ABBVIE	Hépatite C chronique	07-juil-21	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
facteur X de coagulation	COAGADEX	CEVIDRA	Trouble de la coagulation	07-juil-21	Inscription	COLL	important	III	NON	NON	NON	N/A	NON	NON	OUI	Non couvert
Ivacaftor	KALYDECO 25 mg, 50 mg et 75 mg granulés	VERTEX	Autre maladie rare	30-juin-21	Extension d'indication	SSCOLL	important	II	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	OUI	N/A
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU	DAIICHI SANKYO FRANCE	Oncologie	16-juin-21	Inscription	COLL	modéré	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	NON	Partiellement couvert
Tagraxofusp	ELZONRIS	CLINIGEN HEALTHCARE FRANCE	Oncologie	16-juin-21	Inscription	COLL	insuffisant	Sans objet	N/A	OUI	NON	N/A	N/A	Audition	NON	Partiellement couvert

DCI	Spécialité	Firme	Aire thérapeutique	Date Avis CT	Type de demande	Liste	SMR	ASMR	Périmètre restreint ?	Faisabilité d'une étude comparative ?	ITC ?	ITC retenue ?	Demande EPI ?	Phase contradictoire ?	Contribution patients ?	Besoin médical
Ravulizumab	ULTOMIRIS - SHU	ALEXION PHARMA FRANCE	Autre maladie rare	16-juin-21	Extension d'indication	COLL	modéré	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	OUI	Partiellement couvert
Selpercatinib	RETSEVMO - Cancer de la thyroïde	LILLY FRANCE	Oncologie	02-juin-21	Inscription	SSCOLL	faible	V	OUI	OUI	NON	N/A	OUI	NON	OUI	Non couvert
Perampanel	FYCOMPA	EISAI	Neurologie	02-juin-21	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	OUI	N/A
Selpercatinib	RETSEVMO - CBNPC 2021	LILLY FRANCE	Oncologie	02-juin-21	Inscription	SSCOLL	faible	V	NON	OUI	NON	N/A	Oui	NON	OUI	Partiellement couvert
Delamanide	DELTYBA - Enfants et adolescents	OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE	Tuberculose pulmonaire multirésistante	19-mai-21	Extension d'indication	COLL	important	III	NON	ND	NON	N/A	OUI	NON	NON	N/A
Brexucabtagene autoleucel	TECARTUS - LM	GILEAD SCIENCES	Hémato-oncologie	21-avr-21	Inscription	COLL	important	III	NON	OUI	OUI	NON	OUI	NON	OUI	Partiellement couvert
Atidarsagen autotemcel	LIBMELDY	ORCHARD THERAPEUTICS FRANCE	Autre maladie rare	21-avr-21	Inscription	COLL	important	III	OUI	NON	OUI	OUI	OUI	Audition	OUI	Non couvert
Avapritinib	AYVAKYT - GIST	BLUEPRINT MEDICINES FRANCE	Oncologie	10-mars-21	Inscription	SSCOLL	important	V	NON	NON	OUI	NON	OUI	Audition	NON	Non couvert
Conestat alfa	RUCONEST	PHARMING GROUP	Autre maladie rare	10-mars-21	Extension d'indication	COLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	OUI	N/A
Onasemnogene abeparvovec	ZOLGENSMA	NOVARTIS PHARMA	Autre maladie rare	16-déc-20	Inscription	COLL	important	III	OUI	OUI	OUI	OUI	OUI	Audition	OUI	Partiellement couvert
							important	V	OUI	OUI	OUI	OUI				
Belantamab mafodotin	BLENREP	GLAXOSMITHKLINE	Hémato-oncologie	16-déc-20	Inscription	COLL	important	V	NON	OUI	OUI	NON	OUI	Audition	OUI	Non couvert
Catridecacog	NOVOTHIRTEEN	NOVO NORDISK	Trouble de la coagulation	16-déc-20	Inscription	COLL	important	V	NON	NON	OUI	OUI	NON	Audition	OUI	Partiellement couvert
Sofosbuvir	SOVALDI 400 mg comprimé pelliculé	GILEAD SCIENCES	Hépatite C chronique	02-déc-20	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Rituximab	MABTHERA	ROCHE	Autre maladie rare	02-déc-20	Extension d'indication	COLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Sofosbuvir / Velpatasvir	EPCLUSA 400 mg/100 mg - Enfants 6 ans et plus	GILEAD SCIENCES	Hépatite C chronique	02-déc-20	Extension d'indication	SSCOLL	important	IV	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Ledipasvir / Sofosbuvir	HARVONI	GILEAD SCIENCES	Hépatite C chronique	02-déc-20	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Etravirine	INTELENCE	JANSSEN-CILAG	VIH	04-nov-20	Extension d'indication	SSCOLL	important	III	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
							important	V	NON	ND	NON	N/A	NON			

DCI	Spécialité	Firme	Aire thérapeutique	Date Avis CT	Type de demande	Liste	SMR	ASMR	Périmètre restreint ?	Faisabilité d'une étude comparative ?	ITC ?	ITC retenue ?	Demande EPI ?	Phase contradictoire ?	Contribution patients ?	Besoin médical
Toxine botulinique de type a	DYSPORT 300 et 500 UNITES SPEYWOOD	IPSEN PHARMA	Spasticité	16-sept-20	Extension d'indication	COLL	important	V	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Bedaquiline	SIRTURO 100 mg	JANSSEN-CILAG	Tuberculose pulmonaire multirésistante	09-sept-20	Extension d'indication	COLL	important	III	NON	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Ustekinumab	STELARA 45 mg - 90 mg	JANSSEN-CILAG	Psoriasis	09-sept-20	Extension d'indication	SSCOLL	important	V	OUI	NON	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Ceftaroline fosamil	ZINFORO	PFIZER	Infections de la peau et des tissus mous Autres céphalosporines et pénèmes Pneumonie communautaire (PC)	09-sept-20	Extension d'indication	COLL	important	IV	OUI	ND	NON	N/A	NON	NON	NON	N/A
Nusinersen	SPINRAZA 2,4 MG/ML	BIOGEN FRANCE	Autre maladie rare	22-juil-20	Extension d'indication	COLL	important	III	OUI	OUI	NON	N/A	OUI	NON	OUI	Non couvert
Larotrectinib	VITRAKVI	BAYER HEALTHCARE	Oncologie	09-juil-20	Inscription	SSCOLL	modéré	V	OUI	NON	NON	N/A	OUI	Audition	NON	Non couvert

Annexe 3 – Liste des extensions d’indication pédiatriques reposant sur des essais mono-bras, et évaluation chez l’adulte associée

Spécialité	Evaluation chez l’enfant (date d’adoption de l’avis définitif)	Evaluation chez l’adulte (date d’adoption de l’avis définitif)
TRIUMEQ (dolutégravir/ abacavir/ lamivudine) ^a	IMPORTANT, V (10 mai 2023)	IMPORTANT, V (17 décembre 2014)
BIKTARVY (bictégravir/ emtricitabine/ tenofovir alafenamide) ^a	IMPORTANT, V (10 mai 2023)	IMPORTANT, V (5 septembre 2018)
BRIVIACT (brivaracetam) ^b	IMPORTANT, V (14 décembre 2022)	IMPORTANT, V (20 juillet 2016)
KEYTRUDA (pembrolizumab) – <i>Mélanome</i>	IMPORTANT, III & IV (différencié) (7 décembre 2022)	IMPORTANT, III & IV (différencié) (16 mars 2016)
VOLIBRIS (ambrisentan)	MODERE, V (9 novembre 2022)	MODERE, V (5 janvier 2011 ; 20 novembre 2015)
PIFELTRO (doravirine) ^a	IMPORTANT, V (6 juillet 2022)	IMPORTANT, V (3 avril 2019)
DELSTRIGO (doravirine/ lamivudine/ tenofovir disoproxil fumarate) ^a	IMPORTANT, V (6 juillet 2022)	IMPORTANT, V (3 avril 2019)
ULTOMIRIS (ravulizumab)	IMPORTANT, IV (29 juin 2022)	IMPORTANT, IV (16 septembre 2020 ; 7 juillet 2021)
DELTYBA (delamanide) ^c	IMPORTANT, III (20 avril 2022)	IMPORTANT, III (28 avril 2014)
VOSEVI (sofosbuvir/ velpatasvir/ voxilaprevir)	IMPORTANT, IV (20 avril 2022)	IMPORTANT, IV (6 décembre 2017)
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) – 3 ans et plus	IMPORTANT, IV (20 avril 2022)	IMPORTANT, IV (19 octobre 2016, 2 décembre 2020)
CABLIVI (caplacizumab) ^f	INSUFFISANT (6 octobre 2021)	IMPORTANT, IV (20 février 2019)
KEYTRUDA (pembrolizumab) – <i>Lymphome Hodgkinien</i>	IMPORTANT, IV (8 septembre 2021)	IMPORTANT, IV (8 septembre 2021)
MAVIRET (glecaprevir / pibrentasvir)	IMPORTANT, IV (7 juillet 2021)	IMPORTANT, IV (6 décembre 2017)
KALYDECO (ivacaftor)	IMPORTANT, II (30 juin 2021)	IMPORTANT, II (18 octobre 2020, 27 octobre 2021)
FYCOMPA (perampanel) ^b	IMPORTANT, V (2 juin 2021)	IMPORTANT, V (24 juillet 2013)
DELTYBA (delamanide) – <i>Enfants</i> ^c	IMPORTANT, III (19 mai 2021)	IMPORTANT, III (28 avril 2014)
RUCONEST (conestat alfa)	IMPORTANT, V (10 mars 2021)	IMPORTANT, V (25 juillet 2018)
SOVALDI (sofosbuvir) ^f	IMPORTANT, V (2 décembre 2020)	IMPORTANT, II (14 mai 2014)

MABTHERA (rituximab)	IMPORTANT, IV (2 décembre 2020)	IMPORTANT, IV (4 février 2015)
EPCLUSA (sofosbuvir/ velpatasvir) – 6 ans et plus	IMPORTANT, IV (2 décembre 2020)	IMPORTANT, IV (19 octobre 2016)
HARVONI (ledipasvir/ velpatasvir) ^f	IMPORTANT, V (2 décembre 2020)	IMPORTANT, IV (4 mars 2015)
INTELENCE (etravirine) ^a	IMPORTANT, III (4 novembre 2020)	IMPORTANT, III (7 janvier 2009 ; 6 novembre 2013)
DYSPORT (toxine botulinique de type a)	IMPORTANT, V (16 septembre 2020)	IMPORTANT, V (6 septembre 2006)
SIRTURO (bedaquiline) ^c	IMPORTANT, III (9 septembre 2020)	IMPORTANT, III (22 juillet 2015)
STELARA (ustekinumab) ^d	IMPORTANT, V (9 septembre 2020)	IMPORTANT, V (22 juin 2016)
ZINFORO (ceftaroline fosamil) ^e	IMPORTANT, IV (9 septembre 2020)	IMPORTANT, IV (9 janvier 2013 ; 5 avril 2017)

^a Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique. Seules les données de pharmacocinétique (PK) peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

^b Les recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement de l'épilepsie précisent que l'efficacité évaluée dans les crises partielles peut être extrapolée de l'adulte à l'enfant âgé de plus de 4 ans, sous réserve qu'un schéma posologique soit établi.

^c Conformément aux recommandations sur le développement clinique des nouveaux médicaments destinés au traitement de la tuberculose pulmonaire établies par l'EMA, une extrapolation des données d'efficacité de l'adulte aux enfants est possible à condition que des schémas posologiques adaptés à l'âge puissent être établis en utilisant des données pharmacocinétiques obtenues chez les enfants atteints de tuberculose et que le profil de sécurité se révèle acceptable.

^d STELARA a obtenu un SMR important et une ASMR IV chez l'adulte dans une indication différente de celle revendiquée ici chez l'enfant. L'extension d'indication dont il est ici question est alignée sur une extension d'indication (label identique) précédemment évaluée sur la base de données comparatives.

^e Conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte et des enfants plus âgés à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

^f En vert, les évaluations qui n'ont pas été alignées sur l'évaluation rendue chez l'adulte en primo-inscription.

Annexe 4 – Liste des spécialités pour lesquelles une comparaison externe a été déposée à l'appui d'une demande de remboursement

DCI Evaluation	Spécialité	Date Avis CT	SMR	ASMR	Comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
Lonafarnib	ZOKINVY	22-mars-23	modéré	IV	Comparaison indirecte post-hoc avec une cohorte historique	OUI
Teclistamab	TECVAYLI	08-mars-23	important	V	3 comparaisons indirectes entre les patients de l'étude de phase II et : - des données individuelles de patients d'une cohorte prospective multicentrique ; - des données individuelles de patients issues d'une base de données américaine ; - des données individuelles de suivi à long terme des patients exposés au daratumumab inclus dans trois études cliniques	NON
Brexucabtagene autoleucl	TECARTUS - LAL-B	15-févr-23	important	V	Comparaisons indirectes sur la base des données individuelles de l'étude de phase III avec respectivement : - des données agrégées issues d'une RSL (ajustement par appariement MAIC), - des données issues d'une cohorte historique de patients	NON
Axicabtagene ciloleucl	YESCARTA	18-janv-23	important	V	Comparaison indirecte entre les données de l'étude de phase II et un essai antérieur (utilisant un score de propension)	NON
Capmatinib	TABRECTA	18-janv-23	insuffisant	Sans objet	Comparaison indirecte comparant les patients traités de l'étude de phase II à une cohorte américaine (avec méthode de pondération des malades du groupe contrôle selon un score de propension)	NON
Pembrolizumab	KEYTRUDA - Intestin grêle	04-janv-23	insuffisant	Sans objet	Comparaison indirecte aux comparateurs cliniquement pertinents (traitement par une monochimiothérapie par doxorubicine ou paclitaxel, et par rapport à l'association pembrolizumab/lenvatinib) avec ajustement (MAIC)	OUI
Tisagenlecleucl	KYMRIAH	07-déc-22	important	V	Comparaison indirecte entre les données de l'étude de phase II et les données d'une cohorte rétrospective et non interventionnelle	NON
Ciltacabtagene autoleucl	CARVYKTI	23-nov-22	important	V	Deux types de comparaisons indirectes : - Comparaisons indirectes basées sur des scores de propension estimés sur les données individuelles, à des cohortes historiques - Comparaisons indirectes de type MAIC sur des données agrégées : comparaison aux 3 comparateurs cliniquement pertinents : ABECMA (idecabtagene vicleucl), BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinéxor)	NON
Avapritinib	AYVAKYT - Leucémie à mastocytes	21-sept-22	faible	IV	Comparaison indirecte des données de l'essai mono-bras à des données individuelles recueillies de façon rétrospective à partir de dossiers médicaux, aux Etats-Unis	OUI
Amivantamab	RYBREVANT	15-juin-22	insuffisant	Sans objet	Comparaison indirecte entre les données individuelles des patients de l'étude mono-bras et ceux d'une cohorte française	NON

DCI Evaluation	Spécialité	Date Avis CT	SMR	ASMR	Comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
Sotorasib	LUMYKRAS 120 mg	15-juin-22	faible	V	Comparaison indirecte entre les données individuelles des patients de l'étude mono-bras et ceux d'une cohorte française (MAIC non ancrée)	NON
Tafasitamab	MINJUVI	30-mars-22	important	V	Deux comparaisons indirectes aux données individuelles des cohortes historiques développées spécifiquement pour servir de contrôles externes ; Une comparaison indirecte ajustée (MAIC) aux traitements de référence à ce stade de la maladie (R-GemOx, BR, lénalidomide) sur des données de la littérature.	OUI
Pralsetinib	GAVRETO	23-mars-22	faible	V	Comparaison indirecte entre certains patients de l'étude mono-bras et une cohorte issue d'une base de données américaine (comparaison naïve)	NON
Selumetinib	KOSELUGO	05-janv-22	important	IV	- Comparaison indirecte incluse dans l'étude monobras (critère secondaire non hiérarchisé) au groupe placebo d'un essai clinique antérieur. - Comparaison indirecte descriptive à une cohorte historique	NON
Idecabtagene vicleucel	ABECMA	15-déc-21	important	V	Comparaisons indirectes versus BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (sélinexor) et des données de vie réelle	NON
Dostarlimab	JEMPERLI	06-oct-21	insuffisant	Sans objet	3 comparaisons indirectes : - Comparaison externe formalisée avec les données individuelles des patientes d'un essai antérieur - Comparaison externe formalisée (MAIC) avec des données de la littérature - Comparaison externe formalisée avec les données en vie réelle issue d'un registre	OUI
Risdiplam	EVRYSDI	08-sept-21	important	III	- Comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) comparant l'efficacité du risdiplam à celle du nusinersen (SPINRAZA) et des traitements de supports - Comparaison indirecte comparant l'efficacité du risdiplam à celle de l'onasemnogene abeparvovec (ZOLGENSMA)	OUI
Pemigatinib	PEMAZYRE	21-juil-21	faible	V	Comparaison indirecte ajustée par appariement de type MAIC aux données d'une étude académique britannique	NON
Entrectinib	ROZLYTREK - CBNPC	21-juil-21	insuffisant	Sans objet	Comparaisons indirectes aux comparateurs cliniquement pertinents disponibles	NON
Trastuzumab deruxtecan	ENHERTU	16-juin-21	modéré	V	Comparaison indirecte via une méta-analyse en réseau	NON
Ravulizumab	ULTOMIRIS - SHU	16-juin-21	modéré	V	Comparaison indirecte à partir des données individuelles des patients des 2 études réalisées avec ravulizumab et de 3 études pivots réalisées avec le comparateur cliniquement pertinent	NON
Brexucabtagene autoleucel	TECARTUS - LM	21-avr-21	important	III	Comparaisons indirectes par rapport aux traitements conventionnels utilisés en pratique :	NON

DCI Evaluation	Spécialité	Date Avis CT	SMR	ASMR	Comparaison externe	Comparaison externe retenue ? ¹
					- Comparaison indirecte, ajustée avec appariement (MAIC) aux données agrégées d'une méta-analyse réalisée par le laboratoire - Comparaison indirecte aux données individuelles d'une étude en vie réelle européenne réalisée par le laboratoire (ajustement par pondération utilisant le score de propension, modèle de Cox avec ajustement sur les caractéristiques des patients et modèle combinant le modèle de Cox et le score de propension)	
Atidarsagen autotemcel	LIBMELDY	21-avr-21	important	III	Comparaison versus cohorte historique (avec appariement avec les enfants de la même fratrie) prévue dans le design de l'essai monobras	OUI
Avapritinib	AYVAKYT - GIST	10-mars-21	important	V	Comparaison à une cohorte historique recevant la prise en charge actuellement recommandée (appariement par score de propension)	NON
Onasemnogene abeparvovec	ZOLGENSMA	16-déc-20	important	III	Comparaisons indirectes avec et sans ajustement (MAIC), ayant pour objectif d'évaluer l'apport de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) par rapport au comparateur médicamenteux cliniquement pertinent disponible	OUI
			important	V		
Belantamab mafodotin	BLENREP	16-déc-20	important	V	Deux comparaisons indirectes : - Comparaison indirecte de type MAIC de belantamab mafodotin versus selinexor plus dexaméthasone utilisant des données publiées de l'étude ayant évalué le selinexor - Comparaison indirecte en réseau de belantamab mafodotin utilisant les données de selinexor plus dexaméthasone ainsi que les données dans une sous-population d'une étude observationnelle américaine	NON
Catridecacog	NOVOTHIRTEEN	16-déc-20	important	V	Comparaison à une cohorte historique de patients traités à la demande inclus dans l'une des études de phase III non comparatives	OUI

¹ Ont été considérées comme retenues, les comparaisons externes dont les résultats ont été présentés dans les avis adoptés par la Commission de la Transparence



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

L'ÉVALUATION DU MÉDICAMENT PAR LA HAS : ACCEPTABILITÉ DES DEMANDES DE
REMBOURSEMENT REPOSANT SUR DES DONNÉES NON COMPARATIVES SUR LA PÉRIODE
2020 - 2023

RÉSUMÉ :

La dernière version de la doctrine de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS), adoptée en février 2023, a intégré la possibilité, pour les demandes d'inscription au remboursement reposant uniquement sur des essais cliniques monobras avec une comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique, d'obtenir une valorisation du niveau de Service Médical Rendu (SMR) ou du niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

L'objectif de cette thèse était de réaliser un état des lieux des évaluations menées par la HAS, sur les trois dernières années, concernant les demandes d'inscription au remboursement s'appuyant sur des données non directement comparatives, puis d'identifier les situations dans lesquelles l'évaluation a pu être valorisée par la Commission de la Transparence malgré l'absence de données de comparatives.

Pour cela, a été réalisée une étude rétrospective de l'ensemble des avis de transparence définitifs adoptés par la CT entre le 1er juillet 2020 et le 30 juin 2023, reposant principalement sur les résultats d'études cliniques non comparatives.

Seuls 73 avis de CT ont été identifiés sur la période d'analyse, soit 12% de l'ensemble des évaluations rendues par la CT. 27 correspondaient à des extensions d'indication pédiatriques et la majorité des demandes concernaient des produits d'oncologie (39%) ou d'hématologie (24%). La majorité (86%) des demandes d'inscription ont obtenu un avis favorable au remboursement, dont 68,5% de SMR important. En ce qui concerne ce niveau d'ASMR, la CT n'a pas reconnu de progrès thérapeutique (ASMR V) pour une majorité (63%) des évaluations rendues sur la période d'analyse. L'apport d'une contribution par une association de patients ne semble pas avoir d'impact ni sur le niveau de SMR, ni sur le niveau d'ASMR octroyé par la CT. En revanche, le besoin médical a une forte influence sur l'évaluation menée par la CT : après exclusion des extensions d'indications pédiatriques, l'analyse montre que plus de SMR suffisant ont été attribués lorsque le besoin était considéré non couvert, plutôt que lorsqu'il était partiellement ou très partiellement couvert (93% des avis contre 75%), et de même, ressort une plus grande proportion d'ASMR III lorsque le besoin était non couvert (36%) que lorsqu'il était partiellement couvert (10%).

Par ailleurs, l'analyse a montré que l'évaluation était meilleure lorsqu'une comparaison externe était déposée par le laboratoire : s'il n'y a eu aucune incidence sur le niveau de SMR octroyé sur la période 2020-2023, les niveaux d'ASMR étaient en moyenne de plus haut

niveau lorsqu'une comparaison externe était soumise et retenue par la CT. A noter cependant que sur les 73 avis sélectionnés pour l'analyse, la valorisation sur la base d'une comparaison indirecte n'a été explicite que deux fois : pour AYVAKYT (avapritinib) en 2022 pour justifier l'octroi d'une ASMR IV plutôt que V, et pour LIBMELDY (population autologue enrichie en cellules CD34+ qui contient des cellules souches progénitrices hématopoïétiques transduites ex vivo avec un vecteur lentiviral codant le gène de l'arylsulfatase A humaine) en 2021, pour justifier l'octroi d'une ASMR III plutôt que IV.

Enfin, l'analyse des évaluations rendues par la CT en fonction de la faisabilité d'une étude comparative directe a montré qu'en moyenne, l'évaluation était plus favorable lorsque la comparaison directe était considérée irréalisable : 88% des évaluations pour lesquelles une étude comparative directe n'était pas réalisable ont obtenu un SMR suffisant, contre 76% lorsque celle-ci était faisable, et la majorité des évaluations pour lesquelles une étude comparative directe n'était pas considérée comme réalisable ont obtenu une ASMR supérieure à V (ASMR III ou IV), alors qu'à l'inverse, la grande majorité (78%) des évaluations pour lesquelles une étude comparative aurait pu être mise en œuvre se sont vues octroyées une ASMR V.

Au total, au cours des trois dernières années, l'approche non comparative a pu être considérée comme acceptable dans les situations où l'approche non comparative est jugée historiquement acceptable (notamment dans le cas des extensions d'indication pédiatriques dans des indications préalablement évaluées chez l'adulte sur la base de données comparatives), dans certaines situations où le besoin médical était non couvert, et dans certaines situations où des comparaisons externes de bonne qualité méthodologique ont été fournies par le laboratoire.

ABSTRACT :

The latest version of the doctrine of the Transparency Commission (TC) of the Haute Autorité de Santé (HAS), adopted in February 2023, has integrated the possibility, for reimbursement applications based solely on single-arm clinical trials with an indirect comparison with appropriate methodology, to obtain a valuation of the level of Therapeutic Value (Service Médical Rendu, SMR) or the level of Improvement in Added Clinical Value (Amélioration du Service Médical Rendu, ASMR).

The aim of this thesis was to analyze HAS'assessments of applications for reimbursement based on non-comparative data, adopted over the last three years, and then to identify the circumstances under which non comparative data was considered acceptable by TC.

For this purpose, a retrospective study of all TC reviews adopted between July 1, 2020 and June 30, 2023, based mainly on the results of non-comparative clinical studies has been conducted.

Only 73 TC opinions were identified over the analysis period, representing 12% of all TC assessments. 27 were pediatric extensions of indications, and the majority of applications concerned oncology (39%) or hemato-oncology (24%) products. The majority (86%) of applications were approved for reimbursement, including 68.5% with a important SMR. With regard to the ASMR level, the CT did not recognize any therapeutic progress (ASMR V) for a majority (63%) of the assessments rendered during the analysis period. Patients' contribution had no impact on either the SMR or ASMR levels. On the contrary, medical need had a strong influence on the evaluation carried out by TC: excluding pediatric extensions of indications, the analysis showed that more sufficient SMRs were obtained when the medical need was considered not covered, rather than when it was partially or very partially covered (93% of opinions versus 75%), and similarly, a greater proportion of ASMR III were obtained when the need was not covered (36%) than when it was partially covered (10%).

Furthermore, the analysis showed better assessment when an external comparison was submitted by the firm: while there was no impact on the level of SMR granted over the period 2020-2023, ASMR levels were on average higher when an external comparison was submitted and retained by TC. It should be noted, however, that of the 73 opinions selected for analysis, added value on the basis of an indirect comparison was explicit only twice: for AYVAKYT (avapritinib) in 2022 to justify an ASMR IV rather than V, and for LIBMELDY (autologous CD34+ cell enriched population that contains haematopoietic stem and progenitor cells transduced ex vivo using a lentiviral vector encoding the human arylsulfatase A gene) in 2021, to justify an ASMR III rather than IV.

Finally, an analysis in regards with the feasibility of a direct comparative study showed that, on average, the assessment was more favorable when the direct comparison was considered unfeasible: 88% of evaluations for which a direct comparative study was considered not feasible obtained a sufficient SMR, versus 76% when it was feasible, and the majority of evaluations for which a direct comparative study was not considered feasible obtained an ASMR higher than V (ASMR III or IV), while conversely, the vast majority (78%) of evaluations for which a comparative study could have been implemented were granted an ASMR V.

Overall, over the past three years, the non-comparative approach has been considered acceptable in situations where the non-comparative approach has historically been used (for example in pediatric extensions of indication, in indications previously assessed in adults with comparative data), in some situations with unmet medical need, and in some situations where external comparisons of good methodological quality were provided by the industry.

MOTS CLÉS : Haute Autorité de Santé, étude monobras, évaluation du médicament, remboursement, comparaison indirecte, comparaison externe

SPÉCIALITÉ : Industrie