

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**Rapport d'activité | 2012**

Commission de la Transparence



Retrouvez ce rapport d'activité 2012  
sur le site de la HAS :

**[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)**

# Sommaire

<b>Introduction</b>	<b>p. 3</b>
Première partie	p. 5
<b>La Commission de la transparence : Missions, fonctionnement et doctrine de l'évaluation</b>	
<b>01 Missions, composition et fonctionnement de la Commission</b>	<b>p. 6</b>
01.1 Missions de la Commission	
01.2 Composition de la Commission	
01.3 Fonctionnement de la Commission	
<b>02 Actualités réglementaires</b>	<b>p. 9</b>
02.1 Règlement intérieur de la Commission ?	
02.2 Application de la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé	
02.3 Délais d'inscription d'un médicament après ATU	
<b>03 Doctrine d'évaluation par la Commission de la transparence</b>	<b>p. 11</b>
03.1 Qu'est-ce que la doctrine de la Commission ?	
03.2 Le cadre réglementaire	
03.3 Les principaux déterminants de l'évaluation	
03.4 Quels sont les facteurs* pouvant conduire à un SMR insuffisant ?	
03.5 Quels sont les facteurs pouvant conduire à un SMR suffisant ?	
03.6 Quelle est la place de l'intérêt de santé publique dans l'appréciation du SMR ?	
03.7 Comment l'ASMR est-elle déterminée ?	
03.8 Quelle est la contribution de la Commission de la transparence au bon usage des médicaments ?	
03.9 Comment assurer une équité de traitement entre médicaments comparables ?	
03.10 Quel est le champ de la réévaluation pour les renouvellements d'inscription ?	
03.11 Comment la Commission soutient-elle l'innovation ?	
03.12 Estimation de la population cible	
03.13 Les demandes d'études post-inscription	
03.14 Caractère indépendant, transparent et impartial des avis de la Commission	

Deuxième partie	p. 20
<b>Activités de la Commission en 2012</b>	
<b>01 Activité non programmée (guichet)</b>	p. 22
01.1 Demandes déposées par les entreprises du médicament	
01.2 Examen des demandes par la Commission de la transparence	
01.3 Avis rendus	
01.4 Auditions en période contradictoire	
01.5 Auditions avant décision de radiation du Ministre	
01.6 Demandes retirées par les entreprises	
01.7 Recours en Conseil d'Etat	
01.8 Inscriptions et les extensions d'indications	
01.9 Renouvellements d'inscription	
01.10 Délais de traitement des demandes	
<b>02 Les saisines ministérielles</b>	p. 36
<b>03 L'activité programmée</b>	p. 37
03.1 Les autosaisines	
03.2 Remboursement dérogatoire des médicaments	
03.3 Avis sur les référentiels de la CNAM-TS	
<b>04 La prise en compte de l'innovation</b>	p. 39
04.1 Les médicaments présumés innovants	
04.2 Les rendez-vous précoces	
<b>05 Focus</b>	p. 41
05.1 Les antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie de l'adulte	
05.2 Les contraceptifs oraux estroprogestatifs	
05.3 Le méthylphénidate dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité	
05.4 Les vaccins anti-HPV	
Troisième partie	p. 43
<b>Information et bon usage du médicament</b>	
<b>01 Les synthèses d'avis</b>	p. 44
<b>02 Les fiches de bon usage du médicament</b>	p. 44
<b>03 Les fiches d'information thérapeutique des médicaments d'exception</b>	p. 45
<b>Conclusion</b>	p. 46
<b>Liste des tableaux</b>	p. 50
<b>Annexes</b>	p. 51

# Introduction

---

Conformément à l'article L. 161-37 du Code de la Sécurité Sociale modifié par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, la Commission de la transparence établit chaque année un rapport d'activité qui est remis au Parlement.

La première partie du rapport rappelle les missions, le fonctionnement de la Commission et présente sa doctrine qui explicite les modalités et principes selon lesquels elle met en œuvre les critères d'évaluation des médicaments, critères définis par décret, en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie.

La deuxième partie détaille l'activité de la Commission pour l'année 2012 selon l'articulation suivante :

► **Activité non programmée (guichet)**, correspondant aux demandes d'inscription d'un médicament ou d'une extension d'indication, de renouvellement d'inscription, ... déposées par les entreprises du médicament auprès du service évaluation des médicaments (SEM).

► **Les saisines** réalisées par le ministre via les Directions du ministère : Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale.

► **Activité programmée**, comprenant les évaluations incluses dans le programme de travail de la HAS et défini annuellement, aux autosaisines de la Commission, aux possibilités offertes par la loi pour assurer le remboursement dérogatoire des médicaments utilisés en dehors du panier de biens et services remboursables et aux avis rendus sur sollicitation de l'UNCAM.

► **Les outils** disponibles pour la prise en compte de l'innovation.

► **Des focus** sur des thématiques fortes de l'année 2012.

La troisième partie détaille les efforts réalisés pour transmettre l'information pertinente **au bon usage du médicament** par le prescripteur, contenue dans les avis de la Commission et afin de l'éclairer sur le bien fondé de sa prescription.

Première partie

# **La Commission de la transparence : Missions, fonctionnement et doctrine de l'évaluation**

---

# 01 Missions, composition et fonctionnement de la Commission de la transparence

## 01.1 Missions de la Commission

Les missions et les principes régissant le fonctionnement de la Commission sont précisés par les articles R.163-2 à R.163-21 du code de la sécurité sociale (cf. annexe 1).

La Commission a pour mission de :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement de l'inscription des médicaments ainsi que sur la modification des conditions d'inscription d'un médicament sur la liste prévue au 1<sup>er</sup> alinéa de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale (art. R.163-4 du code de la sécurité sociale).  
En application de l'article R.161-77-2 du code de la sécurité sociale, le Président du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) peut décider, dans le mois suivant la réception de la demande, de confier au Collège l'examen de cette demande. L'auteur de la demande est informé sans délai de cette décision.  
Si le Collège ne se saisit pas de la demande dans ce délai, le dossier est traité par la Commission jusqu'à la fin de la procédure.
- réévaluer le Service Médical Rendu des médicaments inscrits sur les listes ou l'une des listes prévues à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et à l'article L.5123-3 du code de la santé publique, par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique ; ceci notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) majeure, susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures ou lorsque le contexte scientifique qui a fondé l'avis rendu précédemment a évolué de façon significative ou notoire (art. R.163-21 du code de la sécurité sociale).
- établir et diffuser des documents d'information sur les produits de santé. (art. L.161-37-1° et R.161-72 du code de la sécurité sociale).

*Ces documents d'information ainsi que les avis de la Commission sont publiés sur le site Internet de la Haute Autorité de Santé (<http://has-sante.fr>).*

- donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie (art. R.163-21 du code de la sécurité sociale).
- établir les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, prévues au troisième alinéa de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale.
- se prononcer sur toute question à propos de laquelle elle est saisie par le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale et le Collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci. (art. R.163-19 du code de la sécurité sociale).

## 01.2 Composition de la Commission

### ► Composition de la Commission

La Commission comprend 26 membres, dont 20 titulaires et 6 suppléants, tous compétents dans le domaine de l'évaluation des médicaments :

- des médecins de diverses spécialités cliniques y compris la médecine générale, exerçant en secteur libéral ou public ;
- des pharmaciens exerçant en secteur libéral ou public ;
- des méthodologistes, biostatisticiens, épidémiologistes, médecins de santé publique, pharmacologues.

Les membres de la Commission sont nommés par décision du Collège de la HAS pour une période de trois ans, renouvelable deux fois.

Le mandat actuel couvre la période de mars 2011 à mars 2014. La Commission est présidée par le Professeur Gilles Bouvenot, membre du Collège de la HAS, ses deux vice-présidents sont M. le Professeur Jacques Jourdan et Mme le Professeur Elisabeth Leca

La compétence des membres recouvre un large éventail de spécialités cliniques : la rhumatologie, la dermatologie, la cardiologie, l'anesthésie-réanimation, la cancérologie, l'endocrinologie, la gynécologie, la pédiatrie, la médecine générale, l'allergologie, la pharmacologie clinique, la neurologie, la santé publique, la pharmacie hospitalière et privée, les biostatistiques, ...

La Commission comprend également huit membres à voix consultative, représentant les principales administrations de santé (ANSM, DGS, DSS, DGOS), les caisses d'assurance maladie (CNAMTS, RSI, MSA) et les industries de santé (LEEM).

La Commission se réunit toutes les deux semaines, le mercredi.

### ► Bureau de la commission

Le Bureau de la Commission se compose du Président de la Commission, des Vice-présidents et du service évaluation des médicaments et de toute personne autorisée par le Président.

Il prépare avec le service évaluation des médicaments les réunions de la Commission.

Il a délégation de la Commission pour :

- décider du type de procédure d'examen des dossiers ;
- choisir les experts après avoir examiné les liens d'intérêts ;
- lors de la phase contradictoire, décider des modalités de prise en compte des observations des entreprises pharmaceutiques sur les projets d'avis et statuer sur les observations mineures, c'est-à-dire celles ne portant ni sur l'appréciation du SMR, ni sur l'ASMR ;
- déterminer si de nouvelles données scientifiques ou réglementaires, qui sont portées à la connaissance de la Commission, nécessitent un examen et un avis ;
- décider de la suspension de l'instruction d'un dossier ;
- proposer des sujets sur lesquels portent les documents d'information.

Le bureau de la Commission se réunit chaque semaine, à l'exception de 3 semaines en août afin de préparer les séances et avis de la Commission.

## ► Secrétariat de la Commission

Le secrétariat technique, réglementaire et scientifique de la Commission est assuré par le service évaluation des médicaments de la HAS. Ce service est intégré à la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP) de la HAS (Dr Jean Patrick Sales).

Le service évaluation des médicaments assure l'instruction interne des demandes et prépare la synthèse et l'analyse critique du dossier et des données disponibles en vue de la présentation en séance de la Commission. Il veille à la qualité des documents préparés pour la Commission, à la conduite et à la régularité des procédures ainsi qu'au respect des délais. Il est composé d'une quinzaine de chefs de projet, médecins ou pharmaciens, assisté d'un secrétariat. Chaque chef de projet instruit environ 90 dossiers par an.

### 01.3 Fonctionnement de la Commission

Le fonctionnement de la Commission est régi par le code de la sécurité sociale (cf. annexe 1) et par son règlement intérieur (cf. annexe 3).

Pour son fonctionnement, la Commission s'appuie sur un secrétariat scientifique, le service évaluation des médicaments de la HAS, dirigé par le Dr Anne d'Andon.

La Commission a en charge l'évaluation et l'appréciation du bien fondé de la prise en charge des médicaments.

Les avis définitifs de la Commission sont adressés à l'entreprise pharmaceutique ayant déposé sa demande aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au CEPS et à l'UNCAM.

Ils sont publiés sur le site Internet de la Haute Autorité de santé (<http://has-sante.fr>).

## 02 Actualités réglementaires

### 02.1 Règlement intérieur de la Commission

Afin de s'adapter aux évolutions nécessaires du processus d'évaluation et à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé<sup>1</sup>, le règlement intérieur de la Commission a été actualisé (cf version du 7 novembre 2012 en annexe 3).

Les modifications principales ont porté sur :

- Les modalités de vote en cas de majorité d'abstentions (§ III-5)
- Le détail du contenu des procès verbaux des séances (§ III-6.2)
- Les modalités de suspension de l'instruction en cas d'existence de nouvelles données (§ IV-2.3)
- Les modalités d'adoption des avis après audition (§ IV-3.1)
- Les principes déontologiques applicables aux membres (§ V)
- La qualification des niveaux d'ASMR (annexe 1 du règlement) en accord avec le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la HAS qui précise désormais que « l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament peut être majeure, importante, modérée, mineure ou *inexistante* ».

### 02.2 Application de la loi sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé

En date du 9 mai 2012 plusieurs décrets d'application de la loi du 29 décembre 2011 ont été publiés.

L'un concerne les recommandations temporaires d'utilisation et ses modalités seront développées dans le chapitre 03.2 sur le remboursement dérogatoire des médicaments.

Un autre de ces décrets apporte des précisions à la loi sur les déclarations publiques d'intérêt (DPI). Elle précise les personnels des organismes publics de santé, dont la HAS, qui sont soumis à ces DPI.

Le champ de la DPI elle-même est limité aux questions de santé publique ou de sécurité sanitaire, son contenu en est précisé ainsi que sa durée de publicité et de conservation.

En outre, il est précisé que les débats des commissions contribuant à une décision administrative sont enregistrés et que les procès verbaux doivent être publiés dans les meilleurs délais.

Dans un autre décret, les montants de la taxe applicable aux demandes d'inscription (de renouvellement ou de modification des conditions d'inscription) ont été redéfinis, venant modifier le décret du 26 mai 2004.

### 02.3 Délais d'inscription d'un médicament après ATU

Passée la date de fin d'effet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte ou la date de fin d'octroi des ATU nominatives, un dispositif encore expérimental autorise la

---

<sup>1</sup> Loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

fourniture, l'achat, l'utilisation et la prise en charge par les établissements de santé des médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché. Ce dispositif a été introduit par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011.

A titre expérimental, à compter du 1er avril 2012 et jusqu'au 31 décembre 2013, toute spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'ATU et qui bénéficie d'une AMM, peut être fournie, achetée, utilisée et prise en charge par les collectivités publiques, à compter de la date de fin d'effet de l'ATU dite de cohorte ou de la date de fin d'octroi des ATU dites nominatives, jusqu'à ce qu'une décision ait été prise au regard de son inscription au remboursement au titre de son AMM et au plus tard sept mois après l'octroi de cette dernière.

La circulaire n°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4/DSS/1C/2012/129 du 2 avril 2012 précise les modalités de mise en œuvre de ce dispositif et notamment les conditions dans lesquelles les spécialités concernées peuvent être vendues au public par les pharmacies à usage intérieur dûment autorisées et prises en charge, à ce titre, par l'Assurance maladie.

## **03 Doctrine d'évaluation par la Commission de la transparence**

### **03.1 Qu'est-ce que la doctrine de la Commission ?**

La doctrine de la Commission réunit l'ensemble des éléments lui permettant de se prononcer sur le bien fondé de la prise en charge des médicaments par la solidarité nationale.

La Commission est une commission d'experts, médecins et pharmaciens, cliniciens et épidémiologistes qui a pour mission principale d'évaluer les médicaments afin de remettre aux autorités de santé un avis consultatif recommandant ou non la prise en charge de médicaments par la solidarité nationale.

Pour remplir cette mission, la Commission s'appuie sur un cadre réglementaire, des données médicales, une méthodologie scientifique et un raisonnement qui constituent sa doctrine.

Depuis près de 10 ans, le niveau d'exigence pour cette évaluation s'est accru, tenant compte en particulier de l'évolution de l'environnement scientifique et médical. Celui-ci comprend désormais une pharmacopée fournie, couvrant une majorité de besoins médicaux ainsi qu'une exigence de méthodologie rigoureuse d'élaboration de la preuve scientifique qui s'applique à tous les plans de développement clinique et rendent, de ce fait, les recherches de thérapies nouvelles voire innovantes, plus complexes.

### **03.2 Le cadre réglementaire**

La réglementation française impose que les médicaments ne soient pris en charge que s'ils sont inscrits sur une liste positive<sup>2</sup> établie après avis d'une commission scientifique indépendante ; il stipule aussi que cet avis, lorsqu'il est favorable à l'inscription, contribue à la fixation du prix du médicament.

Cette séparation entre l'évaluation médicale et scientifique et la décision par les pouvoirs publics conduit à ne pas intégrer de critère financier dans l'évaluation initiale des médicaments par la Commission.

Cette intervention de la Commission ne concerne que les médicaments ayant obtenu l'AMM pour lesquels il existe une demande d'inscription par le laboratoire exploitant. Elle est conjuguée à celle de la Commission Nationale de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) lorsqu'un nouveau médicament s'intègre dans le cadre plus large d'un médicament associé à un acte ou à un dispositif médical.

Le médicament entre par la suite dans un circuit de réévaluation régulière (quinquennale pour les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale) ou exceptionnelle (par exemple à l'initiative des pouvoirs publics ou de la Commission elle-même) tout en restant assujettie au système de vigilance assuré par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM).

Le code de la sécurité sociale<sup>3</sup> régit la composition de la Commission et précise les critères sur lesquels elle doit s'appuyer pour rendre ses avis. En particulier, il définit les critères du

---

<sup>2</sup> Il y a deux listes : l'une pour les médicaments inscrits au remboursement dans les pharmacies de ville (liste sécurité sociale) et l'autre pour les médicaments pris en charge à l'hôpital (liste d'agrément aux collectivités)

<sup>3</sup> Décret 2004-1398 du 23 décembre 2004 (JO du 26/12/2004)/Articles R 163-1 à 21 du code de la sécurité sociale.

service médical rendu (SMR)<sup>4</sup> et stipule la nécessité d'évaluer l'amélioration de ce service médical rendu (ASMR) et la population cible du médicament.

Ces 3 composantes de l'avis de la Commission qui en constitueront les principales conclusions, répondent aux 5 questions posées par le décideur qui sont :

- ▶ Ce médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale, à l'hôpital ou en ville, Oui/Non
- ▶ A quel taux doit-on fixer la participation de l'assuré ?
- ▶ Quelle est sa valeur ajoutée médicale, c'est-à-dire le progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament par rapport à l'existant, dans le cadre d'une prise en charge clinique optimale du moment ?
- ▶ Quel est l'effectif de la population pour laquelle le remboursement est justifié ou le médicament représente une valeur ajoutée ?
- ▶ Quel est l'impact, voire l'intérêt de ce médicament, pour la santé publique ?

Ces conclusions sont destinées à plusieurs interlocuteurs :

- ▶ Les acteurs de la décision :
  - Le CEPS qui fixe le prix,
  - Le Directeur général de l'UNCAM qui fixe le taux de prise en charge,
  - Le ministre chargé de la santé qui décide *in fine* de la prise en charge.
- ▶ Ceux qui sont impliqués dans le bon usage du médicament :
  - Le laboratoire exploitant qui le commercialise,
  - Le professionnel de santé, en particulier le médecin qui le prescrit et le pharmacien qui le dispense,
  - Le malade, le citoyen (dans un cadre de prévention) qui le consomme.

Les missions de la Commission sont de :

- ▶ Rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement de l'inscription des médicaments,
- ▶ Réévaluer à son initiative, à tout moment, le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes,
- ▶ Etablir, pour diffusion, des documents d'information sur les produits de santé (par exemple : synthèses d'avis, fiches de bon usage des médicaments, ...),
- ▶ Donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie,
- ▶ Etablir des fiches d'information thérapeutiques annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises.

Le service médical rendu (au stade de la première inscription, il serait préférable de parler de service médical attendu) par le médicament s'apprécie au regard de 5 critères, explicitement définis par décret, et qui sont :

- ▶ 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 pour la santé publique du médicament.

Le SMR doit être apprécié pour chacune des indications cliniques autorisées du médicament. Un SMR insuffisant conduit à un avis défavorable de la Commission sur le bien fondé de la prise en charge du médicament par la solidarité nationale. Un SMR suffisant (important, modéré ou faible) constitue une recommandation à l'inscription sur l'une ou les deux listes des médicaments remboursables et pour le taux de ce remboursement (65, 30, 15%).

---

<sup>4</sup> Article R 163-3 du code de la sécurité sociale.

L'avis de la Commission doit aussi comporter une appréciation de l'amélioration du service médical rendu, par comparaison aux autres méthodes thérapeutiques disponibles.

### 03.3 Les principaux déterminants de l'évaluation

Les principaux déterminants de l'évaluation sont :

- ▶ Le malade et sa maladie,
- ▶ Les preuves apportées,
- ▶ La quantité d'effet et son intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soins.

#### 03.3.1 Le malade et sa maladie

La gravité de la maladie, du symptôme ou de la maladie identifiée par l'acte diagnostique (pour les médicaments indiqués dans un acte diagnostique) doit être appréciée, ce qui nécessite tout d'abord de connaître la maladie, ses différentes formes cliniques, sa gradation en stades de sévérité, son pronostic (évolution spontanée et avec la meilleure prise en charge thérapeutique).

Ces données sont issues de la littérature scientifique disponible, incluant les recommandations de bonne pratique applicables ou des descriptifs encyclopédiques, ainsi que des avis d'experts.

Le malade est en permanence dans l'esprit de l'évaluateur en tant que personne susceptible de recevoir le médicament, de bénéficier de son efficacité mais aussi d'en subir ses conséquences potentiellement négatives, qu'il s'agisse d'effets indésirables ou de contraintes parfois lourdes imposées par l'administration du médicament (ex. geste invasif).

La gravité de la maladie s'apprécie :

- ▶ dans toute la population des malades touchés par la maladie ou par sous-groupes ayant des caractéristiques particulières (degré de sévérité différente, marqueur de réponse spécifique, vulnérabilité liée à l'âge, à une insuffisance rénale, à une insuffisance hépatique, ...)
- ▶ et selon :
  - la gravité de ses symptômes,
  - la gravité des éventuelles séquelles, y compris un handicap physique ou cognitif,
  - sa progression, spontanée ou sous traitement usuel, en termes de mortalité ou de morbidité.

#### 03.3.2 Les preuves apportées

Toutes les allégations relatives au médicament évalué doivent être scientifiquement démontrées. Les données remises par l'entreprise exploitant le médicament sont analysées selon les critères de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence-Based Medicine*). Cette instruction, réalisée par le service évaluation des médicaments, aboutit à un projet d'avis soumis à la Commission. Cette dernière doit en outre déterminer la fiabilité et la transposabilité des résultats soumis dans le système de soins français.

Les exigences de la Commission prennent en compte le contexte inhérent à la maladie et s'adaptent à ce contexte (maladie rare, par exemple). Ainsi, selon le contexte, les résultats d'une méta-analyse d'essais cliniques de bonne qualité méthodologique, d'un essai clinique ou une étude observationnelle conçus et réalisés selon les exigences méthodologiques actuelles, seront d'un niveau de preuve supérieur à une étude de cas et à un simple avis d'expert.

En cas d'études de non infériorité d'un nouveau médicament par rapport au médicament de référence déjà disponible sur le marché, la Commission est très attentive à la méthodologie des études cliniques soumises et en particulier au choix du seuil de non infériorité choisi.

### **03.3.3 La quantité d'effet et son intégration dans la stratégie thérapeutique et dans le système de soins**

La notion de quantité d'effet, élément essentiel de l'appréciation des performances d'un médicament par la Commission, ne remet jamais en cause un rapport bénéfice/risque favorable apprécié par les autorités d'enregistrement, seules légitimes en ce domaine. Elle représente la quantité d'efficacité absolue, exprimée préférentiellement en réduction du risque absolu (RRA) d'un critère de morbidité ou de mortalité (critère fiable ayant un sens fort pour le patient), observée et prouvée, résultant des études réalisées avec le médicament. Cette quantité d'effet ne saurait s'abstraire de la notion de pertinence clinique de l'effet observé.

Celle-ci s'apprécie au regard du critère de jugement choisi. Un critère intermédiaire, telle une variable biologique, a moins d'intérêt pour le patient qu'une modification de son handicap ou la réduction de son risque de voir survenir une complication de sa maladie, y compris une issue fatale.

L'ensemble des résultats doit enfin s'intégrer à la maladie, aux modalités de sa prise en charge actuelle (le besoin thérapeutique est-il couvert ?) et à l'organisation du système de soins.

## **03.4 Quels sont les facteurs\* pouvant conduire à un SMR insuffisant ?**

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont :

- ▶ Un niveau d'efficacité très minime, sans pertinence clinique, au regard d'effets indésirables notables, malgré une balance bénéfice risque favorable,
- ▶ Un niveau d'efficacité dont la démonstration manque de fiabilité,
- ▶ Une efficacité démontrée dans une population autre que celle qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché ou démontrée dans une population dont la transposabilité à la population effectivement rencontrée n'est pas certaine,
- ▶ Une absence de place dans la stratégie thérapeutique des affections visées par ses indications,
- ▶ Une indication correspondant à une pathologie, un symptôme à traiter, bénins ou spontanément curables,
- ▶ L'existence d'alternatives thérapeutiques (médicamenteuses ou non) 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,
- ▶ Des associations fixes de plusieurs principes actifs pour lesquelles l'intérêt de l'association n'a pas été prouvé.

*\*un seul peut suffire par lui-même*

### 03.5 Quels sont les facteurs pouvant conduire à un SMR suffisant ?

Les facteurs\* pouvant conduire à un SMR suffisant sont :

- ▶ Une démonstration méthodologiquement fiable d'une efficacité dont la quantité d'effet (exprimée en réduction du risque absolu) est notable pour le patient, venant modifier le pronostic, l'évolution spontanée de la maladie, du symptôme ou, lorsqu'il s'agit d'un médicament intégré à une activité diagnostique, ayant des performances diagnostiques notables,
- ▶ Une démonstration d'efficacité réalisée sur un critère clinique de morbi-mortalité (exceptionnellement sur un critère intermédiaire). En cas de traitement d'une maladie mortelle à court ou moyen terme, la Commission privilégie la survie globale comme critère de jugement. L'amélioration observée sous traitement par rapport à l'évolution habituelle avec les traitements disponibles est appréciée au regard de la gravité du pronostic de la maladie et de la qualité de vie du patient.
- ▶ Des résultats transposables aux conditions réelles d'utilisation du médicament en termes de population ou de sous population, de critère de jugement, de modalités de prise en charge du malade,
- ▶ Une place reconnue du médicament dans la stratégie thérapeutique au regard de la maladie concernée (exemples : un médicament préventif d'une maladie grave ou un médicament de énième intention mais sans alternative à ce stade de prise en charge),
- ▶ Une maladie grave, mais la seule gravité de la maladie ne permet pas de justifier d'un SMR suffisant, les performances du médicament constituant l'élément essentiel de l'appréciation.
- ▶ Un contexte de prise en charge où les alternatives sont peu nombreuses ou même absentes et/ou le besoin thérapeutique est donc non ou insuffisamment couvert.
- ▶ Un médicament sans démonstration de supériorité par rapport à l'existant mais dont la tolérance est supposée meilleure ou dont le mécanisme d'action, différent, laisse présager une efficacité chez les patients non répondeurs ou intolérants aux traitements disponibles.

*\*un seul n'est pas suffisant par lui-même*

### 03.6 Quelle est la place de l'intérêt de santé publique dans l'appréciation du SMR ?

L'intérêt de santé publique (au stade de la première inscription il s'agit d'un ISP attendu, compte tenu de la modicité des données disponibles) apprécie trois dimensions de la place du médicament dans le système de soins national : le besoin de santé publique, l'impact du médicament sur la santé de la population et ainsi que son impact sur l'organisation du système de soins. Cet impact est associé au fardeau de la maladie (sa sévérité liée à la population cible) et à la transposabilité des résultats des essais à la population concernée dans le système de soins français.

Seuls un petit nombre de médicaments se voient reconnaître un ISP, lorsqu'ils sont destinés à une population cible numériquement importante ou à un besoin de santé publique identifié et dont les avantages en termes d'impact sur la morbidité ou sur la mortalité ou de modification de l'organisation des soins, vont induire une modification de la santé de la population ou de cette organisation. L'appréciation de l'ISP se fait sur des données d'efficacité en pratique réelle, sur des critères directs tels la mortalité, la morbidité, le handicap évité, la qualité de vie et l'observance, notamment à long terme dans le cadre de maladie chronique. Pour ces médicaments, c'est à l'occasion d'une réévaluation que l'appréciation de l'ISP, mieux documenté que lors de la première inscription, prend toute sa valeur.

### 03.7 Comment l'ASMR est-elle déterminée ?

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique pour un médicament à usage diagnostique) apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes ; elle mesure la valeur ajoutée médicale du nouveau médicament et le progrès qu'il apporte dans le contexte thérapeutique du moment. Cette appréciation constitue un instantané dans un environnement évolutif.

Apprécier l'ASMR présuppose qu'un comparateur « pertinent » a été identifié. Ce comparateur peut être un médicament, un dispositif, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe à la même étape de la stratégie thérapeutique que le nouveau produit.

Le calendrier des développements des médicaments est pris en compte. Si deux médicaments ont été développés dans des temps simultanés (dans les 3 ans environ) ou en chevauchement, l'absence de comparaison directe est acceptée.

Les résultats d'une comparaison directe avec le (ou les) comparateur(s) prennent en considération le caractère clinique du critère et sa pertinence pour le malade, la quantité d'effet et la qualité de la démonstration. En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte, réalisée sur des bases méthodologiques définies par la HAS<sup>5</sup> peut être prise en compte. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ce standard sont exclues de l'évaluation.

La non infériorité démontre l'absence de progrès ; il n'y a pas d'ASMR (niveau V). En cas de supériorité démontrée, l'importance de la différence permet de quantifier l'ASMR en 4 niveaux : mineur (IV), modéré (III), important (II), majeur (I). Le progrès thérapeutique majeur s'entend pour des médicaments qui ont démontré une très notable efficacité sur la mortalité dans la prise en charge d'une maladie grave. L'ASMR mineure, modérée, importante vient qualifier le surcroît d'intérêt clinique en termes d'efficacité ou de tolérance, selon son intensité. Des modalités nouvelles d'administration, de galénique,... peuvent être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en est démontrée. Il est à noter qu'à la date de la soumission des dossiers de demande d'inscription, 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 l'intérêt du malade qui prime dans l'esprit de la Commission.

Le libellé de l'ASMR précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier de ce progrès et ce sur quoi porte ce progrès : efficacité, tolérance, commodité d'emploi, population dont les caractéristiques sont précisées.

### 03.8 Quelle est la contribution de la Commission de la transparence au bon usage des médicaments ?

Par ses avis, synthèses d'avis et fiches de bon usage, la Commission éclaire le prescripteur sur le bon usage du médicament et :

- ▶ précise la place du médicament dans la stratégie thérapeutique dans le cadre d'une hiérarchisation et d'une mise en perspective avec les autres moyens déjà disponible,
- ▶ effectue toute recommandation permettant sa bonne utilisation,
- ▶ alerte, le cas échéant, sur les risques de mésusage et lors des réévaluations, à partir des données d'utilisation, sur le mésusage constaté,
- ▶ précise la nécessité de restreindre la prescription à certaines catégories de prescripteurs,
- ▶ apprécie si le conditionnement est adapté à une bonne utilisation du médicament,

---

<sup>5</sup> Comparaisons indirectes – Méthodes et validité. HAS, Novembre 2010

- précise si le périmètre de prise en charge doit être restreint par rapport au champ de l'AMM,
- peut proposer pour le médicament le statut de médicament d'exception,
- demande à ce que des études soient réalisées afin de suivre le bon usage des médicaments en conditions réelles d'utilisation.

### **03.9 Comment assurer une équité de traitement entre médicaments comparables ?**

L'équité dans l'appréciation de médicaments comparables s'appuie sur l'identification des médicaments de la même classe pharmacothérapeutique ou à même visée thérapeutique et la prise en compte des conclusions de leur évaluation antérieure par la Commission. Cependant le monde du médicament et des alternatives thérapeutiques évoluant en permanence, la prise en compte des conclusions antérieures de la Commission pour des médicaments similaires peut ne pas être toujours pertinente et donc retenue. Dans le cas où l'innovation vient modifier la stratégie thérapeutique, la Commission peut décider de réévaluer l'ensemble des médicaments de la même classe ou ayant la même indication.

### **03.10 Quel est le champ de la réévaluation pour les renouvellements d'inscription ?**

Les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale doivent être réévalués tous les 5 ans. Il ne s'agit pas d'une reconduction systématique. Cette réévaluation porte essentiellement sur le service médical rendu par le médicament, sur la base des données obtenues depuis la précédente évaluation par la Commission, mais peut aussi porter sur l'ASMR. Les données des études post-inscription, d'utilisation, de bon usage ou de mésusage sont naturellement prises en considération pour cette réévaluation.

Selon les conclusions de cette réévaluation, une nouvelle proposition de maintien ou non sur la liste des médicaments remboursables est faite.

C'est ainsi que le niveau de SMR peut être remis en cause, suite à l'obsolescence de certains produits face à l'arrivée de nouveaux médicaments constituant un progrès et venant donc modifier les stratégies thérapeutiques. Ne pas tenir compte de ces modifications de la stratégie thérapeutique pourrait induire une perte de chance pour le patient.

Lors d'un renouvellement d'inscription, la Commission peut être amenée à réévaluer l'ASMR. Avec un délai suffisant pour apprécier une tolérance meilleure qu'attendue, à moyen ou long terme, cette ASMR peut être évaluée à la hausse. Après l'introduction d'un nouveau médicament d'un intérêt thérapeutique supérieur ou l'absence de confirmation de propriétés particulières cette ASMR peut être réévaluée à la baisse.

Il est à noter que les médicaments inscrits sur la liste des médicaments agréés aux seules collectivités n'entrent pas dans ces réévaluations quinquennales mais peuvent faire l'objet d'une réévaluation de médicaments de la même classe pharmacothérapeutique ou ayant la même indication.

### **03.11 Comment la Commission soutient-elle l'innovation ?**

La reconnaissance d'un progrès (majeur, important, modéré) est une reconnaissance en soi de l'innovation. A l'issue de l'évaluation réalisée, le CEPS, sur la base de l'avis de la Commission, fixe par convention le prix du médicament. Toute ASMR de niveau I à III autorise un dépôt de prix européen.

En cas de médicament présumé innovant tel que défini par le règlement intérieur de la Commission, l'instruction et l'évaluation sont accélérées par un dépôt de dossier auprès du service évaluation des médicaments avant l'octroi de l'AMM et le démarrage d'une instruction anticipée. Le bureau de la Commission se prononce sur le caractère présumé innovant ou non d'un médicament, selon que le médicament remplit ou non les critères prédéfinis qui sont :

- ▶ Une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie,
- ▶ Susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles,
- ▶ Et qui répond à un besoin non ou insuffisamment couvert.

### 03.12 Estimation de la population cible

Une des missions de la Commission consiste à estimer la population cible du médicament susceptible de prise en charge. Cette détermination permet de prévoir les volumes de prescription justifiés. A noter que, dans certains cas, la Commission peut délimiter un périmètre de remboursement plus restreint que celui de l'indication de l'AMM.

Une autre population cible pouvant être déterminée par la Commission est celle de l'ASMR, c'est-à-dire celle des patients les plus susceptibles de bénéficier du produit.

La détermination de la population cible est fondée sur :

- ▶ Les données épidémiologiques (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,...) disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants,
- ▶ Un raisonnement conduisant, par étape, à la population justiciable d'un traitement, en termes de remboursement ou de progrès thérapeutique (ASMR).

### 03.13 Les demandes d'études post-inscription

Au moment où elle rend son avis, la Commission identifie parfois une incertitude sur les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population. La Commission peut alors demander le recueil de données complémentaires par la réalisation d'une étude post-inscription. Celle-ci vise à collecter des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente, tant sur les aspects cliniques que sur les aspects collectifs.

Ces études ont souvent pour objectif de documenter, dans le cadre des réévaluations quinquennales ou plus précocement si besoin, en situation réelle d'utilisation, tout ou partie des éléments suivants : conditions de mises sous traitement, populations réellement traitées, durées de traitement, observance, bénéfices des traitements, impact du traitement sur les stratégies thérapeutiques, sur l'organisation des soins, ....

Ces demandes d'études sont mentionnées dans les avis de la CT et reprises dans la convention signée entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et l'industriel. Les conditions de réalisation de ces études sont prévues dans les accords cadre signés par le CEPS avec les Entreprises du médicament (LEEM) et un comité de suivi CEPS/HAS vient maintenant établir une coordination dans leur suivi.

Les méthodes à utiliser pour mettre en œuvre ces études sont détaillées dans « Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes), Principes et méthodes HAS, Novembre 2011<sup>6</sup>

<sup>6</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes\\_post\\_inscription\\_technologies\\_sante.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf)

### 03.14 Caractère indépendant, transparent et impartial des avis de la Commission

Comme toutes les instances de la HAS, la Commission de la transparence se doit d'assurer le caractère indépendant, transparent et impartial de ses avis.

Elle se compose ainsi de praticiens dont les liens d'intérêts avec les entreprises du médicament sont peu nombreux. Le principe appliqué est que les membres ayant des liens avec le laboratoire exploitant le médicament évalué ou avec ceux exploitants ses concurrents ne participent ni aux débats ni aux votes. Le principe retenu est celui de : « zéro lien » avec le sujet traité.

*Les membres de la Commission et toute personne lui apportant son concours sont tenus de se conformer aux dispositions de la charte et du guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits de la HAS ([http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_522970/deontologie-et-independance](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522970/deontologie-et-independance)).*

Les mêmes règles s'appliquent aux experts apportant leur concours à la Commission, sauf dans le cas exceptionnel des maladies ou indications rares ; les responsables de centres de références, seuls à même de bien connaître ces maladies et leurs traitements, sont alors sollicités.

L'instruction des dossiers par un service de la HAS sans lien avec les entreprises du médicament assure l'exposé des données disponibles sans biais de lecture.

Les avis et leur synthèse, les points principaux des débats de la Commission sont publiés systématiquement sur le site de la HAS assurant la transparence de cette évaluation et de ses conclusions.

Deuxième partie

## **Activités de la Commission en 2012**

En 2012, l'activité de la Commission s'est répartie entre :

**1) une activité non programmée, qui a constitué la majorité de ses avis** et correspond aux demandes soumises à la Commission par les entreprises du médicament, sans que le calendrier en soit prévisible, pour solliciter une inscription, un renouvellement d'inscription, une réévaluation, une prise de connaissance des modifications des conditions d'inscription voire une radiation de leurs spécialités.

**2) une réponse aux saisines des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale** qui ont concerné en 2012 diverses spécialités pharmaceutiques.

**3) une activité programmée correspondant aux autosaisines de la Commission et aux évaluations prévues dans le cadre du programme de travail de la HAS**, répondant ainsi à sa mission de gestion dynamique du panier de biens et de services remboursables eu égard à l'évolution du contexte scientifique et médical, aux nouveautés, innovations substantielles survenues ou informations venant modifier la prise en charge des malades.

Par ailleurs, **la Commission a assumé sa mission d'élaboration de documents d'information sur le bon usage des médicaments**. Ces informations, accessibles à tous par le site internet de la HAS, sont essentiellement destinées aux professionnels de santé, afin de leur permettre de prendre connaissance de manière synthétique, rapide et en temps réel, des principales conclusions de la Commission. Ces conclusions, délivrées sous la forme de synthèses d'avis et de fiches bon usage du médicament, visent à éclairer le professionnel de santé sur l'opportunité de prescrire ou non un médicament à son malade.

# 01 Activité non programmée (guichet)

## 01.1 Demandes déposées par les entreprises du médicament

*Les demandes déposées entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2012 sont toutes enregistrées mais peuvent avoir fait l'objet d'un examen par la Commission après le 31 décembre 2012. Dans ce cas, l'avis produit ne sera présenté que dans le compte rendu d'activité de 2013.*

Les entreprises du médicament qui souhaitent voir les médicaments qu'ils exploitent inscrits, maintenus ou radiés sur la liste des médicaments remboursables ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités doivent soumettre leur demande à la Commission en déposant au service évaluation des médicaments de la Haute Autorité de Santé un dossier qui inclut la demande et sa justification scientifique.

Le service évaluation des médicaments s'assure de la recevabilité administrative, réglementaire et scientifique du dossier en vérifiant que toutes les données nécessaires à l'évaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible sont bien présentes.

Comme le précise le code de la sécurité sociale (Art R.163-9), si les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise qui exploite le médicament sont insuffisants, la Commission peut notifier au demandeur les renseignements complémentaires qui sont exigés et suspendre les délais d'instruction jusqu'à réception des informations demandées.

La Commission se prononce principalement sur les demandes :

- d'inscription,
- de renouvellement de l'inscription,
- de modification des conditions d'inscription (notamment inscription dans une extension d'indication),
- de radiation des spécialités.

Elle peut également être saisie par le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale et le Collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci.

Enfin la Commission peut, de sa propre initiative, décider de réévaluer des médicaments déjà inscrits, notamment si des innovations sont venues modifier les stratégies de prise en charge d'une maladie, d'un symptôme ou d'une stratégie diagnostique ou préventive.

Pour chaque dossier déposé, le chef du Service évaluation des médicaments désigne un chef de projet (médecin ou pharmacien), membre des services de la HAS. Celui-ci rassemble l'ensemble des données disponibles nécessaires pour préparer l'avis de la Commission, en particulier les données bibliographiques, en complément de celles présentées dans le dossier déposé par le demandeur. Il en effectue la synthèse et l'analyse scientifique.

Le service évaluation des médicaments a enregistré 728 demandes en 2012 versus 1274 en 2011, déclinées ci-dessous selon les types de demandes :

**Tableau 1** : Répartition entre les différents types de demandes déposées en 2012

Demandes déposées	Nombre de dossiers en 2012	Pour rappel 2011
Première inscription	202	251
Inscription dans une extension d'indication	37	27
Renouvellement d'inscription	266	434
Modification des conditions d'inscription	70	66
Radiation	62	154
Modification administrative	31	23
Saisine	15	269*
Nouvel Examen suite au dépôt de nouvelles données	3	1
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR	41	49
Autre demande	1	0
<b>TOTAL</b>	<b>728</b>	<b>1274</b>

\*dont 76 SMR insuffisants et 184 SMR faibles

L'écart important du nombre de demandes enregistrées en 2011 versus 2012 est lié en partie à la diminution du nombre de dossiers de renouvellement d'inscription déposés en 2012 (environ 200 dossiers) et surtout au fait qu'en 2011 deux saisines ministérielles ont généré la création d'un grand nombre de dossiers (plus de 250).

## 01.2 Examen des demandes par la Commission de la transparence

*Ce chapitre reflète l'activité effective de la Commission en 2012, puisqu'il porte sur des demandes examinées par la Commission en 2012. Ces demandes peuvent avoir été enregistrées avant 2012 ou leur instruction peut avoir été achevée après le 31 décembre 2012.*

La Commission se réunit un mercredi sur deux, toute la journée, dans les locaux de la Haute Autorité de Santé.

L'usage est de commencer la séance par des points d'information générale et d'actualité puis de procéder :

- à l'adoption des projets d'avis des médicaments examinés à la séance précédente,
- à l'approbation du compte rendu de la séance précédente,
- à l'examen des demandes prévues à l'ordre du jour.

**La Commission s'est réunie à 22 reprises au cours de l'année 2012, elle a examiné 851 demandes.**

**Tableau 2 :** Répartition entre les différents types de demandes examinées en 2012

Demands examinées	Nombre de dossiers
Première inscription	209
Inscription dans une extension d'indication	35
Renouvellement d'inscription	347
Modification des conditions d'inscription	68
Radiation	65
Modification administrative	25
Nouvel Examen suite au dépôt de nouvelles données	1
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR	40
Saisine	61
<b>TOTAL</b>	<b>851</b>

**Tableau 3 :** Nombre de dossiers examinés par séance depuis 2005

Année	Total	Nb/séance
2005 (24 séances)	692	29
2006 (24 séances)	1 134	47
2007 (22 séances)	946	43
2008 (21 séances)	663	32
2009 (22 séances)	651	30
2010 (21 séances)	820	39
2011 (24 séances)	1078	45
2012 (22 séances)	<b>851</b>	<b>39</b>

Au 31 décembre 2012, 437 demandes étaient en cours d'instruction, versus 678 en 2011, soit une nette diminution des dossiers en stock d'environ 35%. En effet, le nombre de demandes traitées, en particulier celles de renouvellements d'inscription, a été supérieur à celui des dossiers déposés.

Lorsque le dossier nécessite une expertise particulière : maladie rare, maladie ou évolution naturelle de la maladie mal décrites, place d'un produit dans la stratégie thérapeutique, question de méthodologie, identification difficile des comparateurs, population cible pour laquelle les données épidémiologiques ne sont pas disponibles, la Commission fait appel à une expertise extérieure.

Les experts sollicités, après avoir décliné leurs éventuels liens d'intérêt, font état de leur analyse et répondent aux questions de la Commission. S'ils ne peuvent être présents, leur rapport est lu par les chefs de projet du service évaluation des médicaments. Cependant, ils n'assistent ni au débats, ni aux votes de la Commission.

**Au cours de l'année 2012, 94 expertises ont été sollicitées et 47 présentées en séance par l'expert.**

### 01.3 Avis rendus

Après avoir entendu la présentation du dossier faite par les chefs de projet du service évaluation des médicaments et les rapports des experts, la Commission débat puis vote afin de qualifier le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médicale rendu (ASMR) du médicament examiné.

#### ► Identification des données manquantes et analyse des études post-inscription

La Commission, en s'appuyant sur le groupe de travail Intérêt de santé publique et études post-inscription (ISPEP), identifie les données manquantes et les moyens nécessaires à mettre en œuvre pour les obtenir dans l'objectif de la réévaluation à venir, conditionnant le maintien sur les listes des médicaments remboursé ou pris en charge.

Ces demandes et l'instruction des données obtenues sont réalisées par l'Unité méthodologique des études post-inscription (UMEPI).

En 2012, la Commission a demandé la réalisation de 20 études. Ces demandes de données complémentaires portent sur le médicament dans les conditions courantes de son utilisation. Elles visent à décrire les conditions de sa prescription, son impact sur la morbidité, la mortalité, le système de soins, son observance et sa tolérance. Pour certains produits, des données supplémentaires sur son efficacité ont été demandées, essentiellement à plus long terme que dans les essais cliniques disponibles au moment de l'évaluation.

#### ► Elaboration des avis de la Commission

A partir des données obtenues, de la teneur des débats et des conclusions provisoires de la Commission, les chefs de projet du service évaluation des médicaments rédigent un projet d'avis qui est revu pour adoption lors de la réunion suivante de la Commission. Ce projet d'avis est envoyé à l'entreprise pharmaceutique et commence alors la phase contradictoire pendant laquelle l'entreprise pharmaceutique peut faire des observations écrites et demander à être entendue par la Commission. Dans ce dernier cas, le service évaluation des médicaments fixe une date selon les modalités définies dans le règlement intérieur de la Commission. A l'issue de la phase contradictoire, après audition s'il y a lieu, l'avis est définitif et adressé au CEPS, à l'UNCAM, à la DGS, à la DSS, à l'entreprise pharmaceutique. Il est publié sur le site internet de la HAS.

## ► Avis rendus

*Ce chapitre présente les avis rendus par la Commission en 2012. Les données présentées peuvent correspondre à des demandes déposées avant 2012 ou dont l'instruction a débuté avant le 1er janvier 2012. Les avis dont l'adoption ou la phase contradictoire était en cours au 31 décembre 2012 n'ont pas été comptabilisés dans ce bilan.*

**En 2012, la Commission de la transparence a rendu 870 avis.**

**Tableau 4** : Avis rendus en 2012 selon les différents types de demandes

Avis selon les demandes de :	Nombre de dossiers	Rappel 2011
Première inscription	216	219
Inscription dans une extension d'indication	32	22
Renouvellement d'inscription	342	336
Modification des conditions d'inscription	67	32
Modification administrative	25	159
Radiation	69	
Nouvel Examen suite au dépôt de nouvelles données	1	3
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR	42	49
Saisines	75	172
Dont saisines SMR faibles et insuffisants	58	164
Autre demande	1	
<b>TOTAL</b>	<b>870</b>	<b>992</b>

## 01.4 Auditions en période contradictoire

*Ce chapitre porte sur les phases contradictoires des avis transmis aux Ministres en 2012. L'audition ou l'examen des observations écrites de l'entreprise pharmaceutique peut avoir eu lieu en 2011.*

Lors de l'audition qu'elle a sollicitée dans le cadre de la phase contradictoire, l'entreprise pharmaceutique dispose de 15 minutes pour exposer ses arguments portant sur ces principaux points de désaccord avec l'appréciation de la Commission. Ces points portent le plus souvent sur les niveaux et libellés de SMR et d'ASMR ou sur la taille de la population cible. L'entreprise pharmaceutique peut se faire accompagner d'experts de son choix, à bien différencier des experts choisis par la Commission. Elle a aussi, au préalable, transmis au service évaluation des médicaments toutes les observations écrites qu'elle souhaitait faire.

A l'issue de l'audition, la Commission délibère à nouveau, tenant compte, le cas échéant, des arguments et éclairages présentés par l'entreprise pharmaceutique puis vote. Son avis définitif est alors communiqué à l'entreprise pharmaceutique qui dispose encore de 8 jours calendaires pour signaler exclusivement les éventuelles erreurs matérielles.

En 2012, les entreprises ont sollicité une audition pour 40 avis. Parmi ces 40 avis 7 ont concerné la réévaluation des hormones de croissance chez l'enfant non déficitaire et 7 la réévaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>ème</sup> génération.

**Tableau 5** : Motif d'examen par la Commission pour les avis ayant fait l'objet d'une audition

Demande	Nombre de dossiers
Première inscription	20*
Inscription dans une extension d'indication	4*
Renouvellement d'inscription	2
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR à l'initiative de la Commission/HAS ou des laboratoires ou suite à une saisine	15

\* Une audition a été sollicitée pour un avis qui répondait à deux demandes : première inscription pour une présentation pharmaceutique de la spécialité concernée et extension d'indication pour une autre présentation, soit 41 dossiers pour 40 avis.

### ► Détail des modifications de SMR ou d'ASMR apportées :

Parmi les 40 auditions sollicitées en 2012, 36 ont concerné le SMR ou l'ASMR. Les conclusions relatives au SMR ou à l'ASMR ont été maintenues dans 19 cas et modifiées dans 17 cas pour au moins une indication.

**Tableau 6** : Modifications de SMR ou d'ASMR apportées suite à une audition\*

Critère	Modification
SMR	SMR modéré → SMR important (pour 1 avis)
	SMR faible → SMR modéré (pour 2 avis)
	SMR insuffisant → SMR faible (pour 1 avis dans une sous-population et pour 2 avis dans une seule indication)
	SMR insuffisant → SMR modéré (pour 1 avis dans une sous-population et pour 1 avis dans une seule indication)
ASMR	SMR insuffisant → SMR important (pour 1 avis <sup>(1)</sup> dans une sous-population et pour 1 avis <sup>(2)</sup> dans 2 indications)
	ASMR V → ASMR IV (pour 2 avis)
	ASMR IV → ASMR III (pour 2 avis)

\* Les 7 avis relatifs à la réévaluation des hormones de croissance, pour lesquels les conclusions de la Commission sont communes, sont ici comptabilisés comme 1 seul avis.

<sup>(1)</sup> Pour ce médicament, l'audition a permis de mieux définir et identifier le périmètre d'intérêt thérapeutique de ce produit tant dans son indication que dans sa place dans la stratégie thérapeutique.

<sup>(2)</sup> Pour ce médicament, l'audition a permis la levée des réserves de la Commission concernant la tolérance

De plus, pour 10 avis, les observations écrites ont été examinées en séance plénière de la Commission. En effet, lorsque des observations écrites des laboratoires portent sur le SMR, l'ASMR ou la population cible, le bureau de la Commission n'a pas délégué d'action et c'est à la Commission en session plénière de statuer.

**Parmi les 40 auditions sollicitées en 2012, 36 ont concerné le SMR ou l'ASMR. Les conclusions relatives au SMR ou à l'ASMR ont été maintenues dans 19 cas et modifiées dans 18 cas.**

**Pour les 4 autres auditions, les entreprises pharmaceutiques contestaient les conclusions de la Commission portant sur la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (2 cas), l'ISP (1 cas) ou la population cible (1 cas).**

## 01.5 Auditions avant décision de radiation du Ministre

Après que l'avis définitif a été transmis au Ministre en charge de la santé et de la sécurité sociale et que l'UNCAM en a été informée, l'article R.163-13 du Code de la Sécurité Sociale dispose que :

« I.-Le ministre chargé de la sécurité sociale et le ministre chargé de la santé informent l'entreprise pharmaceutique qui exploite le médicament de leur intention de radier un médicament des listes prévues au premier alinéa de [l'article L. 162-17](#) du présent code et à [l'article L. 5123-2](#) du code de la santé publique. L'Union nationale des caisses d'assurance maladie est également informée de cette intention.

Le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie informe l'entreprise pharmaceutique qui exploite un médicament inscrit sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 de son intention de modifier le taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition de ce médicament lorsque cette modification résulte d'un changement dans l'appréciation du niveau de service médical rendu par le produit. Le ministre chargé de la sécurité sociale, le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé sont également informés de cette intention.

**Dans les deux cas, l'entreprise pharmaceutique qui exploite le médicament peut présenter des observations écrites ou demander à être entendue par la Commission prévue à [l'article R. 163-15](#), dans le mois suivant réception de cette information. »**

En 2012, ce droit a été exercé par deux entreprises. Dans ces deux cas, la demande d'audition s'est exercée contre l'intention du Ministre de radier. Suite à ces deux auditions, la Commission a maintenu ses conclusions initiales.

## 01.6 Demandes retirées par les entreprises

L'entreprise pharmaceutique peut demander à tout moment le retrait de sa demande. Depuis septembre 2011, date de la dernière modification du règlement intérieur de la Commission, si la demande intervient après l'examen et avant que l'avis ne soit réputé définitif, le Président de la Commission prend acte de cette demande et le projet d'avis est annexé au compte-rendu. Les données qui sont de l'ordre du secret industriel et commercial sont cependant masquées.

En 2012 :

- ▶ 7 demandes de retrait après examen par la Commission ont été formulées par les entreprises.
- ▶ Ces retraits ont concerné 5 demandes de première inscription et 2 demandes d'inscription dans une extension d'indication.
- ▶ Dans tous les cas, la Commission a estimé que le Service Médical Rendu par le médicament était insuffisant.
- ▶ Tous ces retraits ont eu lieu après l'adoption de l'avis, au cours de la phase contradictoire, mais avant que l'avis ait été définitif.

## 01.7 Recours en Conseil d'Etat

Au cours de l'année 2012, sept nouveaux recours ont été introduits devant le Conseil d'Etat à l'encontre de décisions administratives prises sur la base d'avis de la Commission de la transparence. Sur ces sept recours ou ceux engagés avant 2012, aucun n'a fait l'objet d'un jugement au fond pendant l'année 2012.

## 01.8 Inscriptions et extensions d'indications

*Ce chapitre porte exclusivement sur les avis définitifs, c'est-à-dire envoyés aux décideurs en 2012.*

### 01.8.1 Premières inscriptions

Parmi les 870 avis rendus en 2012, 216 (25%) ont concerné des demandes de première inscription d'un médicament.

Lorsque le médicament a un SMR suffisant (important, modéré ou faible) il peut être inscrit sur les listes des médicaments remboursables (en pharmacie de ville) ou pris en charge à l'hôpital.

En outre, comme le SMR est apprécié indication par indication, si un médicament a plusieurs indications, il peut avoir des SMR de niveaux différents. Le nombre de SMR attribué chaque année est donc supérieur au nombre d'avis rendus. En 2012, 24 avis ont comporté plusieurs niveaux de SMR.

Lorsque le SMR d'un médicament est déclaré insuffisant dans toutes ses indications, ceci signifie qu'il est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale. Dans ce cas, la Commission donne un avis défavorable à son inscription. Sur les 216 demandes d'inscription ayant fait l'objet d'un avis définitif, la Commission s'est prononcée pour un SMR insuffisant dans toutes les indications de 12 médicaments auxquels s'ajoutent 5 projets d'avis ayant fait l'objet d'un retrait par la firme.

**Ainsi, en 2012, 17 médicaments (7,7%) se sont vus attribuer un avis défavorable à l'inscription par la Commission de la transparence en raison d'un SMR insuffisant dans toutes leurs indications.**

Au total, 27 médicaments se sont vus attribuer **un SMR insuffisant dans tout ou partie de leurs indications**, auxquels s'ajoutent toujours les 5 projets d'avis de SMR insuffisant ayant fait l'objet d'un retrait par la firme ce qui représente **14,5% des demandes de première inscription (toutes procédures confondues)**.

**Tableau 7** : Nombre de SMR pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)

Niveau de SMR	Nombre de SMR N (%)
Important	177 (71.7%)
Modéré	21 (8.5%)
Faible	21 (8.5%)
Insuffisant	27 (10.9%)
Commentaire / non précisé	1 (0.4%)
<b>TOTAL</b>	<b>247</b>

*Si un médicament a plusieurs indications avec le même SMR, celui-ci n'est comptabilisé qu'une fois. S'il possède des SMR différents, ils sont comptabilisés une fois dans chaque catégorie concernée. En 2012, 17 avis ont comporté 2 SMR différents et 7 ont comporté 3 SMR différents ce qui explique que le nombre de SMR formulés (247) soit plus élevé que le nombre d'avis rendus (216).*

En 2012, le pourcentage d'avis de première inscription instruits en procédure complète pour lesquels la Commission a estimé que le SMR était insuffisant pour toutes les indications a été de 10,0% (6/60). Pour ces 6 médicaments, les revendications d'ASMR des entreprises pharmaceutiques étaient de niveau IV dans 3 cas et de niveaux V dans les 3 autres cas.

**Tableau 8** : Evolution du nombre d'avis de première inscription instruits en procédure complète avec un SMR insuffisant dans l'ensemble des indications (2008 – 2012)

Année	Nombre d'avis vus en procédure complète pour lesquels le SMR est insuffisant
2008	2/38 soit 5,3%
2009	1/68 soit 1,5%
2010	9/61 soit 14,8%
2011	7/41 soit 17,1%
2012	6/60 soit 10,0 %

Dans ce tableau ne figurent que les médicaments pour lesquels toutes les indications ont un SMR insuffisant, conduisant la Commission à donner un avis défavorable à l'inscription.

### ► Amélioration du service médical rendu :

En 2012, la Commission a reconnu pour tout ou partie de leurs indications :

- Aucune ASMR majeure (I) n'a été attribuée.
- Une ASMR importante (II) a été attribuée à 3 médicaments :

**Tableau 9** : Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR II

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
VOTUBIA 2,5 mg - 5 mg	Prise en charge des patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA
IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L'HEPATITE B LFB 100 UI/ml	Immunoprophylaxie de l'hépatite B
KALYDECO 150 mg	Mucoviscidose chez les patients porteurs de la mutation G551D du gène CFTR

- Une ASMR modérée (III) a été attribuée à 5 médicaments :

**Tableau 10** : Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR III

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
ZYTIGA 250 mg	Cancer métastatique de la prostate
ZELBORAF 240 mg	Mélanome non résecable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600
DIFICLIR 200 mg	Infections à Clostridium difficile
VICTRELIS 200 mg	Hépatite C chronique de génotype 1 (chez les adultes en échec de traitement)
INCIVO 375 mg	Hépatite C chronique de génotype 1 (chez les adultes en échec de traitement)

- Une ASMR mineure (IV) a été attribuée à 16 médicaments :

**Tableau 11** : Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR IV

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
ELIQUIS 2,5 mg	Prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou
ESBRIET 267 mg	Fibrose pulmonaire idiopathique
YERVOY 5 mg/ml	Mélanome avancé (non résecable ou métastatique)
ORALAIR 100 IR & 300 IR	Rhinite et conjonctivite allergique aux pollens de graminées
TEPADINA 15 - 100 mg	Conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques
BENLYSTA 120 - 400 mg	Lupus systémique actif
CETRAXAL 2 mg/ml	Otitites externes aiguës
VYNDAQEL 20 mg	Amylose à transthyrétine
BUCCOLAM 2,5 - 5 - 7,5 - 10 mg	Crises convulsives aiguës prolongées de l'enfant et de l'adolescent souffrant d'épilepsie
CAPRELSA 100 mg - 300 mg	Cancer médullaire de la thyroïde agressive et symptomatique au stade localement avancé non opérable ou métastatique
PYLERA 140/125/125 mg	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>
ESMYA 5 mg	Traitement pré-opératoire des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins
SIGNIFOR	Maladie de Cushing
VICTRELIS 200 mg	Hépatite C chronique de génotype 1 (chez les adultes non préalablement traités)
INCIVO 375 mg	Hépatite C chronique de génotype 1 (chez les adultes non préalablement traités)
XGEVA 120 mg	Prévention des complications osseuses

Pour les spécialités VICTRELIS 200 mg et INCIVO 375 mg, indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique, la Commission a reconnu à la fois une ASMR importante (III) et une ASMR mineure (IV) dans deux sous populations.

**Tableau 12** : Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	Nombre d'ASMR N (%)
I	0
II	3 (1.4%)
III	5 (2.4%)
IV	16 (7.7%)
V	183 (88%)
Commentaire	1 (0.5%)
<b>TOTAL</b>	<b>208</b>

**Tableau 13** : Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	2008	2009	2010	2011	2012
I	1	5	2	1	0
II	4	4	2	0	3
III	3	3	9	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

## 01.8 Inscriptions dans une extension d'indication

Lorsque l'AMM autorise une extension d'indication pour un médicament et si l'entreprise pharmaceutique qui l'exploite souhaite que celle-ci soit remboursable, une demande doit être faite auprès de la Commission.

En 2012, la Commission a rendu 32 avis portant sur des demandes d'inscription dans une extension d'indication.

**Tableau 14** : Nombre de SMR pour les inscriptions dans une extension d'indication

Niveau de SMR	Nombre de SMR
Important	30 (81%)
Modéré	3 (8.1%)
Faible	0
Insuffisant	4 (10.8%)
Commentaire / non précisé	0
<b>TOTAL</b>	<b>37</b>

*\*le SMR étant attribué indication par indication, un même avis peut contenir plusieurs SMR différents. Ce fut le cas pour 5 avis rendus en 2012.*

Pour 4 de ces médicaments le SMR a été considéré comme insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans tout ou partie de la population concernée par l'extension d'indication. Pour un seul médicament, la nouvelle indication n'a pas été proposée à l'inscription, le SMR étant insuffisant. Pour les trois autres, le SMR insuffisant n'a concerné qu'une partie de la nouvelle indication.

### ► Amélioration du service médical rendu :

Pour ces extensions d'indication, en 2012 la Commission a reconnu pour tout ou partie de leurs indications :

- Une ASMR importante (II) à 3 médicaments :

**Tableau 15** : Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR II

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
MABTHERA	Lymphome folliculaire non précédemment traité
SOLIRIS 300 mg	Syndrome hémolytique urémique atypique
ENBREL 25 mg - 50 mg	Arthrite juvénile idiopathique chez les enfants âgés de 2 à 3 ans

- Une ASMR modérée (III) à 5 médicaments :

**Tableau 16** : Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR III

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
ROACTEMRA 20 mg/ml	Arthrite juvénile idiopathique systémique active chez les enfants de 2 ans et plus
ACTILYSE 10 - 20 - 50 mg	Prise en charge de l'AVC ischémique
BOTOX 50 - 100 - 200 UNITES ALLERGAN	Incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique
MABTHERA	Leucémie lymphoïde chronique, patients en rechute ou réfractaires
OZURDEX 700 µg	Inflammation du segment postérieur de l'œil de type uvéite non-infectieuse

- Une ASMR mineure (IV) à 6 médicaments :

**Tableau 17** : Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant reçu une ASMR IV

Médicament	Indication / domaine thérapeutique
LUCENTIS 10 mg/ml	Baisse visuelle due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne ou de la veine centrale de la rétine
AFINITOR 5 - 10 mg	Tumeurs neuroendocrines avancées d'origine pancréatique
TARCEVA 25 - 100 - 150 mg	Cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique en première ligne
AVASTIN 25mg/ml	Cancer de l'ovaire à un stade avancé en première ligne
ENBREL 25 mg - 50 mg	Psoriasis en plaques chez les enfants âgés de 6 à 7 ans
PROCORALAN 5 mg - 7,5 mg (IC)	Insuffisance cardiaque

**Tableau 18** : Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	Nombre d'ASMR N (%)
I	0
II	3 (9.1%)
III	5 (15.2%)
IV	6 (18.2%)
V	18 (54.5%)
Commentaire	1 (3%)
<b>TOTAL</b>	<b>33</b>

**Tableau 19** : Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)

Niveau d'ASMR	2008	2009	2010	2011	2012
I	1	0	0	0	0
II	1	1	0	0	3
III	0	5	1	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>8</b>

## 01.9 Renouvellements d'inscription

L'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (médicament pris en charge à l'hôpital) est valable sans limitation de durée, celle sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (médicament remboursé en pharmacie de ville) n'est valable que pour une durée de 5 ans, renouvelable. Les entreprises du médicament sont donc tenues de déposer régulièrement auprès de la Commission une demande de renouvellement de l'inscription sur cette liste des médicaments qu'elles exploitent.

A cette occasion, la Commission se prononce sur le maintien ou la modification du Service Médical Rendu des spécialités concernées en prenant en compte à la fois des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles et des données acquises, les évolutions des pratiques concernant les pathologies et les stratégies thérapeutiques des indications concernées.

Par son activité de veille permanente et par le biais des échanges réguliers avec ses partenaires institutionnels (Afssaps, devenue ANSM, EMA, IQWiG, NICE, FDA,...), le service évaluation des médicaments identifie puis analyse la portée de ces informations nouvelles.

Ainsi en 2012, la Commission a rendu 342 avis répondant à une demande de renouvellement d'inscription. Dans la majorité des cas, les données analysées issue du dossier déposé par l'industriel ou les recherches documentaires ont justifié le maintien du niveau de SMR attribué précédemment par la Commission.

Lorsque la Commission estime que son appréciation du SMR d'un médicament doit être modifiée, ce peut être suite à :

- une absence de confirmation, en conditions usuelles d'utilisation, des résultats obtenus dans les essais cliniques,
- une modification de l'appréciation des performances au regard des conditions réelles d'utilisation,
- la prise en compte de médicaments nouvellement entrés dans la pharmacopée et ayant des performances supérieures,
- de nouvelles données concernant une mauvaise tolérance,
- une modification de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, à l'occasion de sa demande de renouvellement d'inscription mais aussi à tout moment de la vie de son produit, l'entreprise pharmaceutique peut, si elle considère disposer de données suffisamment pertinentes, demander la réévaluation de son ASMR.

## 01.10 Délais de traitement des demandes

Le code de la Sécurité Sociale dispose dans son article R.163-9 que :

« I. - Les décisions relatives à l'inscription du médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, à la fixation du prix du médicament selon les modalités prévues à l'article L. 162-16-4 et à la fixation de la participation de l'assuré dans les conditions prévues à l'article L. 322-2 sont prises et communiquées à l'entreprise pharmaceutique dans un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande mentionnée à l'article R. 163-8. Elles sont publiées simultanément au Journal officiel dans ce délai.

La décision relative à l'inscription du médicament sur la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, lorsque l'entreprise pharmaceutique n'a pas demandé de l'inscrire simultanément sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, doit être prise et notifiée à l'entreprise pharmaceutique dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande, telle que prévue à l'article R. 163-8, par le ministre chargé de la

sécurité sociale. L'inscription du médicament sur cette liste est publiée au Journal officiel dans ce délai. »

En 2012, le délai moyen de traitement des demandes de première inscription a été de 98 jours, le délai médian de 82 jours. Cinquante six pour cent de ces demandes ont été traitées en moins de 90 jours.

## 02 Les saisines ministérielles

En sus de son activité programmée et non programmée, la Commission se doit de répondre aux saisines ministérielles.

Ainsi, en 2012, la Commission a reçu 11 saisines (cf. annexe 6) concernant :

- ▶ les vaccins trivalents ROR (rougeole oreillons rubéole)
- ▶ les spécialités à base de naftidrofuryl
- ▶ les vaccins grippaux
- ▶ VECTARION injectable (almitrine)
- ▶ ALPRESS (prazosine)
- ▶ les anticholinergiques indiqués dans l'incontinence urinaire
- ▶ les spécialités à base de méthylphénidate
- ▶ FLUENZ (vaccin antigrippal)
- ▶ OMACOR (esters éthyliques d'acides Oméga-3)
- ▶ NEUPRO (rotigotine)
- ▶ les méthodes contraceptives.

## 03 L'activité programmée

### 03.1 Les autosaisines

Outre l'activité d'évaluation non programmée, la Commission a la possibilité de se saisir et « peut réévaluer le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes, ou l'une des listes, prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique, notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration majeure du service médical rendu susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures. » (article R.163-21 du Code de la Sécurité Sociale).

En 2012 la Commission a rendu près de 40 avis suite à des réévaluations réalisées à son initiative :

- les spécialités à base d'hormone de croissance et indiquées chez l'enfant non déficitaire
- les antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie de l'adulte
- les anti-inflammatoires « coxibs » et « oxicams » (hors piroxicam)
- les sclérosants des varices des membres inférieurs
- les spécialités à base de dihydroergotamine indiquées dans le traitement de fond de la migraine
- les vaccins anti-HPV.

### 03.2 Remboursement dérogatoire des médicaments

Le législateur a prévu la possibilité d'une prise en charge dérogatoire des médicaments utilisés en dehors du panier de biens et services remboursables (article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale, dont le décret d'application a été publié en décembre 2012).

Le remboursement dérogatoire ne peut être octroyé que pour des médicaments faisant l'objet d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) prononcée par l'ANSM s'il existe un besoin thérapeutique non couvert dans l'indication concernée et si le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable.

Ces médicaments, pour faire l'objet d'un remboursement dérogatoire doivent :

- concerner une maladie rare ou une affection de longue durée,
- être utilisés dans une indication qui n'a pas d'alternative appropriée et remboursable,
- et être indispensables à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

La HAS donne alors un avis sur le bien-fondé de la prise en charge.

En 2012, la Commission a été saisie pour évaluer 2 groupes de produits dans les maladies bulleuses d'une part et en hématologie d'autre part. Dans l'attente de la publication du nouveau décret d'application sur les RTU, les conclusions relatives aux maladies bulleuses n'ont pas été publiées et l'évaluation des médicaments en hématologie n'a pu débuter.

### **03.3 Avis sur les référentiels de la CNAM-TS**

Dans le cadre de l'article L 161-39 alinéa 2 du code de la sécurité sociale, l'Union nationale des caisses d'assurance maladie et les caisses nationales chargées de la gestion d'un régime obligatoire d'assurance maladie peuvent consulter la Haute Autorité de Santé sur tout projet de référentiel de pratique médicale élaboré dans le cadre de leur mission de gestion des risques ainsi que sur tout projet de référentiel visant à encadrer la prise en charge par l'assurance maladie d'un type particulier de soins.

La Haute Autorité de santé rend un avis dans un délai de deux mois à compter de la réception de leur demande.

Dans ce contexte, la Commission a participé à l'élaboration de deux avis portant sur les médicaments de l'insuffisance pancréatique exocrine et les antiagrégants plaquettaires dans l'insuffisance coronaire stable.

## 04 La prise en compte de l'innovation

### 04.1 Les médicaments présumés innovants

Dans un contexte où de grandes innovations ont d'ores et déjà été réalisées (vaccins, antibiotiques, thérapies ciblées, biothérapies, prévention des maladies cardiovasculaires,...), démontrer un progrès supplémentaire devient ardu.

Afin de soutenir l'innovation et en cas de médicament présumé innovant, l'instruction et l'évaluation par la Commission de la transparence sont accélérées grâce à un dépôt de dossier auprès du service évaluation des médicaments avant l'octroi de l'AMM et le démarrage d'une instruction anticipée.

Pour être ainsi désigné, le médicament doit remplir les critères qui sont :

- ▶ Une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie,
- ▶ Susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles,
- ▶ Et qui répond à un besoin non ou insuffisamment couvert.

En 2012, 2 demandes de reconnaissance de médicament présumé innovant ont été faites par les laboratoires, toutes deux ont été reconnues comme tel par le bureau de la Commission. Il s'agit d'un médicament dans le traitement de la mucoviscidose et un autre dans la prévention de la méningite.

Afin d'obtenir une instruction accélérée de leur dossier, les laboratoires ont aussi la possibilité de le déposer avant l'obtention de l'AMM.

Dans le cas d'une procédure d'octroi d'AMM européenne centralisée, il faut que le Comité des médicaments humains ait donné un avis favorable. Dans le cas d'une procédure décentralisée, le RCP doit être disponible. Ces conditions remplies, les laboratoires peuvent déposer un pré-dossier et l'instruction peut démarrer.

Au total, le service évaluation des médicaments a enregistré 9 pré-dépôts en 2012.

Ces dépôts et instructions anticipées ne préjugent en rien des conclusions de la Commission.

### 04.2 Les rendez-vous précoces

En 2010-2011 des rendez-vous précoces pilotes ont été organisés par le service d'évaluation des médicaments, intégrés dans un processus d'avis scientifique sur le développement, permettant de répondre aux exigences de l'évaluation à venir, en vue du remboursement.

Ces expérimentations ayant montré la faisabilité de ces rencontres, d'autres rendez-vous du même type ont été conduits avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et, en 2012, dans le cadre du réseau européen d'EUnetHTA (European network for Health Technology Assessment) et au niveau national.

En 2012, six rendez-vous précoces internationaux dans le cadre d'EUnetHTA et 2 rendez-vous précoces au niveau national ont ainsi été organisés, permettant la poursuite des efforts sur l'intégration des exigences de l'évaluation de la HAS dans le contexte international de l'évaluation des technologies de santé.

Ils ont concerné des maladies aussi diverses que :

- l'hépatocarcinome, la leucémie lymphoïde chronique, le mésothéliome, le cancer du pancréas, les pneumonies nosocomiales ou la polyarthrite rhumatoïde pour les rencontres liées au projet EuNetHTA ;
- l'hypercholestérolémie et le cancer du sein avancé HER 2+ pour les rendez-vous nationaux.

Les laboratoires ont transmis un dossier contenant les données obtenues en phase II (efficacité et tolérance) et leurs projets de développement en phase III (plan de développement et schéma des études de phase III). Les aspects abordés ont été :

- Contexte médical et connaissances concernant la pathologie ciblée, modalités de prise en charge, traitements existants et positionnement possible du médicament (pour la pathologie concernée : priorités de santé publique, recommandations pour la pratique clinique,...) et les évaluations déjà réalisées ;
- Spécificités du médicament concerné par la rencontre précoce ;
- Données d'efficacité et de tolérance du médicament déjà collectées (résultats et niveau de preuve) ;
- Essais cliniques envisagés (plan expérimental, objectif, population ciblée, comparateurs, critères de jugement, ...).

A l'appui de ces données les laboratoires ont interrogé la HAS sur des points qui ont essentiellement porté sur le choix du comparateur, les critères de jugement et le schéma des études.

A l'issue de ces rendez-vous précoces, un compte-rendu a été rédigé et est conservé par chacun des participants.

Les modalités de dépôt relatives aux rendez-vous précoces nationaux sont publiées sur le site de la HAS<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup> [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precocoe](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precocoe)

## 05 Focus

### 05.1 Les antipsychotiques atypiques dans la schizophrénie de l'adulte

La schizophrénie est caractérisée par la présence d'un ensemble de symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités.

Six antipsychotiques dits de seconde génération (ASG) ont l'AMM dans la schizophrénie et en sont des traitements de référence : ABILIFY (aripiprazole), LEPONEX et génériques (clozapine), RISPERDAL et génériques (rispéridone), SOLIAN et génériques (amisulpride), XEROQUEL (quétiapine) et ZYPREXA et génériques (olanzapine). La CT a publié en mars 2012 une synthèse globale de la réévaluation du SMR et de l'ASMR des ASG.

La réévaluation montre que le SMR des antipsychotiques de seconde génération dans le traitement de la schizophrénie reste important. Ils apportent une ASMR modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la schizophrénie, sauf XEROQUEL qui n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques.

### 05.2 Les contraceptifs oraux estroprogestatifs

Suite à la publication de travaux confirmant et quantifiant le surrisque d'événements thromboemboliques veineux, lié à l'utilisation des contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3<sup>e</sup> génération par rapport aux 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> générations, la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la CT en décembre 2011 en vue de « l'évaluation des contraceptifs oraux de 3<sup>e</sup> génération, s'agissant en particulier de l'appréciation du SMR de ces traitements, de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur périmètre de prise en charge ».

Cette évaluation a concerné 53 spécialités de contraceptifs de 3<sup>e</sup> génération (46 en réévaluation et 7 en inscription). Les avis publiés en juin 2012 par la HAS ont souligné que les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces pour la prévention des grossesses non désirées. L'efficacité des différents types de COEP est du même ordre et tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Cependant, les COEP dits de 3<sup>e</sup> génération exposent les femmes à un risque accru d'accident thromboembolique veineux par rapport aux COEP dits de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération. Du fait de leur moindre risque pour une efficacité comparable, la HAS a considéré que les contraceptifs oraux de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération devaient être préférés à ceux de 3<sup>e</sup> génération. La Commission de la transparence a alors proposé le déremboursement des contraceptifs oraux estroprogestatifs de 3<sup>ème</sup> génération en leur attribuant un SMR insuffisant.

En novembre 2012, la HAS a également publié à l'attention des médecins une fiche de bon usage des médicaments (BUM) sur les « Contraceptifs oraux estroprogestatifs ».

### **05.3 Le méthylphénidate dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité**

Quatre spécialités à base de méthylphénidate (CONCERTA, MEDIKINET, QUASYM, RITALINE) ont l'autorisation de mise sur le marché dans les troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité de l'enfant (TDAH) de 6 ans et plus, dans le cas où des mesures correctrices seules (prise en charge psychologique, éducationnelle et sociale) n'ont pas été suffisantes et dans le cadre d'une prise en charge globale.

Les critères d'instauration du traitement sont stricts et réservés aux enfants ayant une histoire clinique évocatrice de TDAH et répondant aux critères du DSM IV ou aux recommandations de l'ICD-10. Le suivi du traitement doit être assuré par un médecin spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Les spécialités à base de méthylphénidate répondent à la réglementation des stupéfiants et ne peut être prescrite ou délivrée sans restriction.

En raison des incertitudes sur les effets du méthylphénidate à long terme et des risques de détournement d'usage, la Direction générale de la Santé a sollicité l'avis de la Commission sur le SMR de ces médicaments.

Toutes les nouvelles études analysées confirment l'efficacité du méthylphénidate, associé à une prise en charge psychosociale, sur différents critères selon les études, comme l'état émotionnel, les symptômes d'opposition ou l'agressivité, l'anxiété, la dépression, le comportement social, la relation parent/enfant, ... Cette efficacité se maintient au moins jusqu'à 14 mois voire jusqu'à 8 ans.

Il persiste cependant des incertitudes sur les conséquences à long terme, pour ce qui concerne les effets cardio-vasculaires, neurologiques et psychiatriques : la tolérance de ces médicaments reste très suivie.

Ainsi le méthylphénidate garde toute sa place dans le traitement du TDAH, à condition que le diagnostic soit bien posé, que les mesures non médicamenteuses bien utilisées n'aient pas été suffisantes et que le suivi soit assuré par un spécialiste dans une prise en charge globale.

### **05.4 Les vaccins anti-HPV**

CERVARIX et GARDASIL, les deux spécialités de vaccin contre le papillomavirus (HPV) ont été réévaluées par la Commission. Leur efficacité en termes d'immunogénicité et de prévention des lésions pré-cancéreuses a été confirmée sur une plus longue période (quelques années) qui reste encore courte par rapport au temps de développement d'un cancer du col. Bien que la tolérance de ces vaccins soit étroitement suivie, il n'y a pas eu de signal de pharmacovigilance. La Commission leur a reconnu une amélioration du service médical rendu importante (ASMR III).

La Commission a cependant constaté une faible couverture vaccinale (de l'ordre de 30%) qui risque de grever l'évaluation de l'efficacité de ces vaccins. Elle rappelle aussi toute la place du dépistage du cancer du col dans la prévention de ces lésions et la nécessité d'un dépistage organisé sur l'ensemble du territoire national.

Troisième partie

# **Information et bon usage du médicament**

---

L'une des missions confiées à la Commission est celle de l'élaboration et de la diffusion de documents d'information sur les produits de santé.

Afin de transmettre aux professionnels de santé des informations sur le bon usage des médicaments, la Commission élabore des synthèses d'avis et des fiches de bon usage des médicaments

## 01 Les synthèses d'avis

Depuis 2009, la Commission diffuse des synthèses d'avis qui visent à éclairer les prescripteurs, médecins généralistes et spécialistes, libéraux et hospitaliers, dans leur décision thérapeutique. A ce jour, un peu plus de 400 synthèses d'avis sont disponibles (cf. exemple en annexe 4).

Il s'agit d'une information à la fois synthétique et objective sur le médicament qui concerne notamment les nouveaux médicaments proposés au remboursement par les laboratoires et, pour les médicaments déjà remboursés, leurs nouvelles indications.

Ces synthèses, issues des avis de la Commission, comprennent les messages-clés de l'évaluation scientifique et médicale des médicaments. Elles visent à informer les prescripteurs sur l'intérêt du médicament dans la prise en charge d'une affection d'une indication précise, notamment au regard des alternatives thérapeutiques disponibles. Pour améliorer la lisibilité de ces synthèses, les messages essentiels sont résumés en début de document.

La cible principale est celle du prescripteur, en particulier le médecin généraliste. Celui-ci est dans l'attente d'informations essentielles mais courtes et dans un champ d'intérêt large, portant sur de nombreuses classes thérapeutiques. Certaines synthèses d'avis concernent aussi des médicaments qui sont disponibles uniquement à l'hôpital.

**En 2012, 90 synthèses d'avis ont été élaborées et diffusées** ; elles ont été publiées sur le site de la HAS. Elles y sont directement accessibles avant que la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques ne débute chez le praticien. Pour les recevoir chacun peut aussi souscrire librement à un abonnement par courriel afin d'en être systématiquement destinataire. La parution d'une nouvelle synthèse fait l'objet d'une information via twitter.

## 02 Les fiches de Bon Usage du Médicament

Les fiches « bon usage de médicament » sont réservées aux nouveaux médicaments ou aux groupes de médicaments déjà remboursables et disposant de la même indication dont la population cible est importante ou qui présentent un risque de mésusage (cf. exemple en annexe 4).

Sur décision du bureau de la Commission une fiche de bon usage du médicament est élaborée puis publiée sur le site internet de la Haute Autorité de Santé. Ces fiches ont pour objectif de faire connaître les résultats de l'évaluation ou de la réévaluation d'un médicament ou d'un groupe de médicament et de livrer au plus grand nombre le message clef résultant de son analyse.

Les performances du médicament, le progrès susceptible d'être apporté aux patients (ou pour certains groupes de patients) et la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique par rapport aux moyens déjà disponibles sont les principaux axes d'information. Ces fiches visent ainsi à apporter des informations essentielles au bon usage de ces médicaments par les professionnels de santé concernés.

**En 2012, 3 fiches de bon usage des produits de santé ont été publiées**, portant sur les statines, la place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et les contraceptifs oraux estroprogestatifs.

### **03 Les fiches d'information thérapeutique des médicaments d'exception**

Le code de la Sécurité Sociale dispose dans son article R.163-2 que « L'inscription [au remboursement] peut être assortie, pour certains médicaments **particulièrement coûteux et d'indications précises**, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une **fiche d'information thérapeutique** établie par la Commission [de la transparence]. Cette fiche rappelle, d'une part, les indications thérapeutiques mentionnées au premier alinéa ci-dessus, d'autre part, les modalités d'utilisation du médicament résultant de ses caractéristiques approuvées par l'autorisation de mise sur le marché et concernant notamment la posologie et la durée de traitement dans les indications ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement. La fiche rappelle également, le cas échéant, les restrictions apportées par l'autorisation de mise sur le marché à la prescription et à la délivrance du médicament. »

Ces médicaments font l'objet d'une prescription sur une ordonnance spécifique. La prescription doit préciser l'indication pour laquelle le médicament est prescrit afin que soit vérifié qu'elle entre dans « l'indication précise » définie par l'AMM et par la Commission de la transparence qui en a défini le remboursement. La fiche d'information thérapeutique est une aide au prescripteur afin qu'il puisse effectuer ces prescriptions de manière adaptée.

**En 2012, la Commission a rédigé 12 fiches d'information thérapeutique.** Une réflexion commune avec la DGS et la DSS a conduit à une modification de leur format afin qu'elles soient un support plus simple et aisé d'usage par les prescripteurs (cf annexe 5).

### **04 Nouvelle présentation des avis de la Commission**

Prenant en compte l'évolution de sa doctrine, des travaux menés dans le cadre du réseau EuNetHTA sur les méthodes d'évaluation, la Commission a modifié certains aspects de ses avis.

Les principales modifications résident dans :

- la présentation synthétique des conclusions de la Commission.
- la présentation des comparateurs qui ne se limite pas aux médicaments de la même classe ou à même visée thérapeutique mais aux comparateurs cliniquement pertinents, c'est-à-dire utilisés au même stade de la stratégie thérapeutique que le médicament évalué.
- les résultats des évaluations du médicament faites par les agences des autres pays, en Europe en particulier.
- la discussion de la Commission à propos des données d'efficacité et de tolérances qui restent exposées de manière factuelle. Cette discussion aborde les points faible et fort des données analysées, leur transposabilité en situation réelle d'utilisation, l'identification des données manquantes qui cependant seraient nécessaires à la bonne évaluation du médicament à l'avenir, ainsi que, le cas échéant, des commentaires sur le mésusage potentiel, la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, la population la plus à même de bénéficier du médicament, ...

## **Conclusions**

---

## **Les avis de la Commission en chiffres**

Au cours de l'année 2012, la Commission a reçu 202 demandes de première inscription, 37 demandes d'extension d'indication, 266 demandes de renouvellement d'inscription, 208 demandes de modification des conditions d'inscription, et a répondu à 12 saisines correspondant à 15 dossiers. Le total des demandes d'instruction a été de 728. L'écart entre le nombre de demandes enregistrées en 2011 versus 2012 est lié en partie à la diminution du nombre de dossiers de renouvellement d'inscription déposés en 2012 (environ 200 dossiers) et surtout au fait qu'en 2011 deux saisines ministérielles ont généré la création d'un grand nombre de dossiers (plus de 250).

Elle a rendu 870 avis, ce qui a permis une réduction du stock des dossiers non encore évalués (de 678 au 31/12/2011 à 437 au 31/12/2012).

Les délais de traitement des dossiers de demandes de première inscription ont été en moyenne de 98 jours (médiane 82 jours) dont 56% des demandes traitées en moins de 90 jours qui est le délai maximal légalement requis.

Rappelons à ce propos que la Commission et le service d'évaluation des médicaments sont très attachés au respect des délais, particulièrement cruciaux dans le cas des médicaments apportant un réel progrès, ainsi que pour les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, préalablement à l'obtention de leur AMM.

En 2012, comme au cours de l'année précédente, la Commission est restée vigilante sur la juste appréciation de l'intérêt thérapeutique des nouveaux médicaments. Le service médical rendu (SMR) des médicaments s'apprécie indication par indication. Ainsi sur les 216 avis rendus pour une première inscription, 27 d'entre eux (10,9%) comportaient un SMR insuffisant.

A ces SMR insuffisants doivent être ajoutés 5 projets d'avis de SMR insuffisant ayant fait l'objet d'un retrait par la firme concernée. Au total, en 2012, ce sont donc 14,5% des demandes de première inscription qui se sont vues attribuer un SMR insuffisant dans tout ou partie de leurs indications. Parmi les SMR suffisants, 177 ont été importants (taux de remboursement 65%), 21 modérés (taux de remboursement 30%) et 21 faibles (taux de remboursement 15%).

Parmi les 32 avis de la Commission portant sur de nouvelles indications d'un médicament déjà inscrit, la Commission a attribué 4 SMR insuffisants pour une prise en charge par la solidarité nationale. Les SMR suffisants ont été importants pour 30 d'entre eux et modérés pour 4.

Comme en 2011, le nombre de médicaments qui se sont vus reconnaître un progrès thérapeutique (amélioration du service médical rendu, ASMR), par comparaison au médicament de référence cliniquement pertinent ou par comparaison à la stratégie thérapeutique existante, sont peu nombreux.

Sur les 208 avis de première inscription pour lesquels la Commission a été amenée à se prononcer sur une ASMR éventuelle, 24 médicaments se sont vus reconnaître une ASMR soient 11,5%. Zéro ASMR de type I, 3 ASMR II, 5 ASMR III et 16 ASMR IV. Sur 37 demandes d'évaluation de l'ASMR pour une inscription dans une nouvelle indication d'un médicament déjà inscrit, la Commission a reconnu un progrès thérapeutique pour 14 d'entre eux (0 ASMR I, 3 ASMR II, 5 ASMR III et 6 ASMR IV).

La reconnaissance de l'innovation se fait aussi dans le cadre de procédures accélérées d'instruction et d'examen. En 2012, seuls deux médicaments ont répondu aux conditions nécessaires pour être considérés par le règlement intérieur de la Commission comme « présumés innovants » et par conséquent ont bénéficié de ces procédures accélérées.

### **Lisibilité, indépendance, impartialité et transparence de la Commission**

La Commission confirme en 2012 sa doctrine publiée en 2011 dans son précédent rapport d'activité, ce qui contribue à la lisibilité des ses avis ainsi qu'à leur prévisibilité. Les éléments nécessaires à la démonstration de l'intérêt et du progrès thérapeutique sont désormais bien connus des industriels, en particuliers les déterminants qui conduisent à l'attribution d'un SMR suffisant ou insuffisant et à la reconnaissance d'une ASMR.

Afin de mieux exposer les bases de ses évaluations et de ses avis, la Commission a modifié leur structure et leur format en insistant sur les chapitres importants comme le choix du comparateur pertinent, les évaluations déjà faites à l'international, la discussion critique des données exposées et l'identification des données manquantes, nécessaires pour une réévaluation ultérieure.

En 2012, tous les avis de la Commission ont été rendus en application du principe « zéro lien d'intérêt » eu égard au médicament évalué, sauf cas particuliers dûment motivés, notamment en cas de maladie rare et de médicament orphelin. Ceci s'applique aussi bien aux membres de la Commission participant aux débats et s'exprimant lors du vote que pour les experts extérieurs recrutés.

Dans le respect de la législation, les débats sont désormais enregistrés en sténotypie et les opinions des membres retracées de manière plus détaillées qu'auparavant dans les procès verbaux des séances de la Commission, accessibles sur le site de la HAS, au même titre que les ordres du jour.

### **Bon usage des médicaments et information destinée aux professionnels de santé**

Au cours de l'année 2012, dans le cadre de sa mission en faveur du bon usage du médicament, la Commission a élaboré et publié sur le site internet de la HAS 90 synthèses d'avis, pour un total actuellement disponible de plus de 400. Ces synthèses font désormais l'objet d'une information via twitter. Courtes et aisément lisibles, elles sont des aides à la prescription pertinente du médicament et mises à disposition bien avant que la visite médicale des laboratoires pharmaceutiques ne débute chez le praticien.

De plus, 3 fiches de bon usage du médicament ont été rédigées et publiées en 2012, portant sur les statines, la place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et les contraceptifs oraux estroprogestatifs. Douze fiches d'information thérapeutiques ont été élaborées à propos de médicaments dits d'exception.

## **Perspectives**

Le service d'évaluation du médicament a réalisé en 2012, pour le compte de la Commission, 8 rendez-vous précoces avec des laboratoires pharmaceutiques à propos de médicaments en cours de développement et susceptibles de couvrir un besoin de santé insuffisamment ou non couvert. Ces rendez-vous précoces ont permis d'indiquer aux industriels quels étaient, du point de vue de la Commission, le meilleur comparateur pour leur nouveau médicament mais aussi les critères de jugement pertinents, les plans expérimentaux appropriés et la durée nécessaire des essais cliniques de phase III à mettre en place en vue d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

En application de l'article 47 de la loi n°2011-1906 du 21 décembre 2011 de financement de la sécurité sociale pour 2012, le décret 2012-1116 du 2 octobre 2012 instaure, un an après sa publication, une évaluation médico-économique des médicaments pour lesquels est reconnue ou sollicitée une ASMR I à III et susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Ce décret sera donc applicable en 2013.

La Haute Autorité de Santé a poursuivi par ailleurs sa réflexion sur la nécessaire évolution des critères d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence dans le cadre d'un critère unique : l'intérêt thérapeutique relatif, afin de mieux fonder ses avis, de mieux éclairer le décideur et de favoriser une harmonisation de l'évaluation à l'échelon européen. Les pouvoirs publics ont diligenté à son propos une mission de l'Inspection Générale des Affaires Sociales.

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Répartition entre les différents types de demandes déposées en 2012	<b>p.23</b>
<b>Tableau 2</b> : Répartition entre les différents types de demandes examinées en 2012	<b>p.24</b>
<b>Tableau 3</b> : Nombre de dossiers examinés par séance depuis 2005	<b>p.24</b>
<b>Tableau 4</b> : Avis rendus en 2012 selon les différents types de demandes	<b>p.26</b>
<b>Tableau 5</b> : Motif d'examen par la Commission pour les avis ayant fait l'objet d'une audition	<b>p.27</b>
<b>Tableau 6</b> : Modifications de SMR ou d'ASMR apportées suite à une audition	<b>p.27</b>
<b>Tableau 7</b> : Nombre de SMR pour tout ou partie des indications en première inscription	<b>p.29</b>
<b>Tableau 8</b> : Evolution du nombre d'avis de première inscription instruits en procédure complète avec un SMR insuffisant dans l'ensemble des indications (2008 – 2012)	<b>p.30</b>
<b>Tableau 9</b> : Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR II	<b>p.30</b>
<b>Tableau 10</b> : Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR III	<b>p.30</b>
<b>Tableau 11</b> : Médicaments examinés pour une première inscription ayant reçu une ASMR IV	<b>p.31</b>
<b>Tableau 12</b> : Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications en première inscription	<b>p.31</b>
<b>Tableau 13</b> : Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en première inscription (toutes procédures)	<b>p.31</b>
<b>Tableau 14</b> : Nombre de SMR pour les inscriptions dans une extension d'indication	<b>p.32</b>
<b>Tableau 15</b> : Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant une ASMR II	<b>p.32</b>
<b>Tableau 16</b> : Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant une ASMR III	<b>p.33</b>
<b>Tableau 17</b> : Médicaments examinés pour une inscription dans une extension d'indication ayant une ASMR IV	<b>p.33</b>
<b>Tableau 18</b> : Récapitulatif du nombre d'ASMR pour tout ou partie des indications inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)	<b>p.33</b>
<b>Tableau 19</b> : Récapitulatif du nombre d'ASMR I, II et III attribuées depuis 2008 pour tout ou partie des indications en inscription dans une nouvelle indication (toutes procédures)	<b>p.33</b>

## **Annexes**

---

## **Annexe 1 : Articles R163-2 à 21 du code de la sécurité sociale**

### **Section 1 : Prise en charge par les organismes de sécurité sociale – Liste des médicaments remboursables – Liste des médicaments agréés.**

#### **Article R163-2**

Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5 – En vigueur au 1<sup>er</sup> mai 2012

Les médicaments auxquels s'applique l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, ceux bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle, ainsi que ceux visés au premier alinéa de l'article 17 de la loi n° 92-1477 du 31 décembre 1992, ne peuvent être remboursés ou pris en charge par les organismes de sécurité sociale, sur prescription médicale, à l'exception des vaccins ou des topiques mentionnés respectivement aux articles R. 4311-5-1 et R. 4322-1 du code de la santé publique, ni être achetés ou fournis ou utilisés par eux que s'ils figurent sur une liste des médicaments remboursables établie par arrêté conjoint du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale. L'arrêté mentionne les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement des médicaments.

Lorsqu'a été notifiée, dans les conditions prévues au premier alinéa de l'article R. 5143-8 du code de la santé publique, la décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé identifiant un médicament comme spécialité générique, l'arrêté d'inscription de ce médicament sur les listes prévues respectivement au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 Code de la sécurité sociale du code de la santé publique mentionne sa dénomination suivie, s'il s'agit d'un nom de fantaisie, du suffixe prévu à l'article L. 162-17-1. Dans ce dernier cas, la dénomination est complétée par ce suffixe dans l'étiquetage et la notice définis à l'article R. 5000 du code de la santé publique, dans le résumé des caractéristiques du produit prévu à l'article R. 5128-2 du même code, ainsi que dans toute publicité au sens de l'article L. 551 dudit code.

L'inscription sur la liste peut être assortie, pour certains médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, d'une clause prévoyant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge qu'après information du contrôle médical, selon une procédure fixée par un arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale. Dans ce cas, est annexée à l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste une fiche d'information thérapeutique établie par la commission mentionnée à l'article R. 163-15. Cette fiche rappelle, d'une part, les indications thérapeutiques mentionnées au premier alinéa ci-dessus, d'autre part, les modalités d'utilisation du médicament résultant de ses caractéristiques approuvées par l'autorisation de mise sur le marché et concernant notamment la posologie et la durée de traitement dans les indications ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement. La fiche rappelle également, le cas échéant, les restrictions apportées par l'autorisation de mise sur le marché à la prescription et à la délivrance du médicament.

L'inscription sur la liste prévue au premier alinéa peut, pour certains médicaments susceptibles d'être utilisés à des fins non thérapeutiques, être assortie d'une clause précisant qu'ils ne sont remboursés ou pris en charge par les caisses et organismes d'assurance maladie que si leur emploi est prescrit en vue du traitement d'un état pathologique.

Sous réserve des dispositions prévues au III de l'article R. 163-6, l'inscription sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est prononcée pour une durée de cinq ans.

### Article R163-3

I. - Les médicaments sont inscrits sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte 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 il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste.

II. - Les spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique appartenant aux mêmes groupes génériques que des spécialités de référence inscrites sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 sont présumées remplir la condition mentionnée au I du présent article.

III. - Les spécialités bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle sont considérées comme remplissant la même condition de service médical rendu que la spécialité correspondante disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France.

### Article R163-4

L'inscription et le renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, ainsi que la modification des conditions d'inscription, sont prononcés après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15, à l'exception des spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, lorsque les spécialités de référence appartenant aux mêmes groupes génériques figurent sur ladite liste, et à l'exception des spécialités bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle lorsque la spécialité correspondante disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France figure sur cette liste.

### Article R163-5

I. - Ne peuvent être inscrits sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 :

1° Les médicaments dont les éléments de conditionnement, l'étiquetage ou la notice, définis à l'article R. 5000 du code de la santé publique, ou la publicité auprès des professionnels de santé font mention d'une utilisation non thérapeutique ;

2° Les médicaments qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu appréciée par la commission mentionnée à l'article R. 163-15 ni économie dans le coût du traitement médicamenteux ;

3° Les médicaments susceptibles d'entraîner des hausses de consommation ou des dépenses injustifiées ;

4° Les médicaments dont le prix proposé par l'entreprise ne serait pas justifié eu égard aux critères prévus au premier alinéa de l'article L. 162-16-4 ;

5° Les médicaments dont les forme, dosage ou présentation ne sont pas justifiés par l'utilisation thérapeutique.

Les dispositions du 2° ci-dessus ne sont pas applicables aux spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, lorsque les spécialités de référence appartenant aux mêmes groupes génériques figurent sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17.

II. - L'inscription des médicaments qui ont fait l'objet d'une publicité auprès du public au sens de l'article L. 551-3 du code de la santé publique peut être refusée.

#### Article R163-6

I. - L'inscription sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 ne peut être renouvelée, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15, que si le médicament continue de remplir la condition relative au service médical rendu prévue au I de l'article R. 163-3 dans les indications thérapeutiques pour lesquelles le renouvellement de l'inscription est demandé. Dans l'appréciation du service médical rendu, constaté dans les conditions habituelles d'utilisation du médicament, il est tenu compte des nouvelles données disponibles sur le médicament et l'affection traitée ainsi que des autres médicaments inscrits sur la liste depuis la précédente appréciation et des autres thérapies devenues disponibles depuis lors.

Les spécialités génériques des spécialités de référence appartenant, en application du 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, aux mêmes groupes génériques, sont présumées remplir la condition de service médical rendu prévue au premier alinéa ci-dessus, lorsque lesdites spécialités de référence figurent sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17.

Les spécialités bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle sont considérées comme remplissant la condition de service médical rendu prévue au premier alinéa ci-dessus lorsque la spécialité correspondante disposant d'une autorisation de mise sur le marché en France figure sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17.

II. - Le renouvellement de l'inscription d'un médicament est également soumis aux conditions prévues aux 1°, 3°, 4° et 5° du I et au II de l'article R. 163-5.

III. - Lorsqu'une entreprise exploite plusieurs médicaments comportant la même composition qualitative en principes actifs sous des dosages, formes pharmaceutiques et présentations différents et inscrits sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, la validité de leur inscription sur cette liste expire à la date d'échéance de celle du médicament dont le renouvellement de l'inscription est sollicité en premier. L'entreprise doit adresser simultanément la même demande de renouvellement pour l'ensemble de ces médicaments.

IV. - A l'occasion de l'examen du renouvellement de l'inscription d'un médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, lorsque la Commission de la transparence propose de ne pas renouveler l'inscription ou propose de modifier le niveau de la participation de l'assuré, elle donne également un avis sur les médicaments appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique que le médicament dont le renouvellement de l'inscription est sollicité. Dans ce cas, la date fixée pour le renouvellement de l'inscription du médicament est reportée d'un mois pour permettre aux entreprises exploitant les médicaments de la même classe de présenter leurs observations sur l'avis qui leur est communiqué.

#### Article R163-7

Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5 – En vigueur au 1<sup>er</sup> mai 2012

I. - Après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15, peuvent être radiés de la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 par arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé :

1° Les médicaments qui ne sont pas régulièrement exploités ;

2° Les médicaments dont la radiation est sollicitée par l'entreprise exploitant le médicament ;

3° Les médicaments qui ne peuvent plus figurer sur cette liste en vertu des dispositions prévues à l'article R. 163-3, aux 1°, 3°, 4° et 5° du I de l'article R. 163-5 et à l'article R. 163-6 ;

4° Les médicaments dont le conditionnement ne comporterait pas les informations destinées aux organismes d'assurance maladie, prévues en application de l'article L. 161-36 ;

5° Les médicaments pour lesquels l'entreprise exploitant le médicament n'a pas informé le ministre chargé de la sécurité sociale des modifications des données sur lesquelles l'inscription est fondée, en application de l'article R. 163-12.

II. - Peuvent être radiés de la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, par arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 et de celle mentionnée à l'article R. 5054 du code de la santé publique :

1° Les médicaments qui font l'objet d'une publicité auprès du public ;

2° Les médicaments dont la publicité auprès des professionnels de santé ne mentionne pas l'une des informations suivantes : le prix, la dénomination commune, les indications thérapeutiques retenues pour l'inscription sur la liste, signalées de manière spécifique, les modalités d'utilisation, le coût du traitement journalier ou, le cas échéant, le coût de cure, exprimé en prix de vente au public dans chacune de ces indications, le taux de participation des assurés à leurs frais d'acquisition, défini en application de l'article R. 322-1, l'inscription au titre de la clause mentionnée au troisième alinéa de l'article R. 163-2 ;

3° Les médicaments dont la publicité auprès des professionnels de santé n'est pas conforme au bon usage, au regard soit des références médicales opposables visées à l'article L. 162-12-15, soit des indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement.

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé signale au ministre chargé de la sécurité sociale et au ministre chargé de la santé les médicaments dont la publicité ne serait pas conforme aux règles fixées ci-dessus.

III. - Peuvent être radiées de la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, par arrêté du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé, les spécialités figurant en qualité de génériques au répertoire mentionné à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique, dont la dénomination est constituée d'un nom de fantaisie, lorsque cette dénomination n'est pas complétée par le suffixe prévu par l'article L. 162-17-1 du présent code dans l'étiquetage et la notice définis à l'article R. 5000 du code de la santé publique, dans le résumé des caractéristiques du produit prévu à l'article R. 5128-2 du même code, ainsi que dans toute publicité au sens de l'article L. 551 dudit code.

## Article R163-8

I. - La demande d'inscription sur l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, ou sur ces deux listes simultanément, est présentée par l'entreprise qui exploite le médicament.

A la présente section, ladite entreprise s'entend de celle qui est titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou celle qui exploite le médicament, si ce titulaire n'assure pas l'exploitation.

La demande d'inscription est adressée au ministre chargé de la sécurité sociale, qui en accuse réception et en informe le ministre chargé de la santé ; une copie en est simultanément adressée à la commission mentionnée à l'article R. 163-15 et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

La demande d'inscription est accompagnée d'un dossier. Celui-ci comporte, pour les demandes d'inscription sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, les informations nécessaires à

l'appréciation des conditions d'inscription du médicament, en application des articles R. 163-3 et R. 163-5.

II. - Lorsque la demande porte sur l'inscription d'un médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, l'entreprise propose en même temps la fixation par convention du prix de ce médicament. Cette proposition est adressée au comité économique des produits de santé, accompagnée d'une copie du dossier de demande d'inscription et d'un dossier comportant les informations nécessaires à la négociation de la convention prévue à l'article L. 162-17-4 et à la fixation du prix du médicament ; une copie de cette proposition est adressée au ministre chargé de la sécurité sociale.

#### Article R163-9

I. - Les décisions relatives à l'inscription du médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, à la fixation du prix du médicament selon les modalités prévues à l'article L. 162-16-4 et à la fixation de la participation de l'assuré dans les conditions prévues à l'article L. 322-2 sont prises et communiquées à l'entreprise dans un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande mentionnée à l'article R. 163-8. Elles sont publiées simultanément au Journal officiel dans ce délai.

La décision relative à l'inscription du médicament sur la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, lorsque l'entreprise n'a pas demandé de l'inscrire simultanément sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, doit être prise et notifiée à l'entreprise dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande, telle que prévue à l'article R. 163-8, par le ministre chargé de la sécurité sociale. L'inscription du médicament sur cette liste est publiée au Journal officiel dans ce délai.

II. - Toutefois, si les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise qui exploite le médicament sont insuffisants, le ministre chargé de la sécurité sociale, le ministre chargé de la santé, le comité économique des produits de santé ou la commission mentionnée à l'article R. 163-15 notifie immédiatement au demandeur les renseignements complémentaires détaillés qui sont exigés. Dans ce cas, le délai est suspendu à compter de la date de réception de cette notification et jusqu'à la date de réception des informations complémentaires demandées.

#### Article R163-10

I. - La demande de renouvellement de l'inscription d'un médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est présentée par l'entreprise qui exploite le médicament, au plus tard cent quatre-vingts jours avant l'expiration de la durée de validité de l'inscription.

La demande de renouvellement de l'inscription est adressée au ministre chargé de la sécurité sociale, qui en accuse réception et en informe le ministre chargé de la santé ; l'entreprise adresse simultanément copie de cette demande à la commission prévue à l'article R. 163-15, au comité économique des produits de santé et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie. La demande doit être accompagnée d'un dossier comportant les informations nécessaires à l'appréciation des conditions de renouvellement de l'inscription du médicament en application de l'article R. 163-6.

L'entreprise qui exploite le médicament adresse au comité économique des produits de santé un dossier comportant les informations relatives au prix du médicament dont le renouvellement de l'inscription est sollicité.

II. - La décision relative au renouvellement de l'inscription et à la fixation de la participation de l'assuré doit être prise et communiquée à l'entreprise avant l'expiration du délai de validité de l'inscription. L'arrêté renouvelant l'inscription du médicament sur la liste doit être publié au plus tard à cette date.

A cette même date, si aucune décision relative au renouvellement de l'inscription n'a été notifiée à l'entreprise, le renouvellement de celle-ci est accordé tacitement et un avis mentionnant le renouvellement de l'inscription est publié au Journal officiel.

#### **Article R163-10-1**

La décision relative au taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition d'une spécialité pharmaceutique, mentionnée au troisième alinéa du I de l'article L. 322-2, est prise par le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie. Cette décision est applicable sous réserve de l'inscription de cette spécialité sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17.

La décision du directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie mentionnée à l'alinéa précédent doit être communiquée aux ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé dans le délai maximal de quinze jours suivant la date de réception par l'Union nationale des caisses d'assurance maladie de l'avis définitif de la Commission de la transparence.

#### **Article R163-11**

I. - Le prix d'un médicament inscrit sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 peut être modifié par convention conclue entre l'entreprise qui l'exploite et le comité économique des produits de santé ou, à défaut, par décision du comité.

II. - Lorsque la demande de modification du prix émane de l'entreprise exploitant le médicament, celle-ci adresse sa demande, accompagnée d'un dossier comportant les informations nécessaires, au comité économique des produits de santé ; une copie de ce dossier est adressée au ministre chargé de la sécurité sociale.

La décision relative à la demande de modification du prix d'un médicament doit être prise et notifiée à l'entreprise dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande par le comité économique des produits de santé. Le prix modifié est publié au Journal officiel dans ce délai.

Si le nombre de demandes tendant à la modification du prix des médicaments est exceptionnellement élevé, le délai peut être prorogé une seule fois de soixante jours. Cette prorogation doit être notifiée au demandeur.

Si les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise qui exploite le médicament sont insuffisants, notamment pour la négociation de la convention mentionnée à l'article L. 162-17-4, la liste des renseignements complémentaires qu'elle doit fournir lui est immédiatement notifiée par le comité économique des produits de santé. Dans ce cas, le délai est suspendu à compter de la date de réception de la notification et jusqu'à la date de réception des renseignements complémentaires demandés.

A l'expiration des délais précités, si aucune décision relative à la modification du prix n'a été notifiée à l'entreprise, la modification du prix est accordée tacitement et est mentionnée dans un avis publié au Journal officiel.

En cas d'accord conventionnel sur la modification du prix d'un médicament fixé par arrêté, cette modification entre en vigueur après abrogation de l'arrêté, laquelle doit intervenir dans les délais prévus aux alinéas ci-dessus.

III. - Lorsque la demande de modification du prix émane des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie ou du comité économique des produits de santé, l'entreprise qui exploite le médicament en est informée. Celle-ci peut présenter des observations écrites ou demander à être entendue par le comité, dans le mois suivant la réception de cette information.

## Article R163-12

Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription sur les listes ou l'une des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, notamment une extension des indications thérapeutiques, ou dans les données qui ont été prises en compte dans la fixation du prix du médicament, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue d'en faire part au ministre chargé de la sécurité sociale et à la Haute Autorité de santé ; celui-ci en informe le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé. A cette occasion, les conditions d'inscription peuvent être modifiées à l'initiative des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé ou à la demande de l'entreprise qui exploite le médicament, après avis de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 ; le prix peut également être modifié à cette occasion, à la demande de l'entreprise, du comité économique des produits de santé ou des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie, dans les conditions prévues à l'article R. 163-11.

A la demande du ministre chargé de la sécurité sociale, du ministre chargé de la santé ou de la Haute Autorité de santé, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue de fournir les informations nécessaires à l'appréciation des conditions d'inscription, de renouvellement de l'inscription ou de maintien du médicament sur les listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

A la demande du comité économique des produits de santé, l'entreprise qui exploite le médicament est tenue de fournir les informations nécessaires à l'appréciation des conditions de fixation du prix du médicament inscrit sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17.

L'absence de transmission des informations relatives à l'inscription sur les listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, en application des premier et deuxième alinéas ci-dessus, peut entraîner la radiation des médicaments concernés dans les conditions prévues par les articles R. 163-13 et R. 163-14.

## Article R163-13

I.-Le ministre chargé de la sécurité sociale et le ministre chargé de la santé informent l'entreprise qui exploite le médicament de leur intention de radier un médicament des listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. L'Union nationale des caisses d'assurance maladie est également informée de cette intention.

Le directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie informe l'entreprise qui exploite un médicament inscrit sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 de son intention de modifier le taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition de ce médicament lorsque cette modification résulte d'un changement dans l'appréciation du niveau de service médical rendu par le produit. Le ministre chargé de la sécurité sociale, le ministre chargé de la santé et le comité économique des produits de santé sont également informés de cette intention.

Dans les deux cas, l'entreprise qui exploite le médicament peut présenter des observations écrites ou demander à être entendue par la commission prévue à l'article R. 163-15, dans le mois suivant réception de cette information.

II.-Lorsqu'un nouveau taux de participation de l'assuré aux frais d'acquisition d'un médicament a été fixé en application de l'article R. 322-1, les décisions du directeur général de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie appliquant effectivement ce taux aux médicaments concernés ne peuvent prendre effet avant l'expiration d'un délai d'un mois suivant la date d'entrée en vigueur de ce taux.

## Article R163-14

Les décisions portant refus d'inscription sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, refus de renouvellement de l'inscription, radiation de ces listes ou refus de modification du prix ou de baisse du taux de participation de l'assuré, sont communiquées à l'entreprise avec la mention des motifs de ces décisions ainsi que des voies et délais de recours qui leur sont applicables.

## Section 2 : Commission de la transparence

### Article R163-15

Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5 – En vigueur au 1<sup>er</sup> mai 2012

La commission de la transparence comprend :

1° Vingt membres titulaires ayant voix délibérative, nommés par décision du collège de la Haute Autorité de santé pour une durée de trois ans renouvelable deux fois :

- a) Un président choisi en raison de sa compétence scientifique dans le domaine du médicament ;
- b) Deux vice-présidents ;
- c) Dix-sept membres titulaires choisis en raison de leur compétence scientifique ;

2° Six membres suppléants, nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires, qui assistent aux séances avec voix consultative et sont appelés, dans l'ordre de leur nomination, à remplacer les membres titulaires ;

3° Huit membres ayant une voix consultative :

a) Quatre membres de droit :

-le directeur de la sécurité sociale, ou son représentant ;

-le directeur général de la santé, ou son représentant ;

-le directeur général de l'offre de soins, ou son représentant ;

-le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou son représentant.

Chacun d'eux peut se faire accompagner par une personne de ses services ;

b) Les directeurs de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, de la Caisse nationale du régime social des indépendants et de la Caisse centrale de la mutualité sociale agricole, ou leur représentant, médecin ou pharmacien, qu'ils désignent ;

c) Un représentant des organisations syndicales représentatives des fabricants de produits pharmaceutiques nommé, sur proposition de celles-ci, par décision du collège de la Haute Autorité de santé

### Article R163-16

I. - Les délibérations de la commission mentionnée à l'article R. 163-15 ne sont valables que si au moins douze membres ayant voix délibérative de la commission sont présents.

II. - Les avis sont pris à la majorité des suffrages, le président ayant voix prépondérante en cas de partage égal des voix. Ils sont motivés.

III. - Lorsque l'avis porte sur l'inscription, la modification des conditions d'inscription ou le renouvellement de l'inscription d'un médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 ou sur l'inscription ou la modification des conditions d'inscription sur la liste prévue à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, cet avis est immédiatement communiqué à l'entreprise qui exploite le médicament.

L'entreprise peut, dans les huit jours suivant la réception de cet avis, demander à être entendue par la commission ou présenter ses observations écrites. La commission peut modifier son avis compte tenu des observations présentées.

L'avis définitif est communiqué à l'entreprise, avec copie au comité économique des produits de santé et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie, et publié au Bulletin officiel du ministère chargé de la sécurité sociale.

#### **Article R163-17**

Modifié par Décret n°2012-745 du 9 mai 2012 - art. 4 – En vigueur au 1<sup>er</sup> juillet 2012

La commission mentionnée à l'article R. 163-15 se réunit sur convocation de son président.

La commission élabore son règlement intérieur.

Son président peut faire appel à des rapporteurs extérieurs à la commission.

Un rapporteur ou un expert intervenant dans l'examen d'un médicament devant la commission mentionnée à l'article R. 5140 du code de la santé publique ne peut intervenir comme expert représentant de l'entreprise exploitant le médicament pour l'examen du même médicament devant la commission mentionnée à l'article R. 163-15.

Les membres de la commission ainsi que les membres des services accompagnant les membres de droit et les rapporteurs sont soumis aux dispositions de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique.

#### **Article R163-18**

Modifié par Décret n°2012-1116 du 2 octobre 2012 - art. 3 – En vigueur au 5 octobre 2012

L'avis mentionné au premier alinéa de l'article R. 163-4, ainsi que celui rendu par la commission en application de l'article L. 619 du code de la santé publique, comportent notamment :

1° L'appréciation du bien-fondé, au regard du service médical rendu, de l'inscription du médicament sur les listes, ou l'une des listes, prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ;

L'avis porte distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées par l'autorisation de mise sur le marché, en distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de populations pertinents au regard de l'appréciation du service médical rendu ;

L'avis portant sur l'inscription du médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 mentionne expressément les indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription. Il peut préconiser d'assortir l'inscription de la clause mentionnée au troisième alinéa de l'article R. 163-2 ;

2° Une comparaison du médicament, en termes de service médical rendu, avec ceux de la classe pharmaco-thérapeutique de référence ; pour les médicaments dont l'inscription sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est sollicitée, cette comparaison est, sauf impossibilité signalée

par la commission, effectuée au moins avec les médicaments inscrits venant en premiers par le nombre de journées de traitement, avec le médicament de cette classe dont le coût du traitement est le moins élevé et avec le dernier médicament inscrit dans la même classe ; le cas échéant, cette comparaison porte sur les médicaments à même visée thérapeutique ;

L'avis comporte l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament par rapport à ceux mentionnés ci-dessus et figurant sur la (ou les) liste (s) sur lesquelles l'inscription est sollicitée ; cette appréciation doit porter distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées au 1° ci-dessus. L'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament peut être majeure, importante, modérée, mineure ou inexistante ;

3° Lors du renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, la réévaluation du service médical rendu dans les conditions prévues à l'article R. 163-6.

4° Une appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament et notamment sur les durées de traitement, la posologie et les autres indications utiles à une bonne prescription du médicament ; pour les médicaments dont l'inscription ou le renouvellement de celle-ci sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 est demandée, ces modalités sont précisées à l'égard de chacune des indications thérapeutiques proposées ; à l'occasion du renouvellement de l'inscription, les modalités réelles d'utilisation et les indications thérapeutiques constatées sont comparées aux modalités d'utilisation et aux indications thérapeutiques retenues lors des avis précédents ;

5° L'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription, selon les données épidémiologiques disponibles. Le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises ;

6° Pour les médicaments inscrits sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17, leur classement au regard de la participation des assurés aux frais d'acquisition dans trois catégories déterminées selon que le service médical rendu est soit majeur ou important, soit modéré, soit faible ; l'avis précise, le cas échéant, si le médicament doit être considéré comme irremplaçable pour l'application du premier alinéa de l'article R. 322-2 ;

7° L'appréciation du conditionnement approprié au regard des indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription, de la posologie et de la durée de traitement ;

La commission peut, en outre, indiquer les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le demandeur à l'occasion du renouvellement de l'inscription sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17.

## **Article R163-19**

A la demande du ministre chargé de la sécurité sociale ou du ministre chargé de la santé, la commission mentionnée à l'article R. 163-15 donne un avis sur :

1° Le bien-fondé de l'inscription, du renouvellement d'inscription ou de la modification des conditions d'inscription des spécialités génériques définies au 5° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, sur les listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique ;

2° Le maintien du médicament sur les listes, ou l'une des listes, prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, compte tenu de la modification des données sur lesquelles est fondée l'inscription ; l'avis portant sur le maintien du médicament sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 peut préconiser d'assortir l'inscription de la clause mentionnée au troisième alinéa de l'article R. 163-2 ;

3° L'inscription des médicaments sur la liste mentionnée à l'article L. 595-7-1 du code de la santé publique. L'avis comporte notamment les rubriques visées aux 1°, 2° et 6° de l'article R. 163-18 ;

4° L'établissement de classifications des médicaments en fonction de leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques ou de leurs indications ainsi que le classement des produits dans ces classifications ;

5° Les règles de conditionnement des médicaments par classe thérapeutique et la conformité à ces règles des conditionnements présentés ;

6° Toute question touchant à la consommation, au remboursement, à la prise en charge et aux conditions d'utilisation thérapeutique des médicaments figurant sur les listes prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 du présent code et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

### **Article R163-20**

Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5 – En vigueur au 1<sup>er</sup> mai 2012

I. - La commission mentionnée à l'article R. 163-15 donne un avis, à la demande du ministre chargé de la sécurité sociale, du ministre chargé de la santé, ou, pour l'exercice de ses compétences propres, du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, sur les documents suivants :

1° Les documents d'information à l'usage des praticiens portant sur la comparaison des médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique ;

Ces documents doivent notamment rappeler les références médicales opposables visées à l'article L. 162-12-15 et les spécialités génériques commercialisées figurant au répertoire mentionné à l'article R. 5143-8 du code de la santé publique ;

2° Les fiches d'information thérapeutique préparées en vue d'être annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, prévues au troisième alinéa de l'article R. 163-2 ainsi que des fiches de même nature, publiées au Bulletin officiel du ministre chargé de la sécurité sociale, pour des médicaments dont les conditions d'utilisation nécessitent une information particulière des prescripteurs et notamment ceux qui sont soumis aux conditions de prescription restreinte prévues aux articles R. 5143-5-1 à R. 5143-5-6 du code de la santé publique ;

3° Des recommandations destinées aux prescripteurs et relatives à l'usage des médicaments.

La publication et la diffusion de tous les documents précités ne peuvent intervenir qu'après accord du ministre chargé de la sécurité sociale et du ministre chargé de la santé.

II. - La commission mentionnée à l'article R. 163-15 donne un avis sur les recommandations de bonne pratique et les références médicales établies par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé prévues à l'article L. 162-12-15.

### **Article R163-21**

La commission mentionnée à l'article R. 163-15 peut réévaluer le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes, ou l'une des listes, prévues au premier alinéa de l'article L. 162-17 et à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique par classe pharmaco-thérapeutique ou à même visée thérapeutique, notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration majeure du service médical rendu susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures.

## Annexe 2 : Article L162-17-2-1 du code de la sécurité sociale

Modifié par LOI n°2012-1404 du 17 décembre 2012 - art. 57

Modifié par LOI n°2012-1404 du 17 décembre 2012 - art. 73 (V)

Lorsqu'il n'existe pas d'alternative appropriée, toute spécialité pharmaceutique faisant l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue au I de l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique, tout produit ou toute prestation prescrit en dehors du périmètre des biens et services remboursables pour le traitement d'une affection de longue durée remplissant les conditions prévues aux 3° ou 4° de l'article L. 322-3 du présent code ou d'une maladie rare telle que définie par le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins peut faire l'objet, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, d'une prise en charge ou d'un remboursement. La spécialité, le produit ou la prestation doit figurer dans un avis ou une recommandation relatifs à une catégorie de malades formulés par la Haute Autorité de santé, après consultation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour les produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique, à l'exception des spécialités pharmaceutiques faisant déjà l'objet, dans l'indication thérapeutique concernée, d'une recommandation temporaire d'utilisation prévue à l'article L. 5121-12-1 du même code. La prise en charge ou le remboursement sont décidés par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie. En accord, le cas échéant, avec la recommandation temporaire d'utilisation mentionnée ci-dessus et la convention afférente conclue entre l'entreprise et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'arrêté peut fixer des conditions de prise en charge et comporter l'obligation pour le laboratoire ou le fabricant de déposer, notamment, pour l'indication considérée, une demande d'autorisation de mise sur le marché ou une demande d'inscription du produit ou de la prestation sur les listes mentionnées aux articles L. 162-17 ou L. 165-1 du présent code ou à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique. Il peut également comporter l'obligation pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients. Cet arrêté peut également fixer les conditions de prise en charge d'une catégorie de spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations présentant des caractéristiques analogues.

Les spécialités, produits ou prestations faisant l'objet de l'arrêté ne peuvent être pris en charge que si leur utilisation est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation. Ils doivent en outre être inscrits explicitement dans le protocole de soins mentionné à l'article L. 324-1 du présent code. L'arrêté précise le délai au terme duquel le médecin-conseil et le médecin traitant évaluent conjointement l'opportunité médicale du maintien de la prescription de la spécialité, du produit ou de la prestation.

Lorsque la spécialité pharmaceutique, le produit ou la prestation bénéficie d'au moins une indication remboursable, il est pris en charge ou remboursé en application des dispositions des alinéas précédents dans les mêmes conditions que celles qui s'appliquent à l'indication ou aux indications prises en charge.

Lorsque la spécialité pharmaceutique, le produit ou la prestation n'est inscrit sur aucune des listes mentionnées aux articles L. 162-17 ou L. 165-1 du présent code ou à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, il est pris en charge ou remboursé dans la limite d'une base forfaitaire annuelle par patient fixée par décision des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, après avis de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie.

Si l'arrêté de prise en charge comporte une obligation pour le laboratoire ou le fabricant édictée en application du premier alinéa du présent article et que, passé un délai de vingt-quatre mois après la publication de l'arrêté, cette obligation n'a pas été respectée, le comité économique des produits de santé peut fixer, après que l'entreprise a été mise en mesure de présenter ses observations, une pénalité annuelle à la charge du laboratoire ou du fabricant. Le montant de la pénalité ne peut être supérieur à 10 % du chiffre d'affaires réalisé en France par l'entreprise au titre du dernier exercice clos pour le produit considéré ; elle est reconductible, le cas échéant, chaque année.

La pénalité est recouvrée par les organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, son produit est affecté selon les modalités

prévues à l'article L. 162-37. Le recours présenté contre la décision prononçant cette pénalité est un recours de pleine juridiction.

Les modalités d'application du présent article, notamment la procédure de prise en charge dérogatoire prévue au premier alinéa ainsi que les règles, les délais de procédure et les modes de calcul de la pénalité financière mentionnée aux deux alinéas précédents sont déterminés par décret en Conseil d'Etat.

## Annexe 3 : Composition de la Commission

**HAS**

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### DECISION N° 2011.03.055/MJ

du 9 mars 2011

#### du Collège de la Haute Autorité de santé portant nomination des membres de la Commission de la Transparence prévue à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale

Le Collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 mars 2011,

Vu la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie,

Vu le décret n° 2004-1139 du 26 octobre 2004 relatif à la Haute Autorité de santé,

Vu les articles R.163-15 et suivants du code de la sécurité sociale,

Vu le décret du 10 janvier 2008 portant nomination des membres de la Haute Autorité de santé,

Vu la décision n° 2008.03.037 du collège de la Haute Autorité de Santé portant nomination des membres de la Commission de la transparence,

décide :

**Art. 1<sup>er</sup>.** M. Gilles BOUVENOT est renouvelé dans ses fonctions de Président de la Commission de la transparence mentionnée à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale.

**Art. 2.** Sont nommés membres ayant voix délibérative de la Commission de la transparence mentionnée à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale :

En tant que membre titulaire :

- ALBIN Nicolas
- AUTRET-LECA Elisabeth, renouvelée dans ses fonctions de vice-présidente
- CARIOU Alain, renouvelé dans ses fonctions
- COURTEILLE Frédéric
- DUBOC Denis, renouvelé dans ses fonctions
- DURANTEAU Lise, renouvelée dans ses fonctions
- JOURDAN Jacques, en qualité de vice-président
- KOENIG-LOISEAU Marie-Agnès, renouvelée dans ses fonctions
- MAISON Patrick
- MATHONIERE Florence
- NONY Patrice, renouvelé dans ses fonctions
- OGER Emmanuel, renouvelé dans ses fonctions
- ORLIKOWSKI David
- SALLIN-SOLARY Judith
- SICHEL Claude, renouvelé dans ses fonctions
- TREMOLIERES François
- VARIN Rémi
- WIERRE Patrick, renouvelé dans ses fonctions
- ZUREIK Mahmoud

En tant que membre suppléant :

- ALPEROVITCH Annick
- BERDAI Driss
- PONSONNAILLE Jean
- VILLANI Patrick

**Art. 3.** La présente décision sera publiée au Bulletin Officiel Santé-Protection sociale-Solidarité.

Fait à Saint-Denis, le 9 mars 2011

Pour le Collège,  
le Président,  
Professeur Jean-Luc HAROUSSEAU

2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX – Tél. : +33(0)1 55 93 70 00 – Fax : +33(0)1 55 93 74 00  
www.has-sante.fr – N° SIRET : 110 000 445 00012 – code APE : 8411 Z

M. François TREMOLIERES a présenté sa démission le 8 décembre 2011.

M. Mahmoud ZUREIK a démissionné à compter de septembre 2012.

M. Patrick MAISON a démissionné à compter d'octobre 2012.

M. Michel MINZ a été élu membre titulaire par décision du Collège du 21 novembre 2012 (cf. annexe).

REPUBLIQUE FRANCAISE



**DECISION N° 2012.173/DC/SEM du collège de la Haute Autorité de santé du 21 novembre 2012 portant nomination d'un membre de la Commission de la Transparence prévue à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 21 novembre 2012,

Vu la loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie,  
Vu les articles R.163-15 et suivants du code de la sécurité sociale,  
Vu la décision n° 2011.03.055/MJ du 9 mars 2011 du collège de la Haute Autorité de Santé portant nomination des membres de la Commission de la transparence,  
Vu la déclaration d'intérêts de M. Michel MINZ,

décide :

Article 1<sup>er</sup>

Monsieur Michel MINZ est nommé membre titulaire ayant voix délibérative de la Commission de la transparence mentionnée à l'article R.163-15 du code de la sécurité sociale.

Article 2

La présente décision sera publiée au Bulletin Officiel Santé-Protection sociale-Solidarité.

Fait le 21 novembre 2012

Pour le collège :  
*Le président,*  
PR J.-L. HAROUSSEAU  
*signé*

## **Annexe 4 : Règlement intérieur de la Commission**

### **REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE** Version en vigueur du 28 septembre 2011 au 5 décembre 2012

**28 septembre 2011**

Vu le code de la sécurité sociale et notamment les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R. 161-71, R. 161-76, R. 161-85 ;  
Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 5123-2 et L. 5123-3 ;  
Vu le règlement intérieur du Collège de la Haute Autorité de santé ;

Le règlement intérieur de la Commission de la transparence est arrêté comme suit :

## SOMMAIRE

**ARTICLE I – MISSIONS DE LA COMMISSION**

**ARTICLE II – COMPOSITION DE LA COMMISSION**

**ARTICLE III – FONCTIONNEMENT DE LA COMMISSION**

**ARTICLE IV – PROCEDURE D’EVALUATION ET D’ELABORATION DES TRAVAUX**

**ARTICLE V – DEONTOLOGIE**

**ARTICLE VI – DISPOSITIONS DIVERSES**

-----

**ANNEXE 1 – SERVICE MEDICAL RENDU ET AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU**

**ANNEXE 2 – RECOMMANDATIONS**

- RECOMMANDATION RELATIVE AUX CONDITIONNEMENTS DES MEDICAMENTS DESTINES A UN TRAITEMENT D’UN MOIS
- RECOMMANDATION RELATIVE AUX MEDICAMENTS CONSTITUES PAR UNE ASSOCIATION FIXE DE PLUSIEURS PRINCIPES ACTIFS

## ARTICLE I - MISSIONS DE LA COMMISSION

La Commission a pour missions de :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement de l'inscription des médicaments ainsi que sur la modification des conditions d'inscription d'un médicament sur la liste prévue au 1<sup>er</sup> alinéa de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale. (art. R.163-4 du code de la sécurité sociale).  
En application de l'article R.161-77-2 du code de la sécurité sociale, le Président du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) peut décider, dans le mois suivant la réception de la demande, de confier au Collège l'examen de cette demande. L'auteur de la demande est informé sans délai de cette décision.  
Si le Collège ne se saisit pas de la demande dans ce délai, le dossier est traité par la Commission jusqu'à la fin de la procédure.
- réévaluer le Service Médical Rendu (SMR) des médicaments inscrits sur les listes ou l'une des listes prévues à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et à l'article L.5123-3 du code de la santé publique, par classe pharmaco-thérapeutique et/ou à même visée thérapeutique ; ceci notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures ou lorsque le contexte scientifique qui a fondé l'avis rendu précédemment a évolué de façon significative ou notoire. (art. R.163-21 du code de la sécurité sociale).
- établir et diffuser des documents d'information sur les produits de santé. (art. L.161-37-1° et R.161-72 du code de la sécurité sociale).
- donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie (art. R.163-21 du code de la sécurité sociale).
- établir les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, prévues au troisième alinéa de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale.
- se prononcer sur toute question à propos de laquelle elle est saisie par le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale et le Collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci. (art. R.163-19 du code de la sécurité sociale).

## ARTICLE II - COMPOSITION DE LA COMMISSION

Conformément à l'article R. 163-15 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence est composée de :

- ▶ vingt membres titulaires ayant voix délibérative, nommés par décision du Collège de la HAS pour une durée de trois ans renouvelable deux fois ;
- ▶ un président choisi en raison de sa compétence scientifique dans le domaine du médicament ; deux vice-présidents ;
- ▶ dix-sept membres titulaires choisis en raison de leur compétence scientifique, de
- ▶ six membres suppléants, nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires, qui assistent aux séances avec voix consultative et sont appelés, dans l'ordre de leur nomination, à remplacer les membres titulaires, et de
- ▶ huit membres ayant voix consultative, listés dans l'article cité ci-dessus.

### **Participation aux réunions de personnes extérieures à la Commission**

Peuvent assister aux réunions de la Commission, en tant que de besoin :

- les membres du « Service évaluation des médicaments notamment le chef de projet responsable des sujets soumis à l'examen de la Commission afin de répondre aux éventuelles questions ;
- les membres de la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, notamment les chefs de projet qui ont contribué à l'évaluation préalable des sujets soumis à l'examen de la Commission ;
- toute autre personne de la HAS, avec l'accord du président de la Commission.

Exceptionnellement, des personnes extérieures à la HAS ainsi que des stagiaires de la HAS, pourront assister en nombre restreint à une séance de la Commission avec l'accord préalable du directeur de l'évaluation médicale et économique et de santé publique et du président de la Commission. Il sera fait état de leur présence en début de séance afin de s'assurer que celle-ci ne suscite pas d'objection de la part des membres de la Commission.

Par ailleurs, les membres du Collège de la HAS, ainsi que le directeur, peuvent assister aux réunions de la Commission.

### **III- 1 Secrétariat de la Commission**

Le secrétariat de la Commission est assuré par le Service évaluation des médicaments. Le Service évaluation des médicaments est chargé d'apporter l'aide administrative, réglementaire et scientifique nécessaire au bon fonctionnement de la Commission. Il assure la coordination des travaux de la Commission avec les activités des autres commissions de la HAS.

### **III- 2 Convocation et ordre du jour**

Le Président de la Commission établit le calendrier des séances de la Commission.

La Commission se réunit sur convocation de son Président.

Ce dernier arrête l'ordre du jour. L'inscription à l'ordre du jour des dossiers tient compte en premier lieu de leur ordre d'arrivée mais peut être modifiée pour répondre à des contraintes matérielles, notamment le recrutement des rapporteurs, leur disponibilité et la gestion de leurs éventuels conflits d'intérêts.

A la demande du Collège de la HAS, des points supplémentaires peuvent être inscrits à l'ordre du jour.

Au plus tard 5 jours calendaires avant la séance, le secrétariat du Service évaluation des médicaments envoie, au moins par voie électronique, aux membres de la Commission :

- la lettre de convocation nominative,
- l'ordre du jour,
- les dossiers relatifs aux points inscrits à l'ordre du jour,
- le projet de compte-rendu de la séance précédente,
- les projets d'avis relatif aux spécialités examinées lors de la séance précédente,
- les documents préparatoires et, le cas échéant, les projets d'avis rédigés par les chefs de projet dans le cadre des procédures simplifiées.

### **III- 3 Présidence des séances**

Le Président de la Commission dirige les séances. Il assure la bonne tenue des débats. Il est chargé de veiller à l'application du présent règlement intérieur et des règles de déontologie en vigueur à la HAS.

En début de séance, le Président invite les membres de la Commission à faire connaître les intérêts qu'ils n'auraient pas préalablement déclarés et qui pourraient entrer en conflits avec les dossiers inscrits à l'ordre du jour. Au regard des intérêts ainsi déclarés, le Président décide s'il convient de limiter ou d'exclure la participation d'un ou plusieurs membres à la séance.

En début de mandat, le Président désigne l'ordre dans lequel les Vice-présidents sont amenés à le remplacer en cas d'absence ou d'empêchement.

En cas d'absences réitérées d'un membre ayant voix délibérative, le Président de la Commission peut l'enjoindre de respecter ses obligations. Il en informe le Président du Collège de la HAS et peut, le cas échéant, solliciter son remplacement.

### **III- 4 Organisation des travaux**

#### **III- 4.1 Bureau**

Le Bureau de la Commission se compose du Président de la Commission, des Vice-présidents et du Service évaluation des médicaments et de toute personne autorisée par le Président.

Il prépare avec le service évaluation des médicaments les réunions de la Commission.

Il a délégation de la Commission pour :

- décider du type de procédure d'examen des dossiers soumis par les entreprises pharmaceutiques après prise en compte de leur contenu ;
- choisir les experts après avoir examiné les conflits d'intérêts ;
- lors de la phase contradictoire, décider des modalités de prise en compte des observations des entreprises pharmaceutiques sur les projets d'avis et statuer sur les observations mineures, c'est-à-dire celles ne portant ni sur l'appréciation du SMR, ni sur l'ASMR ;
- déterminer si de nouvelles données scientifiques ou réglementaires, qui sont portées à la connaissance de la Commission, nécessitent un examen et un avis ;
- décider de la suspension de l'instruction d'un dossier ;
- proposer les sujets sur lesquels portent les documents d'information.

#### **III- 4.2 Groupes de travail**

Pour préparer ses travaux, la Commission peut faire appel à des groupes de travail. Les conclusions des groupes de travail sont présentées devant la Commission pour alimenter sa réflexion.

### **III- 5 Quorum et vote**

Les délibérations de la Commission ne sont valables que si au moins douze membres de la Commission ayant voix délibérative sont présents.

En cas d'absence de quorum, la Commission se réunit à nouveau et délibère valablement.

Le quorum est calculé à partir du nombre de membres ayant voix délibérative présents et non à partir du nombre de votants.

En cas d'absence d'un membre titulaire, celui-ci est tenu d'en informer le secrétariat du Service évaluation des médicaments. Dans ce cas, un membre suppléant est appelé, dans l'ordre de nomination, à le remplacer et à voter en son lieu et place.

Après délibération, le Président propose au vote différentes motions concernant le SMR et l'ASMR. En cas de vote sur plus de 2 motions, le Président propose à nouveau au vote les 2 motions ayant obtenu le plus de voix. Il peut proposer des votes successifs en cas de répartition égale des voix lors d'un vote à 3 motions ou plus.

Le Président a voix prépondérante en cas de partage égal des voix.

## **III- 6 Adoption des projets d'avis et compte-rendu de séance**

### **III- 6.1 Rédaction et adoption des projets d'avis**

A l'issue de chaque séance, le secrétariat de la Commission rédige un projet d'avis qui est soumis pour adoption à la séance suivante.

### **III- 6.2 Compte-rendu des séances**

Le secrétariat de la Commission rédige un compte rendu qu'il soumet à la séance suivante pour adoption. Ce compte-rendu comprend notamment :

- la date de la séance
- la liste des présents et excusés
- les spécialités et sujets examinés
- la liste des rapporteurs sollicités pour expertiser les spécialités examinées
- la mention des conflits d'intérêt éventuels des rapporteurs et des membres, le cas échéant
- le cas échéant, les résumés des débats
- le résultat des votes
- le cas échéant, à la demande de l'intéressé, l'identification d'un vote, les motifs de cette identification et les opinions minoritaires.

Les projets d'avis relatifs aux spécialités examinées sont annexés à ce compte-rendu.

### **III- 6.2 Diffusion**

Le compte-rendu est diffusé aux membres de la Commission. Il est conservé et archivé par le Service évaluation des médicaments.

Le compte rendu est publié sur le site Internet de la HAS.

## **III-7 Bilan d'activité**

Un bilan trimestriel d'activité est élaboré par le Président de la Commission et le chef du Service évaluation des médicaments pour le Collège de la HAS.

Ce bilan est établi dans le cadre de l'élaboration du rapport d'activité de la HAS prévu à l'article L.161-37 alinéa 5 du code de la sécurité sociale.

Le bilan trimestriel d'activité est présenté au Collège par le Président de la Commission.

Il comporte notamment :

- des informations relatives aux avis rendus ;
- s'il y a lieu, les questions soulevées, les réponses apportées, et les propositions d'évolution de la méthode d'évaluation.

## **IV- 1 Définition des procédures simplifiées et complètes**

### **IV- 1.1 Procédures simplifiées**

L'instruction en procédure simplifiée d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modification des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne les dossiers pour lesquels le Service évaluation des médicaments et le bureau de la Commission détiennent tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis et qui ne posent pas de questions particulières.

Pour les demandes de renouvellement d'inscription, les dossiers sont examinés dans le cadre d'une procédure simplifiée s'ils répondent aux conditions suivantes :

- l'entreprise pharmaceutique ne demande pas de modification des conclusions de l'avis précédent ;
- les nouvelles données cliniques fournies par l'entreprise pharmaceutique ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- aucune nouvelle donnée de la littérature n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- aucune nouvelle donnée de pharmacovigilance n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- il n'a pas été identifié de nouvelle donnée susceptible de modifier la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Les questions diverses correspondent à des demandes examinées selon la procédure simplifiée qui concernent notamment les modifications administratives (transferts, changements de nom), les demandes d'inscription relatives à des conditionnements complémentaires, les sujets ou modifications dont la Commission prend acte.

### **IV- 1.2 Procédures complètes**

L'instruction en procédure complète d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modification des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne tous les autres cas.

### **IV- 1.3 Choix de la procédure d'instruction**

L'entreprise pharmaceutique peut indiquer dans sa demande la procédure d'instruction souhaitée. Après analyse des données présentées et nécessaires à l'instruction, la Commission ou son bureau décide de la procédure d'instruction.

Lorsque le demandeur d'une inscription exprime formellement le souhait de l'application d'une procédure d'instruction complète, cette dernière s'applique même si les conditions d'une procédure simplifiée sont remplies.

## **IV- 2 Méthode d'évaluation et d'élaboration des travaux**

La date de dépôt du dossier de la demande faite par l'entreprise pharmaceutique est celle de la date d'envoi par la HAS d'un accusé de réception du dossier, signant sa validation administrative. Cette date constitue le premier jour du délai prévu à l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale.

## **IV-2.1 Evaluation interne**

Pour chaque dossier déposé, le chef du Service évaluation des médicaments désigne un chef de projet, membre des services de la HAS. Celui-ci rassemble l'ensemble des données disponibles nécessaires pour préparer l'avis de la Commission, en particulier les données bibliographiques, en complément de celles présentées dans le dossier déposé par le demandeur. Il en effectue la synthèse et l'analyse scientifique.

Des compléments d'information peuvent être demandés à l'entreprise pharmaceutique ainsi qu'aux autres services de la HAS ou d'autres institutions. Dans le cas où la demande de compléments d'information est de nature à retarder l'examen par la Commission, l'article IV-2.3 du présent règlement s'applique.

Une synthèse du dossier et des données disponibles, appelée document préparatoire, est réalisée par le chef de projet. Ce document préparatoire est visé par le Président de la Commission et par le chef de Service évaluation des médicaments. Il est adressé aux membres de la Commission, avec l'ordre du jour de la réunion, ou au plus tard 5 jours avant la séance.

Dans le cas d'une procédure d'instruction simplifiée, le Service évaluation des médicaments propose à la Commission un projet d'avis visé par le Président de la Commission et par le chef du Service évaluation des médicaments. Ce projet d'avis est envoyé aux membres de la Commission avec l'ordre du jour de la réunion.

## **IV-2.2 Recours à l'expertise externe**

Le Président de la Commission peut faire appel à un ou plusieurs experts externes, appelés rapporteurs, chargés, en raison de leur compétence dans le domaine d'évaluation considéré, d'éclairer la Commission sur un ou plusieurs points tels que :

- l'affection en cause ;
- les stratégies habituelles de prise en charge ;
- l'analyse critique des aspects méthodologiques et/ou cliniques des études présentées ;
- l'avis sur la pertinence clinique des résultats observés ;
- l'estimation de la place du médicament examiné dans la stratégie thérapeutique et le cas échéant, de son intérêt pour la santé publique ;
- la description et une estimation de la population cible.

Les rapporteurs établissent un rapport écrit. Ils le transmettent au Service évaluation des médicaments avant la séance et au plus tard lors de celle-ci.

Le rapport écrit est transmis à tout membre de la Commission ayant voix délibérative qui en fait la demande, au plus tard lors de la séance au cours de laquelle la spécialité sera examinée.

Les rapporteurs, le cas échéant sont invités à venir présenter leur rapport devant la Commission et répondre aux questions de ses membres. Ils n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la Commission.

Le Président de la Commission communique à l'entreprise pharmaceutique qui en fait la demande, la liste des rapporteurs susceptibles d'être pressentis pour étudier le dossier. L'entreprise pharmaceutique peut faire part, dans un délai de 8 jours, de ses réserves éventuelles quant à l'intervention de ces rapporteurs. Ces objections ne pourront être retenues que s'il s'agit de motifs sérieux de nature à nuire à l'impartialité des rapporteurs retenus.

Le Président peut interroger les sociétés savantes, faire appel à des groupes d'experts ou des représentants d'associations d'usagers ou de malades et les auditionner.

### **IV-2.3 Suspension de l'instruction**

- **Suspension à l'initiative de la Commission ou de son bureau**  
Si les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise pharmaceutique qui exploite le médicament sont insuffisants, la Commission, notifie immédiatement au demandeur par courrier recommandé avec demande d'avis de réception, les informations qui sont exigées. Dans ce cas, l'instruction est suspendue à compter de la date de réception de cette notification et jusqu'à la date de réception des informations complémentaires demandées. Le Service évaluation des médicaments informe l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) de cette suspension.  
La Commission peut également suspendre l'instruction si elle a connaissance de l'existence de données susceptibles d'avoir un impact notable sur l'instruction et dans l'attente de leur prise en compte.
- **Suspension à la demande de l'entreprise pharmaceutique**  
L'entreprise pharmaceutique peut également demander la suspension de l'instruction du dossier, notamment en cas d'événements intercurrents pouvant modifier la teneur des données présentées. La demande devra être dûment motivée. Le Service évaluation des médicaments informe l'UNCAM et le CEPS de cette suspension.  
La demande de suspension doit être approuvée par le Président de la Commission. Celui-ci peut décider de la durée maximale de cette suspension. Lors de l'expiration de ce délai et en l'absence des données annoncées, la Commission peut décider de rendre son avis sur la base des seules données disponibles.  
La demande de suspension de l'instruction par l'entreprise pharmaceutique peut intervenir à tout moment de la procédure d'instruction c'est-à-dire entre le dépôt du dossier et la réception de l'avis définitif de la Commission.

Dans tous les cas, la durée de cette suspension ne peut excéder 180 jours.

### **IV-2.4 Retrait de la demande**

L'entreprise pharmaceutique peut demander le retrait de sa demande.

Si cette demande intervient avant tout examen par la Commission, le Président de la Commission prend acte de cette demande. Si la demande intervient avant que l'avis ne soit réputé définitif, le Président de la Commission prend acte de cette demande et le projet d'avis est annexé au compte-rendu. Cette demande ne peut pas intervenir après que l'avis est réputé définitif.

Dans tous les cas, le Service évaluation des médicaments informe l'UNCAM et le CEPS de ce retrait.

#### **IV-2.5 Contenu des avis**

L'avis de la Commission comporte notamment (art. R.163-18 du code de la sécurité sociale) :

- l'appréciation du bien-fondé, au regard du SMR (cf. annexe 1) de l'inscription du médicament sur les listes ou l'une des listes, prévues à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-3 du code de la santé publique ;  
L'avis porte distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées par l'autorisation de mise sur le marché, en distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de population pertinents au regard de l'appréciation du SMR.  
L'avis portant sur l'inscription du médicament sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale mentionne expressément les indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription. Il peut préconiser d'assortir l'inscription de la clause mentionnée au troisième alinéa de l'art. R.163-2 du code de la sécurité sociale ;
- une comparaison du médicament, en termes de SMR, avec ceux de la classe pharmacothérapeutique de référence ; pour les médicaments dont l'inscription sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale est sollicitée ;  
L'avis comporte l'appréciation de l'ASMR (cf. annexe1) apportée par le médicament par rapport à ceux mentionnés ci-dessus et figurant sur la (ou les) liste(s) sur lesquelles l'inscription est sollicitée ; cette appréciation doit porter distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées ci-dessus ;
- lors du renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale, la réévaluation du SMR ;
- une appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament et notamment sur les durées de traitement, la posologie et toute autre préconisation de bon usage du médicament ; pour les médicaments dont l'inscription ou le renouvellement de celle-ci sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale est demandée, ces modalités sont précisées à l'égard de chacune des indications thérapeutiques proposées ; à l'occasion du renouvellement de l'inscription, les modalités réelles d'utilisation et les indications thérapeutiques constatées sont comparées aux modalités d'utilisation et aux indications thérapeutiques retenues lors des avis précédents ;
- l'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription, selon les données épidémiologiques disponibles. Le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises ;

Le cas échéant, l'avis comporte les informations et la demande de réalisation d'études complémentaires (études demandées par l'instance octroyant l'AMM et études de post-inscription) indispensables à la réévaluation du SMR par le médicament, qui devront être présentées par le demandeur à l'occasion du renouvellement de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale ;

La Commission définit l'objectif des études post-inscription, se prononce sur l'adéquation du projet de protocole aux objectifs définis et prend en compte les résultats fournis par l'entreprise pharmaceutique dans ses avis de réévaluation et de renouvellement d'inscription. L'avis peut comporter également une comparaison du médicament avec des produits de santé autres que les médicaments ou d'autres moyens thérapeutiques disponibles lorsque cette comparaison est justifiée.

## **IV- 3 Déroulement de la séance**

### **IV-3.1 Procédure d'instruction complète**

La Commission ou son bureau détermine, tel que défini à l'article IV- 1.3 du présent règlement, les dossiers qui peuvent donner lieu à une instruction en procédure complète.

Pour les procédures d'instruction complète, les étapes de l'évaluation par la Commission sont les suivantes :

- **Présentation du dossier aux membres de la Commission**  
Le chef de projet présente oralement le dossier sous forme d'une synthèse introductive. Le(s) rapporteur(s) font état de leur analyse du dossier et répond(ent) aux questions de la Commission. Il(s) n'assiste(nt) ni aux débats ni aux votes de la Commission. En cas d'absence de ce(s) rapporteur(s), le chef de projet fait état à la Commission la teneur de leur(s) rapport(s).
- **Discussions**  
A la suite de cette présentation et en l'absence du(des) rapporteur(s), le dossier est discuté par les membres de la Commission.  
La qualification du SMR et le niveau d'ASMR sont discutés ainsi que l'ensemble des éléments de l'avis.
- **Délibérations**  
Suite aux discussions, la Commission délibère et le Président propose au vote une position commune ou des options, telles que résultant des débats.
- **Vote**  
A la demande d'un membre, le vote peut se faire à bulletins secrets.  
La qualification du SMR et le niveau d'ASMR par indication sont adoptés à la majorité des suffrages.
- **Relevé des projets d'avis**  
Les projets d'avis sont rédigés par les chefs de projet après le vote de la Commission. Ils sont regroupés dans un relevé de projets d'avis qui est envoyé aux membres de la Commission après validation par le Président.  
Sauf impossibilité, les projets d'avis sont adoptés au cours de la séance suivante. Cette adoption fait l'objet d'un vote à la majorité des suffrages. Selon la décision de la Commission, le projet d'avis peut être adopté le jour de son examen.  
Tout avis est daté du jour de la séance à laquelle il est adopté.
- **Phase contradictoire**  
Le projet d'avis adopté est envoyé à l'entreprise pharmaceutique concernée par courrier recommandé avec demande d'avis de réception et par télécopie.  
L'entreprise pharmaceutique dispose d'un délai de huit jours calendaires à réception du projet d'avis pour faire d'éventuelles observations et/ou pour demander à être entendue par la Commission.  
Au terme du délai de 8 jours, en l'absence d'observation écrite de l'entreprise pharmaceutique et/ou de demande d'audition, l'avis devient définitif.  
Les observations écrites (à l'exception des erreurs pouvant être examinées par le bureau, cf III-4) et/ou les auditions donnent lieu à discussion en Commission. Après délibérations et vote, l'avis, éventuellement modifié, devient définitif.  
Les arguments présentés lors de la phase contradictoire sont susceptibles d'entraîner une révision de l'ensemble de l'avis.

#### **Cas particulier des auditions**

Au plus tard 8 jours calendaires après la réception du projet d'avis par l'entreprise pharmaceutique, celle-ci doit adresser au Service évaluation des médicaments les motifs de l'audition et ses observations.

Une première date d'audition est fixée par le Service évaluation des médicaments. En cas d'impossibilité de l'entreprise pharmaceutique de se rendre disponible à cette date, une nouvelle date d'audition est proposée à l'entreprise pharmaceutique par le Service évaluation des médicaments qui se doit de l'accepter, faute de quoi la demande d'audition est considérée comme annulée.

En cas de demande d'une seconde date d'audition, le délai légal prévu à l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale est suspendu. Le Service évaluation des médicaments informe les ministres, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie et le Comité économique des produits de santé de cette suspension.

Dans tous les cas, l'entreprise pharmaceutique doit confirmer sa présence par courrier sous 8 jours.

Le délai prévu à l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale court de nouveau à la date effective de l'audition.

Dans un délai maximal de 8 jours précédant la date de l'audition, l'entreprise pharmaceutique communique au service évaluation des médicaments l'argumentaire qu'il prévoit de présenter à la Commission.

Lors de l'audition, l'entreprise pharmaceutique dispose de 15 minutes pour exposer le motif de sa demande et ses observations. Elle peut se faire assister d'experts de son choix. Lors de l'audition, l'entreprise pharmaceutique ne peut soumettre de nouvelles données à la Commission. A l'issue de cet exposé, la Commission pose à l'entreprise pharmaceutique les questions qu'il lui semble nécessaire de poser.

A l'issue de l'audition, de la délibération de la Commission et du vote (adoption de l'avis à la majorité des suffrages), l'avis définitif est communiqué à l'entreprise pharmaceutique qui dispose de 8 jours calendaires pour signaler d'éventuelles erreurs matérielles.

- **Diffusion des avis définitifs**

L'avis définitif est transmis à l'entreprise pharmaceutique, aux Ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au Comité économique des produits de santé, à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, aux membres de la Commission et aux rapporteurs ayant participé à l'instruction et qui en font la demande.

L'envoi de l'avis définitif à l'entreprise pharmaceutique met fin à la procédure contradictoire.

L'avis définitif est publié sur le site internet de la Haute autorité de santé, au plus tard dans un délai d'un mois suivant la fin de la phase contradictoire.

#### Nouvelles données

Si des données nouvelles sont déposées par l'entreprise pharmaceutique en cours d'instruction ou au moment de la phase contradictoire, la Commission jugera, en fonction de leur importance, si elle peut les prendre en compte dans les délais ou s'il est nécessaire de suspendre les délais d'instruction pour être en mesure de les prendre en compte. Dans le cas contraire, l'avis sera rendu sur la base des données du dossier initial et les nouvelles données devront faire l'objet d'un nouveau dépôt et d'une nouvelle instruction.

### **IV-3.2 Examen avec d'autres Commissions**

Si, dans le cadre de ses missions, la Commission participe à une évaluation faisant intervenir d'autres commissions de la HAS, un processus de concertation est mis en œuvre selon une procédure définie d'un commun accord entre les Présidents des Commissions concernées.

### **IV-3.3 Procédures d'instruction simplifiées**

La Commission ou son bureau détermine, tel que défini à l'article IV-1.3 du présent règlement, les dossiers qui peuvent donner lieu à une procédure d'instruction simplifiée.

Les projets d'avis correspondants sont envoyés aux membres avec l'ordre du jour.

Ils sont discutés et adoptés lors de la même séance.

Les questions diverses concernent notamment les modifications administratives (transferts, changements de nom), les demandes d'inscription relatives à des conditionnements complémentaires, les sujets ou modifications dont la Commission prend acte.

Les points « discussions », « phase contradictoire » et « diffusion des avis définitifs » de la phase d'instruction complète sont applicables aux procédures d'instruction simplifiée.

#### **IV- 4 Procédure d'élaboration des documents d'information**

Lorsque la Commission produit un document d'information, en particulier une synthèse d'avis, un projet est transmis à l'entreprise pharmaceutique concernée qui dispose d'un délai de huit jours calendaires pour faire valoir ses observations. A défaut, le document devient définitif.

#### **IV-5 Procédure de dépôt et d'instruction anticipés**

##### **IV-3.3 Procédure de dépôt et d'instruction anticipés**

Deux procédures d'instruction anticipée sont possibles :

1- Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, une procédure de dépôt anticipé du dossier de demande d'inscription est possible, dès la réception d'un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP). En cas de reconnaissance mutuelle, ce dépôt anticipé peut être effectué dès la disponibilité du projet de RCP.

L'instruction du dossier par la Commission de la Transparence peuvent alors être réalisées.

Ce dépôt anticipé n'exonère pas les entreprises pharmaceutiques du dépôt formel d'une demande de remboursement et de prix après octroi de l'AMM (et de la « blue box »), point de départ du délai réglementaire.

L'avis ne pourra être adopté qu'après le dépôt formel, réalisé après l'octroi de l'AMM.

2- Pour les médicaments présumés innovants, sous réserve de l'accord de la firme concernée, une étude préliminaire et une instruction anticipée peuvent être réalisées.

Au sens de la Commission, un médicament est présumé innovant lorsqu'il :

- constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique, de son mécanisme d'action ou par son mode d'administration,

1.1.1.1.1.1.1 Et

- est susceptible, sur la base des résultats annoncés par l'entreprise pharmaceutique, d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Cette appréciation ne préjuge en rien l'avis ultérieur de la Commission sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament,

1.1.1.1.1.1.2 Et

- répond, dans cette indication, à un besoin encore non ou insuffisamment couvert, notamment s'il concerne une population particulière, en l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique.

Les médicaments désignés orphelins sont supposés remplir ces 3 conditions.

Le bureau de la Commission se prononce sur le caractère présumé innovant d'un médicament après avoir analysé l'argumentaire présenté par l'entreprise pharmaceutique ou dès qu'il a connaissance de la future mise sur le marché d'un médicament susceptible de répondre aux critères précités.

##### **IV-3.3 Etude préliminaire**

Afin de préparer au mieux l'instruction des dossiers des produits présumés innovants et de limiter les délais, les médicaments présumés innovants peuvent aussi faire l'objet, en accord avec l'entreprise pharmaceutique concernée, d'une étude préliminaire.

Cette étude préliminaire des produits présumés innovants peut être réalisée dès le dépôt du dossier au Comité des médicaments à usage humain, en préambule à l'application de la procédure de dépôt et d'instruction anticipés.

Dans le cadre de cette étude préliminaire, l'entreprise pharmaceutique peut être sollicitée pour fournir des éléments d'information et il peut être fait appel à des experts externes.

La mise en œuvre de cette étude préliminaire n'exonère pas l'entreprise pharmaceutique de l'obligation de déposer un dossier complet, le cas échéant selon la procédure de dépôt anticipé décrite ci-dessus.

## ARTICLE V - DÉONTOLOGIE

Les membres de la Commission et toute personne lui apportant son concours sont tenus de se conformer aux dispositions du guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits de la HAS (mars 2010).

Ils doivent notamment s'abstenir de toute participation aux travaux de la HAS s'ils présentent des liens d'intérêts susceptibles de compromettre leur indépendance.

Les membres de la Commission sont astreints à un devoir de réserve et se doivent de ne pas divulguer les informations portées à leur connaissance du fait de leur appartenance à la Commission de la transparence.

Les personnes extérieures à la Commission, citées à l'article II.4 du présent règlement, sont astreintes à un devoir de réserve et se doivent de ne pas divulguer les informations portées à leur connaissance du fait de leur présence aux réunions de la Commission de la transparence auxquelles elles assistent.

## ARTICLE VI - DISPOSITIONS DIVERSES

### **VI-1 Publication et diffusion du règlement intérieur**

Le règlement intérieur sera publié au Bulletin officiel du Ministère de la santé.

Il est consultable sur le site Internet de la HAS.

### **VI-2 Modifications du règlement intérieur**

Le présent règlement intérieur peut être modifié par la Commission de la transparence, à son initiative ou sur proposition du Collège de la Haute autorité de santé

### **SERVICE MEDICAL RENDU (SMR)**

Le SMR prend en compte, le cas échéant :

- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- l'efficacité et les effets indésirables du médicament
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, l'existence d'alternatives
- l'intérêt pour la santé publique du médicament.

Le SMR est qualifié d'important, modéré, faible ou insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale.

#### **1.1.2 AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (ASMR)**

Les niveaux d'ASMR sont les suivants :

- I Progrès thérapeutique majeur
- II Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- III Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- IV Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
- V Absence d'amélioration du service médical rendu.

Pourront participer à la détermination du niveau d'ASMR les aspects suivants :

- Une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique ;
- Le fait qu'un médicament constitue une alternative supplémentaire utile à la stratégie thérapeutique dans tout ou partie de l'indication de l'AMM.

Par ailleurs, la Commission tiendra compte de la concomitance des développements cliniques de certains nouveaux médicaments, n'ayant pas permis de réaliser de comparaison directe.

##### **1.1.2.1 Observance**

Une Amélioration du Service Médical Rendu en termes de meilleure observance ne peut pas être attribuée en l'absence de démonstration probante dans le dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique.

##### **1.1.2.2 Cas du « complément de gamme »**

Formulation de l'absence d'ASMR :

Cette spécialité est un complément de gamme n'apportant pas d'ASMR.

## ANNEXE 2 : RECOMMANDATIONS

### Recommandation relative aux conditionnements des médicaments destinés à un traitement d'un mois

La Commission constate que les médicaments prescrits pour une durée d'un mois se présentent soit sous des conditionnements correspondant à une durée de traitement de 28 jours, soit sous des conditionnements correspondant à une durée de traitement de 30 jours. Une telle coexistence fait courir le risque de rupture de continuité de traitement lorsque sont co-prescrits des médicaments en boîte de 28 et des médicaments en boîte de 30. Par ailleurs, dans ce contexte, les conditionnements en boîte de 28 pourraient être susceptibles de favoriser la délivrance de boîtes excédentaires.

Pour ces raisons et dans le but d'harmoniser les pratiques, la Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Cette recommandation est en cohérence avec la mise à disposition de conditionnements de 90 jours destinés à des traitements d'une durée de 3 mois.

### Recommandation relative aux médicaments constitués d'une association fixe de plusieurs principes actifs

#### SERVICE MEDICAL RENDU

La Commission estime que dans le cas où une association fixe vient en substitution de chacun de ses composants pris individuellement, il faut avoir :

- démontré la bioéquivalence de l'association fixe à l'association des principes actifs pris séparément et
- justifié la place de l'association des principes actifs aux doses choisies dans la stratégie thérapeutique. La place de l'association fixe dans la stratégie thérapeutique ne peut se situer qu'après celle des composants présentés individuellement.

Dans tous les autres cas, il faut avoir :

- le cas échéant démontré la bioéquivalence de l'association fixe à l'association des principes actifs pris séparément,
- réalisé des études cliniques justifiant l'intérêt clinique de l'association fixe comparée aux principes actifs pris séparément et/ou versus traitement de référence et
- justifié la place de l'association des principes actifs aux doses choisies dans la stratégie thérapeutique.

L'appréciation du SMR prend également en compte le risque que ces associations fixes induisent un mésusage, des erreurs de prescription, d'administration ou des confusions sur leur teneur en principes actifs ainsi que des difficultés de titration.

#### **1.1.3 AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU**

En l'absence d'avantage démontré par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses principes actifs présentés individuellement ou à un comparateur de référence, la Commission considère que l'association fixe ne peut présenter d'ASMR.

La Commission estime que pour une association fixe, tout avantage revendiqué comme par exemple une meilleure observance, une diminution des effets indésirables, une meilleure efficacité..., doit être cliniquement démontré, par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

# REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Version en vigueur à compter du 5 décembre 2012

**28 septembre 2011, modifié le 7 novembre 2012**

Vu le code de la sécurité sociale et notamment les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R. 161-71, R. 161-76, R. 161-85 ;  
Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1451-1 à L. 1451-4, L. 5123-2 et L. 5123-3 ;  
Vu le règlement intérieur du Collège de la Haute Autorité de santé ;

Le règlement intérieur de la Commission de la transparence est arrêté comme suit :

## SOMMAIRE

**ARTICLE I – MISSIONS DE LA COMMISSION**

**ARTICLE II – COMPOSITION DE LA COMMISSION**

**ARTICLE III – FONCTIONNEMENT DE LA COMMISSION**

**ARTICLE IV – PROCEDURE D’EVALUATION ET D’ELABORATION DES TRAVAUX**

**ARTICLE V – DEONTOLOGIE**

**ARTICLE VI – DISPOSITIONS DIVERSES**

-----

**ANNEXE 1 – SERVICE MEDICAL RENDU ET AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU**

**ANNEXE 2 – RECOMMANDATIONS**

- RECOMMANDATION RELATIVE AUX CONDITIONNEMENTS DES MEDICAMENTS DESTINES A UN TRAITEMENT D’UN MOIS
- RECOMMANDATION RELATIVE AUX MEDICAMENTS CONSTITUES PAR UNE ASSOCIATION FIXE DE PLUSIEURS PRINCIPES ACTIFS

## ARTICLE I - MISSIONS DE LA COMMISSION

La Commission a pour missions de :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement de l'inscription des médicaments ainsi que sur la modification des conditions d'inscription d'un médicament sur la liste prévue au 1er alinéa de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale. (art. R.163-4 du code de la sécurité sociale).

En application de l'article R.161-77-2 du code de la sécurité sociale, le Président du Collège de la Haute Autorité de Santé (HAS) peut décider, dans le mois suivant la réception de la demande, de confier au Collège l'examen de cette demande. L'auteur de la demande est informé sans délai de cette décision.

Si le Collège ne se saisit pas de la demande dans ce délai, le dossier est traité par la Commission jusqu'à la fin de la procédure.

- réévaluer le Service Médical Rendu (SMR) des médicaments inscrits sur les listes ou l'une des listes prévues à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et à l'article L.5123-3 du code de la santé publique, par classe pharmaco-thérapeutique et/ou à même visée thérapeutique ; ceci notamment lorsqu'elle propose l'inscription sur ces listes ou l'une de ces listes d'un médicament apportant une amélioration du service médical rendu (ASMR) majeure, susceptible de modifier substantiellement les stratégies thérapeutiques antérieures ou lorsque le contexte scientifique qui a fondé l'avis rendu précédemment a évolué de façon significative ou notoire. (art. R.163-21 du code de la sécurité sociale).
- établir et diffuser des documents d'information sur les produits de santé. (art. L.161-37-1° et R.161-72 du code de la sécurité sociale).
- donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie (art. R.163-21 du code de la sécurité sociale).
- établir les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises, prévues au troisième alinéa de l'article R. 163-2 du code de la sécurité sociale.
- se prononcer sur toute question à propos de laquelle elle est saisie par le ministre chargé de la santé, le ministre chargé de la sécurité sociale et le Collège de la HAS, en matière d'évaluation du SMR des médicaments et sur les conditions de prescription ou d'emploi de ceux-ci. (art. R.163-19 du code de la sécurité sociale).

## ARTICLE II - COMPOSITION DE LA COMMISSION

### **II.1 Composition de la Commission**

Conformément à l'article R. 163-15 du code de la sécurité sociale, la Commission de la transparence nommée par le Collège de la Haute autorité de santé est composée de :

- vingt membres titulaires ayant voix délibérative, nommés par décision du Collège de la HAS pour une durée de trois ans renouvelable deux fois, soient :
  - un président choisi en raison de sa compétence scientifique dans le domaine du médicament ;
  - deux vice-présidents et
  - dix-sept membres titulaires,

de

- six membres suppléants, nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires, qui assistent aux séances avec voix consultative et sont appelés, dans l'ordre de leur nomination, à remplacer les membres titulaires,

choisis en raison de leur compétence scientifique,

et de

- huit membres ayant voix consultative.

### **II.2 Participation aux réunions de personnes extérieures à la Commission**

Peuvent assister aux réunions de la Commission, en tant que de besoin :

- les membres du « Service évaluation des médicaments notamment le chef de projet responsable des sujets soumis à l'examen de la Commission afin de répondre aux éventuelles questions ;
- les membres de la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique, notamment les chefs de projet qui ont contribué à l'évaluation préalable des sujets soumis à l'examen de la Commission ;
- toute autre personne de la HAS, avec l'accord du Président de la Commission.

Exceptionnellement, des personnes extérieures à la HAS ainsi que des stagiaires de la HAS, pourront assister en nombre restreint à une séance de la Commission avec l'accord préalable du directeur de l'évaluation médicale et économique et de santé publique et du Président de la Commission. Il sera fait état de leur présence en début de séance afin de s'assurer que celle-ci ne suscite pas d'objection de la part des membres de la Commission.

Par ailleurs, les membres du Collège de la HAS, ainsi que le directeur, peuvent assister aux réunions de la Commission.

## ARTICLE III - FONCTIONNEMENT DE LA COMMISSION

### **III- 1 Secrétariat de la Commission**

Le secrétariat de la Commission est assuré par le Service évaluation des médicaments.

Le Service évaluation des médicaments est chargé d'apporter l'aide administrative, réglementaire et scientifique nécessaire au bon fonctionnement de la Commission. Il assure la coordination des travaux de la Commission avec les activités des autres commissions de la HAS.

### **III- 2 Convocation et ordre du jour**

Le Président de la Commission établit le calendrier des séances de la Commission.

La Commission se réunit sur convocation de son Président.

Ce dernier arrête l'ordre du jour. L'inscription à l'ordre du jour des dossiers tient compte en premier lieu de leur ordre d'arrivée mais peut être modifiée pour répondre à des contraintes matérielles, notamment le recrutement des rapporteurs, leur disponibilité et la gestion de leurs éventuels conflits d'intérêts.

A la demande du Collège de la HAS, des points supplémentaires peuvent être inscrits à l'ordre du jour.

Au plus tard 5 jours calendaires avant la séance, le secrétariat du Service évaluation des médicaments envoie, au moins par voie électronique, aux membres de la Commission :

- la lettre de convocation nominative,
- l'ordre du jour,
- les dossiers relatifs aux points inscrits à l'ordre du jour,
- le projet de compte-rendu de la séance précédente,
- les projets d'avis relatif aux spécialités examinées lors de la séance précédente,
- les documents préparatoires et, le cas échéant, les projets d'avis rédigés par les chefs de projet dans le cadre des procédures simplifiées.

### **III- 3 Présidence des séances**

Le Président de la Commission dirige les séances. Il assure la bonne tenue des débats. Il est chargé de veiller à l'application du présent règlement intérieur et des règles de déontologie en vigueur à la HAS.

Avant l'examen de chacun des dossiers prévus à l'ordre du jour, le Président invite les membres de la Commission à faire connaître les intérêts qu'ils n'auraient pas préalablement déclarés et qui pourraient entrer en conflits avec chacun des dossiers à l'ordre du jour. Au regard des liens ainsi déclarés, le Président peut décider d'exclusion de la séance, le temps de l'examen du dossier concerné, un ou plusieurs membres.

En début de mandat, le Président désigne l'ordre dans lequel les Vice-présidents sont amenés à le remplacer en cas d'absence ou d'empêchement.

En cas d'absences réitérées d'un membre ayant voix délibérative, le Président de la Commission peut l'enjoindre de respecter ses obligations. Il en informe le Président du Collège de la HAS et peut, le cas échéant, solliciter son remplacement.

### **III- 4 Organisation des travaux**

#### **III- 4.1 Bureau**

Le Bureau de la Commission se compose du Président de la Commission, des Vice-présidents et du Service évaluation des médicaments et de toute personne autorisée par le Président.

Il prépare avec le Service évaluation des médicaments les réunions de la Commission.

Il a délégation de la Commission pour :

- décider du type de procédure d'examen des dossiers soumis par les entreprises pharmaceutiques après prise en compte de leur contenu ;
- choisir les experts après avoir examiné les liens d'intérêts ;
- lors de la phase contradictoire, décider des modalités de prise en compte des observations des entreprises pharmaceutiques sur les projets d'avis et statuer sur les observations mineures, c'est-à-dire celles ne portant ni sur l'appréciation du SMR, ni sur l'ASMR ;
- déterminer si de nouvelles données scientifiques ou réglementaires, qui sont portées à la connaissance de la Commission, nécessitent un examen et un avis ;
- décider de la suspension de l'instruction d'un dossier ;
- proposer les sujets sur lesquels portent les documents d'information.

#### **III- 4.2 Groupes de travail**

Pour préparer ses travaux, la Commission peut faire appel à des groupes de travail. Les conclusions des groupes de travail sont présentées devant la Commission pour alimenter sa réflexion.

### **III- 5 Quorum et vote**

Les délibérations de la Commission ne sont valables que si au moins douze membres de la Commission ayant voix délibérative sont présents.

En cas d'absence de quorum, la Commission se réunit à nouveau et délibère valablement.

En cas d'absence d'un membre, celui-ci est tenu d'en informer le secrétariat du Service évaluation des médicaments.

Dossier par dossier, en cas d'absence d'un membre titulaire ou en cas de déport pour lien d'intérêt, un membre suppléant est appelé, dans l'ordre de nomination, à le remplacer.

Après délibération, le Président propose au vote les revendications de l'entreprise pharmaceutique ainsi que les différentes motions résultant des débats portant sur le SMR et l'ASMR. En cas de vote sur plus de 2 motions, le Président peut proposer à nouveau au vote les 2 motions ayant obtenu le plus de voix. Il peut proposer des votes successifs en cas de répartition égale des voix lors d'un vote à 3 motions ou plus.

En cas de majorité simple d'abstentions, il est procédé à un nouveau débat et à un nouveau vote à une séance suivante. Lors de ce nouvel examen, quels que soient les résultats des votes, la Commission délibère valablement.

Le Président de la Commission a voix prépondérante en cas de partage égal des voix.

### **III- 6 Adoption des projets d'avis et procès-verbal de séance**

#### **III- 6.1 Rédaction et adoption des projets d'avis**

A l'issue de chaque séance, le secrétariat de la Commission rédige un projet d'avis qui est soumis pour adoption à la séance suivante.

#### **III- 6.2 Procès-verbaux des séances**

Pour chaque séance de la Commission, un procès verbal est rendu public. Ce procès verbal est composé de l'ordre du jour et du compte-rendu. Ce dernier comporte :

- la date de la séance
- la liste des présents et excusés
- les spécialités et sujets examinés
- les revendications des entreprises pharmaceutiques
- les participations et non participations des rapporteurs et des membres de la Commission eu égard aux liens d'intérêt éventuels<sup>8</sup>.
- la teneur des débats
- les résultats des votes et leurs explications éventuelles, le cas échéant, les opinions minoritaires ainsi que, à la demande de l'intéressé, l'identification d'un vote et les motifs de cette identification.

Les projets d'avis relatifs aux spécialités examinées sont annexés à ce compte-rendu.

#### **III- 6.3 Diffusion**

Le procès verbal est diffusé aux membres de la Commission. Il est conservé et archivé par le Service évaluation des médicaments.

Le procès verbal est publié sur le site Internet de la HAS.

### **III-7 Bilan / Rapport d'activité**

Un bilan annuel d'activité est élaboré par le Président de la Commission et le chef du Service évaluation des médicaments pour le Collège de la HAS.

Ce bilan est établi dans le cadre de l'élaboration du rapport d'activité de la HAS prévu à l'avant dernier alinéa de l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

Le bilan annuel d'activité est présenté au Collège par le Président de la Commission.

---

<sup>8</sup> Les déclarations publiques d'intérêts décrivant les liens d'intérêts des membres et des rapporteurs sont publiées sur le site internet de la HAS.

Il comporte notamment :

- des informations relatives aux avis rendus ;
- s'il y a lieu, les questions soulevées, les réponses apportées, et les propositions d'évolution de la méthode d'évaluation.

De plus, la Commission élabore un rapport annuel d'activité remis au Parlement, tel que prévu à l'avant dernier alinéa de l'article L. 161-37 du code de la sécurité sociale.

Il comporte notamment :

- des informations relatives aux avis rendus pendant l'année considérée
- les modalités et principes selon lesquels sont mis en œuvre les critères d'évaluation des médicaments

## **ARTICLE IV – PROCÉDURE D'ÉVALUATION ET D'ÉLABORATION DES TRAVAUX**

### **IV- 1 Définition des procédures simplifiées et complètes**

#### **IV- 1.1 Procédures simplifiées**

L'instruction en procédure simplifiée d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modification des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne les dossiers pour lesquels le Service évaluation des médicaments et le bureau de la Commission détiennent tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis et qui ne posent pas de questions particulières.

Pour les demandes de renouvellement d'inscription, les dossiers sont examinés dans le cadre d'une procédure simplifiée s'ils répondent aux conditions suivantes :

- l'entreprise pharmaceutique ne demande pas de modification des conclusions de l'avis précédent ;
- les nouvelles données cliniques fournies par l'entreprise pharmaceutique ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- aucune nouvelle donnée de la littérature n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- aucune nouvelle donnée de pharmacovigilance n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent ;
- il n'a pas été identifié de nouvelle donnée susceptible de modifier la place du médicament dans la stratégie thérapeutique.

Les questions diverses correspondent à des demandes examinées selon la procédure simplifiée qui concernent notamment les modifications administratives (transferts, changements de nom), les demandes d'inscription relatives à des conditionnements complémentaires, les sujets ou modifications dont la Commission prend acte.

#### **IV- 1.2 Procédures complètes**

L'instruction en procédure complète d'une demande d'inscription, de renouvellement d'inscription, de modification des conditions d'inscription ou de nouvel examen d'une spécialité concerne tous les autres cas.

#### **IV- 1.3 Choix de la procédure d'instruction**

L'entreprise pharmaceutique peut indiquer dans sa demande la procédure d'instruction souhaitée.

Après analyse des données présentées et nécessaires à l'instruction, la Commission ou son bureau décide de la procédure d'instruction.

Lorsque le demandeur d'une inscription exprime formellement le souhait de l'application d'une procédure d'instruction complète, cette dernière s'applique même si les conditions d'une procédure simplifiée sont remplies.

### **IV- 2 Méthode d'évaluation et d'élaboration des travaux**

La date de dépôt du dossier de la demande faite par le laboratoire est celle de la date d'envoi par la HAS d'un accusé de réception du dossier, signant sa validation administrative.

Cette date constitue le premier jour du délai prévu à l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale.

### **IV-2.1 Evaluation interne**

Pour chaque dossier déposé, le chef du Service évaluation des médicaments désigne un chef de projet, membre des services de la HAS. Celui-ci rassemble l'ensemble des données disponibles nécessaires pour préparer l'avis de la Commission, en particulier les données bibliographiques, en complément de celles présentées dans le dossier déposé par le demandeur. Il en effectue la synthèse et l'analyse scientifique.

Des compléments d'information peuvent être demandés à l'entreprise pharmaceutique ainsi qu'aux autres services de la HAS ou d'autres institutions. Dans le cas où la demande de compléments d'information est de nature à retarder l'examen par la Commission, l'article IV- 2.3 du présent règlement s'applique.

Une synthèse du dossier et des données disponibles, appelée document préparatoire, est réalisée par le chef de projet. Ce document préparatoire est visé par le Président de la Commission et par le chef de Service évaluation des médicaments. Il est adressé aux membres de la Commission, avec l'ordre du jour de la réunion, ou au plus tard 5 jours avant la séance.

Dans le cas d'une procédure d'instruction simplifiée, le Service évaluation des médicaments propose à la Commission un projet d'avis visé par le Président de la Commission et par le chef du Service évaluation des médicaments. Ce projet d'avis est envoyé aux membres de la Commission avec l'ordre du jour de la réunion.

### **IV-2.2 Recours à l'expertise externe**

Le Président de la Commission peut faire appel à un ou plusieurs experts externes, appelés rapporteurs, chargés, en raison de leur compétence dans le domaine d'évaluation considéré, d'éclairer la Commission sur un ou plusieurs points tels que :

- l'affection en cause ;
- les stratégies habituelles de prise en charge ;
- l'analyse critique des aspects méthodologiques et/ou cliniques des études présentées ;
- l'avis sur la pertinence clinique des résultats observés ;
- l'estimation de la place du médicament examiné dans la stratégie thérapeutique et le cas échéant, de son intérêt pour la santé publique ;
- la description et une estimation de la population cible.

Les rapporteurs établissent un rapport écrit. Ils le transmettent au Service évaluation des médicaments avant la séance et au plus tard lors de celle-ci.

Le rapport écrit est transmis à tout membre de la Commission ayant voix délibérative qui en fait la demande, au plus tard lors de la séance au cours de laquelle la spécialité sera examinée.

Les rapporteurs, le cas échéant sont invités à venir présenter leur rapport devant la Commission et répondre aux questions de ses membres. Ils n'assistent ni aux délibérations ni aux votes de la Commission.

Le Président de la Commission communique à l'entreprise pharmaceutique qui en fait la demande, la liste des rapporteurs susceptibles d'être pressentis pour étudier le dossier. L'entreprise pharmaceutique peut faire part, dans un délai de 8 jours, de ses réserves éventuelles quant à l'intervention de ces rapporteurs. Ces objections ne pourront être retenues que s'il s'agit de motifs sérieux de nature à nuire à l'impartialité des rapporteurs retenus.

Le Président peut interroger les sociétés savantes, faire appel à des groupes d'experts ou des représentants d'associations d'usagers ou de malades et les auditionner.

### **IV-2.3 Suspension de l'instruction**

L'instruction d'un dossier peut être suspendue :

- à l'initiative de la Commission ou de son bureau

Si les éléments d'appréciation communiqués par l'entreprise pharmaceutique qui exploite le médicament sont insuffisants, la Commission, notifie immédiatement au demandeur par courrier recommandé avec demande d'avis de réception, les informations qui sont exigées. Dans ce cas, l'instruction est suspendue à compter de la date de réception de cette notification et jusqu'à la date de réception des informations complémentaires demandées. Le Service évaluation des médicaments informe l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) de cette suspension.

La Commission peut également suspendre l'instruction d'une demande si elle a connaissance de l'existence de données susceptibles d'avoir un impact notable sur l'évaluation. La suspension dure le temps de la prise en compte des données attendues.

- à la demande de l'entreprise pharmaceutique

L'entreprise pharmaceutique peut également demander la suspension de l'instruction du dossier, notamment en cas d'événements intercurrents pouvant modifier la teneur des données présentées. La demande devra être dûment motivée. Le Service évaluation des médicaments informe l'UNCAM et le CEPS de cette suspension.

La demande de suspension doit être approuvée par le Président de la Commission. Celui-ci peut décider de la durée maximale de cette suspension. Lors de l'expiration de ce délai et en l'absence des données annoncées, la Commission peut décider de rendre son avis sur la base des seules données disponibles.

La demande de suspension de l'instruction par l'entreprise pharmaceutique peut intervenir à tout moment de la procédure d'instruction c'est-à-dire entre le dépôt du dossier et la réception de l'avis définitif de la Commission.

Dans tous les cas, la durée de cette suspension ne peut excéder 180 jours.

#### **IV-2.4 Retrait de la demande**

L'entreprise pharmaceutique peut demander le retrait de sa demande.

Si cette demande intervient avant tout examen par la Commission, le Président de la Commission prend acte de cette demande. Si la demande intervient avant que l'avis ne soit réputé définitif, le Président de la Commission prend acte de cette demande et le projet d'avis est annexé au compte-rendu. Cette demande ne peut pas intervenir après que l'avis est réputé définitif.

Dans tous les cas, le Service évaluation des médicaments informe l'UNCAM et le CEPS de ce retrait.

#### **IV-2.5 Contenu des avis**

L'avis de la Commission comporte notamment (art. R.163-18 du code de la sécurité sociale):

- l'appréciation du bien-fondé, au regard du SMR (cf. annexe 1) de l'inscription du médicament sur les listes ou l'une des listes, prévues à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-3 du code de la santé publique ;

L'avis porte distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées par l'autorisation de mise sur le marché, en distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de population pertinents au regard de l'appréciation du SMR.

L'avis portant sur l'inscription du médicament sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale mentionne expressément les indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription. Il peut préconiser d'assortir l'inscription de la clause mentionnée au troisième alinéa de l'art. R.163-2 du code de la sécurité sociale ;

- une comparaison du médicament, en termes de SMR, avec ceux de la classe pharmacothérapeutique de référence ; pour les médicaments dont l'inscription sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale est sollicitée ;

L'avis comporte l'appréciation de l'ASMR (cf. annexe1) apportée par le médicament par rapport à ceux mentionnés ci-dessus et figurant sur la (ou les) liste(s) sur lesquelles l'inscription est sollicitée ; cette appréciation doit porter distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées ci-dessus;

- lors du renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale, la réévaluation du SMR ;
- une appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament et notamment sur les durées de traitement, la posologie et toute autre préconisation de bon usage du médicament ; pour les médicaments dont l'inscription ou le renouvellement de celle-ci sur la liste prévue à l'art. L.162-17 du code de la sécurité sociale est demandée, ces modalités sont précisées à l'égard de chacune des indications thérapeutiques proposées ; à l'occasion du renouvellement de l'inscription, les modalités réelles d'utilisation et les indications thérapeutiques constatées sont comparées aux modalités d'utilisation et aux indications thérapeutiques retenues lors des avis précédents ;
- l'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la Commission estime fondée l'inscription, selon les données épidémiologiques disponibles. Le cas échéant, l'avis mentionne l'impossibilité de réaliser des estimations précises ;

Le cas échéant, l'avis comporte les informations et la demande de réalisation d'études complémentaires (études demandées par l'instance octroyant l'AMM et études de post-inscription) indispensables à la réévaluation du SMR par le médicament, qui devront être présentées par le demandeur à l'occasion du renouvellement de l'inscription sur la liste prévue à l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale ;

La Commission définit l'objectif des études post-inscription, se prononce sur l'adéquation du projet de protocole aux objectifs définis et prend en compte les résultats fournis par l'entreprise pharmaceutique dans ses avis de réévaluation et de renouvellement d'inscription.

L'avis peut comporter également une comparaison du médicament avec des produits de santé autres que les médicaments ou d'autres moyens thérapeutiques disponibles lorsque cette comparaison est justifiée.

### **IV- 3 Déroulement de la séance**

#### **IV-3.1 Procédure d'instruction complète**

La Commission ou son bureau détermine, tel que défini à l'article IV- 1.3 du présent règlement, les dossiers qui peuvent donner lieu à une instruction en procédure complète.

Pour les procédures d'instruction complète, les étapes de l'évaluation par la Commission sont les suivantes :

- Présentation du dossier aux membres de la Commission

Le chef de projet présente oralement le dossier sous forme d'une synthèse introductive.

Le(s) rapporteur(s) font état de leur analyse du dossier et répond(ent) aux questions de la Commission. Il(s) n'assiste(nt) ni aux débats ni aux votes de la Commission. En cas d'absence de ce(s) rapporteur(s), le chef de projet fait état à la Commission la teneur de leur(s) rapport(s).

- . Discussions

A la suite de cette présentation et en l'absence du(des) rapporteur(s), le dossier est discuté par les membres de la Commission.

La qualification du SMR et le niveau d'ASMR sont discutés ainsi que l'ensemble des éléments de l'avis.

- . Délibérations

Suite aux discussions, la Commission délibère et le Président propose au vote une position commune ou des options, telles que résultant des débats.

- . Vote

A la demande d'un membre, le vote peut se faire à bulletins secrets.

La qualification du SMR et le niveau d'ASMR par indication sont adoptés à la majorité des suffrages.

- . Relevé des projets d'avis

Les projets d'avis sont rédigés par les chefs de projet après le vote de la Commission.

Ils sont regroupés dans un relevé de projets d'avis qui est envoyé aux membres de la Commission après validation par le Président.

Sauf impossibilité, les projets d'avis sont adoptés au cours de la séance suivante. Cette adoption fait l'objet d'un vote à la majorité des suffrages. Selon la décision de la Commission, le projet d'avis peut être adopté le jour de son examen.

Tout avis est daté du jour de la séance à laquelle il est adopté.

- . Phase contradictoire

Le projet d'avis adopté est envoyé à l'entreprise pharmaceutique concernée par courrier recommandé avec demande d'avis de réception et par télécopie.

L'entreprise pharmaceutique dispose d'un délai de huit jours calendaires à réception du projet d'avis pour faire d'éventuelles observations et/ou pour demander à être entendue par la Commission.

Au terme du délai de 8 jours, en l'absence d'observation écrite de l'entreprise pharmaceutique et/ou de demande d'audition, l'avis devient définitif.

Les observations écrites (à l'exception des erreurs pouvant être examinées par le bureau, cf III-4) et/ou les auditions donnent lieu à discussion en Commission. Après délibérations et vote, l'avis, éventuellement modifié, devient définitif.

Les arguments présentés lors de la phase contradictoire sont susceptibles d'entraîner une révision de l'ensemble de l'avis.

#### Cas particulier des auditions

Au plus tard 8 jours calendaires après la réception du projet d'avis par l'entreprise pharmaceutique, celle-ci doit adresser au Service évaluation des médicaments les motifs de l'audition et ses observations.

Une première date d'audition est fixée par le Service évaluation des médicaments. En cas d'impossibilité de l'entreprise pharmaceutique de se rendre disponible à cette date, une nouvelle date d'audition est proposée à l'entreprise pharmaceutique par le Service évaluation des médicaments qui se doit de l'accepter, faute de quoi la demande d'audition est considérée comme annulée.

En cas de demande d'une seconde date d'audition, le délai légal prévu à l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale est suspendu. Le Service évaluation des médicaments informe les ministres, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie et le Comité économique des produits de santé de cette suspension.

Dans tous les cas, l'entreprise pharmaceutique doit confirmer sa présence par courrier sous 48 heures.

Le délai prévu à l'article R.163-9 du code de la sécurité sociale court de nouveau à la date effective de l'audition.

Dans un délai maximal de 8 jours précédant la date de l'audition, l'entreprise pharmaceutique communique au Service évaluation des médicaments l'argumentaire qu'il prévoit de présenter à la Commission.

Lors de l'audition, l'entreprise pharmaceutique dispose de 15 minutes pour exposer le motif de sa demande et ses observations. Elle peut se faire assister d'experts de son choix. Lors de l'audition, l'entreprise pharmaceutique ne peut soumettre de nouvelles données à la Commission. A l'issue de cet exposé, la Commission pose à l'entreprise pharmaceutique les questions qu'il lui semble nécessaire de poser.

A l'issue de l'audition, la Commission délibère et vote. Si l'avis définitif diffère du projet d'avis en termes de SMR ou d'ASMR, il est soumis à la Commission pour adoption à la majorité des suffrages à une séance ultérieure.

L'avis définitif est communiqué à l'entreprise pharmaceutique qui dispose de 8 jours calendaires pour signaler d'éventuelles erreurs matérielles.

#### ➤ . Diffusion des avis définitifs

L'avis définitif est transmis à l'entreprise pharmaceutique, aux Ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au Comité économique des produits de santé, à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie, aux membres de la Commission et aux rapporteurs ayant participé à l'instruction et qui en font la demande.

L'envoi de l'avis définitif à l'entreprise pharmaceutique met fin à la procédure contradictoire.

L'avis définitif est publié sur le site internet de la Haute autorité de santé, au plus tard dans un délai d'un mois suivant la fin de la phase contradictoire.

➤ . Nouvelles données

Si des données nouvelles sont déposées par l'entreprise pharmaceutique en cours d'instruction ou au moment de la phase contradictoire, la Commission jugera, en fonction de leur importance, si elle peut les prendre en compte dans les délais ou s'il est nécessaire de suspendre les délais d'instruction pour être en mesure de les prendre en compte. Dans le cas contraire, l'avis sera rendu sur la base des données du dossier initial et les nouvelles données devront faire l'objet d'un nouveau dépôt et d'une nouvelle instruction.

### **IV-3.2 Examen avec d'autres Commissions**

Si, dans le cadre de ses missions, la Commission participe à une évaluation faisant intervenir d'autres commissions de la HAS, un processus de concertation est mis en œuvre selon une procédure définie d'un commun accord entre les Présidents des Commissions concernées.

### **IV-3.3 Procédures d'instruction simplifiées**

La Commission ou son bureau détermine, tel que défini à l'article IV-1.3 du présent règlement, les dossiers qui peuvent donner lieu à une procédure d'instruction simplifiée.

Les projets d'avis correspondants sont envoyés aux membres avec l'ordre du jour.

Ils sont discutés et adoptés lors de la même séance.

Les questions diverses concernent notamment les modifications administratives (transferts, changements de nom), les demandes d'inscription relatives à des conditionnements complémentaires, les sujets ou modifications dont la Commission prend acte.

Les points « discussions », « phase contradictoire » et « diffusion des avis définitifs » de la phase d'instruction complète sont applicables aux procédures d'instruction simplifiée.

### **IV- 4 Procédure d'élaboration des documents d'information**

Lorsque la Commission produit un document d'information, en particulier une synthèse d'avis, un projet est transmis à l'entreprise pharmaceutique concernée qui dispose d'un délai de huit jours calendaires pour faire valoir ses observations. A défaut, le document devient définitif.

### **IV-5 Procédure de dépôt et d'instruction anticipés**

#### **IV-5.1 Procédure de dépôt et d'instruction anticipés**

Deux procédures d'instruction anticipée sont possibles :

1- Pour les médicaments autorisés selon la procédure centralisée, une procédure de dépôt anticipé du dossier de demande d'inscription est possible, dès la réception d'un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP). En cas de reconnaissance mutuelle, ce dépôt anticipé peut être effectué dès la disponibilité du projet de RCP.

L'instruction du dossier par la Commission de la Transparence peut alors être réalisée.

Ce dépôt anticipé n'exonère pas les entreprises pharmaceutiques du dépôt formel d'une demande de remboursement et de prix après octroi de l'AMM (et de la « blue box »), point de départ du délai réglementaire.

L'avis ne pourra être adopté qu'après le dépôt formel, réalisé après l'octroi de l'AMM.

2- Pour les médicaments présumés innovants, sous réserve de l'accord de la firme concernée, une étude préliminaire et une instruction anticipée peuvent être réalisées.

Au sens de la Commission, un médicament est présumé innovant lorsqu'il :

- constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique, de son mécanisme d'action ou par son mode d'administration,

**Et**

- est susceptible, sur la base des résultats annoncés par l'entreprise pharmaceutique, d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Cette appréciation ne préjuge en rien l'avis ultérieur de la Commission sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament,

**Et**

- répond, dans cette indication, à un besoin encore non ou insuffisamment couvert, notamment s'il concerne une population particulière, en l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique.

Les médicaments désignés orphelins sont supposés remplir ces 3 conditions.

Le bureau de la Commission se prononce sur le caractère présumé innovant d'un médicament après avoir analysé l'argumentaire présenté par l'entreprise pharmaceutique ou dès qu'il a connaissance de la future mise sur le marché d'un médicament susceptible de répondre aux critères précités.

#### **IV-5.2 Etude préliminaire**

Afin de préparer au mieux l'instruction des dossiers des produits présumés innovants et de limiter les délais, les médicaments présumés innovants peuvent aussi faire l'objet, en accord avec l'entreprise pharmaceutique concernée, d'une étude préliminaire.

Cette étude préliminaire des produits présumés innovants peut être réalisée dès le dépôt du dossier au Comité des médicaments à usage humain, en préambule à l'application de la procédure de dépôt et d'instruction anticipés.

Dans le cadre de cette étude préliminaire, l'entreprise pharmaceutique peut être sollicitée pour fournir des éléments d'information et il peut être fait appel à des experts externes.

La mise en œuvre de cette étude préliminaire n'exonère pas l'entreprise pharmaceutique de l'obligation de déposer un dossier complet, le cas échéant selon la procédure de dépôt anticipé décrite ci-dessus.

## ARTICLE V – DÉONTOLOGIE

Les membres de la Commission et toute personne lui apportant son concours sont tenus de se conformer aux dispositions de la réglementation et du guide de déclaration d'intérêts et de gestion des conflits de la HAS, en vigueur.

S'ils présentent des liens d'intérêts susceptibles de compromettre leur indépendance et leur impartialité dans l'examen d'un dossier alors ils doivent s'abstenir de toute participation le concernant et quitter la salle de délibération lorsque celui-ci est évoqué.

Les membres de la Commission sont astreints à un devoir de réserve et se doivent de ne pas divulguer les informations portées à leur connaissance du fait de leur appartenance à la Commission de la transparence.

Les personnes extérieures à la Commission, citées à l'article II.2 du présent règlement, sont astreintes à un devoir de réserve et se doivent de ne pas divulguer les informations portées à leur connaissance du fait de leur présence aux réunions de la Commission de la transparence auxquelles elles assistent.

## ARTICLE VI - DISPOSITIONS DIVERSES

### **VI-1 Publication et diffusion du règlement intérieur**

Le règlement intérieur sera publié au Bulletin officiel du Ministère de la santé.

Il est consultable sur le site Internet de la HAS.

### **VI-2 Modifications du règlement intérieur**

Le présent règlement intérieur peut être modifié par la Commission de la transparence, à son initiative ou sur proposition du Collège de la Haute autorité de santé

### **SERVICE MEDICAL RENDU (SMR)**

Le SMR prend en compte, le cas échéant :

- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux
- l'efficacité et les effets indésirables du médicament
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, l'existence d'alternatives
- l'intérêt pour la santé publique du médicament.

Le SMR est qualifié d'important, modéré, faible ou insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale.

### **AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU (ASMR)**

Les niveaux d'ASMR sont les suivants :

- |     |              |                                                                                                         |
|-----|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Majeure,     | Progrès thérapeutique majeur                                                                            |
| II  | Importante,  | Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables |
| III | Modérée,     | Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables    |
| IV  | Mineure,     | Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables    |
| V   | Inexistante, | Absence d'amélioration du service médical rendu.                                                        |

Pourront participer à la détermination du niveau d'ASMR les aspects suivants :

- Une amélioration des modalités d'utilisation, susceptible d'entraîner une meilleure prise en charge du patient avec un bénéfice clinique ;
- Le fait qu'un médicament constitue une alternative supplémentaire utile à la stratégie thérapeutique dans tout ou partie de l'indication de l'AMM.

Par ailleurs, la Commission tiendra compte de la concomitance des développements cliniques de certains nouveaux médicaments, n'ayant pas permis de réaliser de comparaison directe.

#### **Observance**

Une Amélioration du Service Médical Rendu en termes de meilleure observance ne peut pas être attribuée en l'absence de démonstration probante dans le dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique.

#### **Cas du « complément de gamme »**

Formulation de l'absence d'ASMR :

Cette spécialité est un complément de gamme n'apportant pas d'ASMR.

## ANNEXE 2 : RECOMMANDATIONS

### **Recommandation relative aux conditionnements des médicaments destinés à un traitement d'un mois**

La Commission constate que les médicaments prescrits pour une durée d'un mois se présentent soit sous des conditionnements correspondant à une durée de traitement de 28 jours, soit sous des conditionnements correspondant à une durée de traitement de 30 jours.

Une telle coexistence fait courir le risque de rupture de continuité de traitement lorsque sont co-prescrits des médicaments en boîte de 28 et des médicaments en boîte de 30. Par ailleurs, dans ce contexte, les conditionnements en boîte de 28 pourraient être susceptibles de favoriser la délivrance de boîtes excédentaires.

Pour ces raisons et dans le but d'harmoniser les pratiques, la Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement. Cette recommandation est en cohérence avec la mise à disposition de conditionnements de 90 jours destinés à des traitements d'une durée de 3 mois.

### **Recommandation relative aux médicaments constitués d'une association fixe de plusieurs principes actifs**

#### **SERVICE MEDICAL RENDU**

La Commission estime que dans le cas où une association fixe vient en substitution de chacun de ses composants pris individuellement, il faut avoir :

- démontré la bioéquivalence de l'association fixe à l'association des principes actifs pris séparément et
- justifié la place de l'association des principes actifs aux doses choisies dans la stratégie thérapeutique. La place de l'association fixe dans la stratégie thérapeutique ne peut se situer qu'après celle des composants présentés individuellement.

Dans tous les autres cas, il faut avoir :

- le cas échéant démontré la bioéquivalence de l'association fixe à l'association des principes actifs pris séparément,
- réalisé des études cliniques justifiant l'intérêt clinique de l'association fixe comparée aux principes actifs pris séparément et/ou versus traitement de référence et
- justifié la place de l'association des principes actifs aux doses choisies dans la stratégie thérapeutique.

#### **AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU**

En l'absence d'avantage démontré par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses principes actifs présentés individuellement ou à un comparateur de référence, la Commission considère que l'association fixe ne peut présenter d'ASMR.

La Commission estime que pour une association fixe, tout avantage revendiqué comme par exemple une meilleure observance, une diminution des effets indésirables, une meilleure efficacité..., doit être cliniquement démontré, par rapport à l'utilisation conjointe de chacun de ses composants présentés individuellement.

Dans le cadre de sa mission sur le bon usage, la Commission appréciera par ailleurs le risque que ces associations fixes induisent un mésusage, des erreurs de prescription, d'administration ou des confusions sur leur teneur en principes actifs ainsi que des difficultés de titration.

## Annexe 5 : Exemples de documents d'information

Les synthèses d'avis et fiches BUM sont disponibles sur le site de la HAS :  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1500923/fr/syntheses-d-avis-et-fiches-bon-usage-sur-les-medicaments?portal=r\\_1456073](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1500923/fr/syntheses-d-avis-et-fiches-bon-usage-sur-les-medicaments?portal=r_1456073)

### 1- Synthèse d'avis



Maladie rare

Nouvelle indication

Mars 2013

#### SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### VOTUBIA (évérolimus), inhibiteur de la mTOR

**Progrès thérapeutique modéré dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les adultes ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate**

#### L'essentiel

- ▶ VOTUBIA a désormais l'AMM dans l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et à risque de complications (taille de la tumeur, anévrisme, tumeurs multiples ou bilatérales) mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.
- ▶ Par rapport au placebo, il réduit le volume des angiomyolipomes, mais n'améliore pas les symptômes liés à la maladie.
- ▶ Il apporte un progrès thérapeutique modéré uniquement chez les patients non immédiatement éligibles à une intervention chirurgicale. Il n'est donc pas une alternative à la chirurgie, mais un traitement à visée palliative, éventuellement en préparation à celle-ci.

#### Indication préexistante

- VOTUBIA avait déjà l'AMM dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

#### Stratégie thérapeutique

- La STB est caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes dans divers organes. Elle affecte préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominent le tableau clinique.
  - La localisation rénale se traduit par l'apparition d'angiomyolipomes (AML) en général bilatéraux et dont le principal risque est l'hémorragie, particulièrement grave lorsque le diamètre de la tumeur dépasse 4 cm.
    - Les AML rénaux asymptomatiques de diamètre < 4 cm ne justifient pas de traitement systématique, mais doivent être surveillés par une échographie annuelle.
    - Les AML de diamètre > 4 cm ou avec anévrisme intra tumoral > 5 mm ont un risque accru de saignement et leur croissance doit être surveillée deux fois par an par échographie.
  - Lorsque le traitement préventif d'un AML asymptomatique en prévention de sa rupture hémorragique est décidé, l'embolisation est proposée en première intention. En cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers (AML isolé, localisation exorénale...), l'ablation chirurgicale peut être effectuée.
  - Les AML hémorragiques représentent une situation d'urgence nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. L'embolisation artérielle est proposée en première intention. Lorsqu'elle n'est pas possible ou que l'AML est > 5 cm, une néphrectomie partielle, la plus conservatrice possible, peut être proposée.
  - La greffe rénale est envisageable en cas d'insuffisance rénale.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique  
VOTUBIA est le premier médicament ayant l'AMM en traitement préventif des AML rénaux à risque de complications. C'est un traitement à visée palliative qui réduit le volume des AML mais qui, contrairement à la chirurgie, ne permet pas de les éliminer. En conséquence, l'arrêt du médicament est susceptible de conduire à une reprise de la croissance tumorale, rendant le traitement nécessairement chronique alors que la tolérance d'une posologie cumulative élevée est inconnue.

De ce fait, selon les experts, l'évérolimus devrait être réservé aux AML rénaux extensifs à risque de complications, dans un contexte non hémorragique et ne pouvant pas bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (embolisation ou néphrectomie).

L'évérolimus ne doit pas faire perdre la chance d'un traitement chirurgical. Il ne s'agit donc pas d'une alternative à la chirurgie mais d'un traitement temporaire, éventuellement en préparation à celle-ci.

## Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle l'évérolimus au placebo chez 118 patients ayant des angiomyolipomes associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

- Le pourcentage de répondeurs était défini par une réduction  $\geq 50\%$  du volume des AML, l'absence d'une augmentation du volume rénal  $\geq 20\%$  du NADIR et l'absence de nouveaux AML  $> 1$  cm et d'AML hémorragiques de grade  $\geq 2$ . Le taux de répondeurs a été plus élevé avec l'évérolimus qu'avec le placebo : 41,8 % versus 0%,  $p < 0,0001$ . L'efficacité de l'évérolimus a donc été démontrée sur la variation du volume des angiomyolipomes, mais pas sur un critère clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie (hémorragie ou insuffisance rénale).
- Les événements indésirables graves (grades 3-4) ont été observés chez 19 % des patients avec l'évérolimus versus 2,6 % avec le placebo. Ont été observés : stomatites (48 % vs 2,6 %), hypercholestérolémie (20,3 % vs 2,6 %), ulcères buccaux (16,5 % vs 5,1 %), acné (15,2 % vs 5,1 %), asthénie (12,7 % vs 7,7%) et anémie (11,4 % vs 2,6 %).

## Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VOTUBIA est important dans l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville à risque de complications (taille de la tumeur, anévrisme, tumeurs multiples ou bilatérales), mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.
- Compte tenu de l'efficacité de VOTUBIA dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux extensifs associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes qui présentent un risque de complications et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».



Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 mars 2013 (CT-12658), disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## 2- Fiche bon usage du médicament



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

## Contraceptifs oraux estroprogestatifs : préférez les « pilules » de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération

- Les contraceptifs oraux estroprogestatifs (COEP) sont parmi les moyens les plus efficaces (indice de Pearl < 1) pour la prévention des grossesses non désirées.
- L'efficacité des différents types de COEP est du même ordre.
- Tous les contraceptifs estroprogestatifs sont associés à une augmentation du risque d'accident thromboembolique artériel ou veineux. Avant leur prescription, il est indispensable de rechercher des facteurs de risque thromboembolique personnels ou familiaux. Chez les femmes ayant des facteurs de risque constituant une contre-indication, un autre mode de contraception devra être proposé.
- Les COEP dits de 3<sup>e</sup> génération (C3G, contenant du désogestrel, du gestodène ou du norgestimate) exposent les femmes à un surrisque d'accident thromboembolique veineux par rapport aux COEP dits de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération (C1G ou C2G).
- Aucune étude n'a démontré que les C3G apportaient un bénéfice supplémentaire par rapport aux C1G/C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée et les méno-métrorragies.
- Du fait de leur moindre risque thromboembolique veineux pour une efficacité comparable, la HAS considère que les contraceptifs oraux de 1<sup>re</sup> ou de 2<sup>e</sup> génération doivent être préférés à ceux de 3<sup>e</sup> génération.

### 1. Quels sont les différences entre les « générations » de contraceptifs oraux estroprogestatifs ?

- Selon le progestatif utilisé, la plupart des COEP ont été divisés en trois classes ou « générations », appellation qui laisse entendre que les plus récents sont préférables aux précédents, sans que ce soit avéré. Ces trois « générations » (C1G, C2G et C3G) utilisent le même estrogène, l'éthinyl-estradiol (EE) à des doses variées, associé à un progestatif norstéroïdien (voir au verso les autres COEP). Cette classification ne préjuge en rien des avantages ou inconvénients d'une « génération » par rapport aux autres.
- Tous les C1G/C2G sont remboursables. En revanche, seuls certains C3G ont été inscrits au remboursement. Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé le remboursement des autres COEP de cette classe (en italiques dans le tableau ci-dessous), ceux-ci ne sont pas remboursables.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités	
C1G	EE (35 µg)	Noréthistérone	Triela®	
C2G	EE (20, 30 ou 40 µg)	Lévonorgestrel	Adepa®, Amaran®, Daily Ge®, Evanecla®, Leeloo®, Lovavulo®, Ludeal Ge®, Minidri®, Optidri®, Optiova®, Facila®, Trinordio®, Zikiale®	
	EE (50 µg)	Norgestrel	Stediri®	
C3G	EE (20 ou 30 µg)	Désogestrel	Desobei®, Vamoline Continu® et EE/désogestrel Biogaran®	Cycleane®, Mercilon®, Vamoline®
	EE (15, 20, 30 ou 40 µg)	Gestodène	Carlin®, Efezia® et EE/gestodène Arrow®, Biogaran®, Ranbaxy®, Ratiopharm®, Sandoz®, Winthrop®	Harmon®, Mellane®, Melodia®, Minezze®, Minulet®, Moneva®, Optinesse®, Phaeva®, Trimhulet® et neuf génériques*
	EE(35 µg)	Norgestimate	–	Cilest®, Effprev®, Triatem®, Triclist®

\* : Edenelle®, Felista®, Sylviane®, Perleane® et EE/gestodène Acteva®, Biogaran®, EO®, Teva®, Zydus®

### 2. Certains contraceptifs oraux estroprogestatifs sont-ils plus efficaces que d'autres ?

- Les COEP sont l'un des moyens contraceptifs les plus efficaces. Leurs indices de Pearl (nombre de grossesses pour 100 femmes prenant un COEP pendant un an) sont inférieurs à 1, à condition qu'il n'y ait pas d'oubli de prise.
- Il n'existe pas de différence d'efficacité entre les COEP : leurs indices de Pearl sont tous du même ordre.

### Autres contraceptifs oraux estroprogestatifs

Les COEP plus récents utilisent des progestatifs de types différents. Les laboratoires concernés n'ayant pas demandé leur remboursement, la HAS n'a pas eu à se prononcer sur ce point.

Selon les données disponibles, il n'y a pas d'argument pour les préférer aux précédents. De plus, il est apparu que les COEP contenant de la drospirénone présentent un surrisque thromboembolique par rapport aux C2G\*.

Classe	Estrogène	Progestatif	Spécialités
Autres COEP	EE (30 µg)	Chlormadnone	Belara*
	EE (20 ou 30 µg)	Drospirénone	Belanette*, Convuline*, Drosplbe®, Jasmine®, Jasmynelle®, Jasmynelle Continu®, Rimendia®, Yaz®, EE/drospirénone Biogaran® et Biogaran Continu®
	Estradiol (1,5 mg)	Nomégestrol	Zoely®
	Valérate d'estradiol (3/2/1 mg)	Diénogest	Qlaira®

### 3. Certains contraceptifs oraux estroprogestatifs sont-ils mieux tolérés que d'autres ?

- Aucune étude jusqu'à présent n'a démontré que les C3G avaient un intérêt clinique supplémentaire par rapport aux C1G/ C2G sur les effets indésirables comme l'acné, la prise de poids, les nausées, les jambes lourdes, les mastodynies, la dysménorrhée, l'aménorrhée ou les méno-métrorragies.

### 4. Comment réduire le risque de survenue d'un événement thromboembolique (veineux ou artériel) lié aux contraceptifs oraux estroprogestatifs ?

- Tous les COEP entraînent une augmentation du risque d'événement thromboembolique veineux, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. C'est pourquoi toute prescription de COEP doit être précédée d'une recherche des facteurs de risque personnels ou familiaux de thrombose.
- En effet, si le risque cardiovasculaire lié aux COEP est faible dans l'absolu, il est accru en cas d'association à d'autres facteurs de risque, à réévaluer à chaque prescription, notamment :
  - tabagisme : l'arrêt du tabac doit être préconisé et accompagné ;
  - anomalies de la coagulation, d'origine génétique en particulier : il faut les rechercher en cas d'antécédents familiaux (et bien sûr personnels) d'accidents cardiovasculaires ;
  - âge : le risque thromboembolique augmentant avec l'âge, le rapport bénéfice/risque des COEP devra être réévalué individuellement et de façon régulière à partir de 35 ans.
- Par ailleurs, les utilisatrices de COEP doivent être informées des signes évocateurs d'accident vasculaire.

### 5. Quel est le risque thromboembolique veineux avec les C3G par rapport aux C1G/C2G ?

- De l'ensemble des travaux publiés, il ressort que le risque d'événement thromboembolique veineux est accru avec les C3G par rapport aux C1G/C2G\*.
- Chez la femme en bonne santé sans autre facteur de risque, ce risque est d'environ 0,02 % par an avec les C1G/C2G\* ; avec les C3G, il passe à 0,04 % par an (soit 4 accidents par an au lieu de 2 pour 10 000 utilisatrices).
- Le risque thromboembolique veineux lié aux COEP est maximal dans les 12 premiers mois. Il diminue avec la durée de prise de la contraception, mais le surrisque lié aux C3G par rapport aux C1G/C2G\* persiste.
- Lors de la prescription d'une contraception orale estroprogestative, il convient de préférer les C1G/C2G\*.
- Le surrisque thromboembolique veineux ne justifie pas un arrêt brutal d'une C3G jusque là bien supportée. À l'issue de la prescription en cours, le prescripteur envisagera avec la femme déjà sous C3G la méthode contraceptive la plus appropriée pour elle (autre contraceptif oral, dispositif intra-utérin, etc.).

\* : contenant moins de 50 µg d'éthinyl-estradiol (EE).



Compte tenu des données scientifiques disponibles et au regard de l'existence d'alternatives (les C1G et C2G), le service médical rendu par les contraceptifs oraux estroprogestatifs dits de troisième génération est insuffisant pour leur prise en charge par la solidarité nationale.

© HAS - A. J. B. / HAS - 2012

# HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Novembre 2012

## FICHE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

### MEDICAMENT D'EXCEPTION

Ce médicament est un médicament d'exception car il est particulièrement coûteux et d'indications précises (cf. Article R163-2 du code de la sécurité sociale).  
Pour ouvrir droit à remboursement, la prescription doit être effectuée sur une ordonnance de médicament d'exception ([www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/formulaires/S3326.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/formulaires/S3326.pdf)) sur laquelle le prescripteur s'engage à respecter les seules indications mentionnées dans la présente fiche d'information thérapeutique qui peuvent être plus restrictives que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

### NOM DE MARQUE

Laboratoire EXPLOITANT

DCI	En minuscule
-----	--------------

### **2** INDICATION(S) REMBOURSABLE(S)\*

Libeller ici l' (les) indication(s) remboursable(s)

### **3** CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE\*\*

Liste I

Si nécessaire :

Prescription initiale .....Renouvellement...

Prescription initiale par un médecin spécialisé en ....

### **4** MODALITES D'UTILISATION\*\*

Date de l'AMM ou des AMM en cas d'AMM multiples couvertes par la FIT

### **5** STRATEGIE THERAPEUTIQUE\*

Décrire la stratégie thérapeutique figurant dans la synthèse d'avis ou l'avis de la CT

### **6** SMR/ASMR\*

La CT a évalué ce médicament le JJ/MM/AAAA. Elle s'est prononcée de la façon suivante :

#### Service médical rendu

Le service médical rendu par les spécialités .... dans l'indication .....est .....

Si nécessaire :

Le service médical rendu par les spécialités ... dans d'autres indications est ....

#### Amélioration du service médical rendu

... , (n)apporte (pas) d'amélioration du service médical rendu (ASMR ..) par rapport à ....

## 7 PRIX ET REMBOURSEMENT des présentations disponibles

### **Coût de traitement**

Nom et Dose	Voie d'administration	Conditionnement	Code CIP	Prix TTC ou CTJ ou cure
-------------	-----------------------	-----------------	----------	-------------------------

Le coût de traitement est renseigné par la DSS.

Selon l'administration prévue, il sera précisé s'il est : journalier, mensuel ou annuel ou coût de cure,...

### **Taux de remboursement**

Le taux de remboursement est renseigné par la DSS.

Ce taux ne tient pas compte des exonérations liées aux conditions particulières de prise en charge de l'assuré (ALD, invalidité...)

\*Cf. avis de la CT du JJ/MM/AAAA, consultable sur le site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c\\_5267](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5267/actes-medicaments-dispositifs-medicaux?cid=c_5267)

\*\* Cf RCP :

<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Adresser toute remarque ou demande d'information complémentaire à :

**Haute Autorité de santé – DEMESP**

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

## Annexe 7 : Saisines

- ▶ Saisine du 17 janvier 2012 concernant les vaccins trivalents ROR (rougeole oreillons rubéole)
- ▶ Saisine du 15 février 2012 concernant les spécialités à base de naftidrofuryl
- ▶ Saisine du 24 avril 2012 concernant les vaccins grippaux
- ▶ Saisine du 3 mai 2012 concernant VECTARION injectable (almitrine)
- ▶ Saisine du 7 mai 2012 concernant ALPRESS (prazosine)
- ▶ Saisine du 11 mai 2012 concernant les anticholinergiques indiqués dans l'incontinence urinaire
- ▶ Saisine du 22 mai 2012 concernant les spécialités à base de méthylphénidate
- ▶ Saisine du 22 juin 2012 concernant FLUENZ
- ▶ Saisine du 26 juin 2012 concernant OMACOR (esters éthyliques d'acides Oméga-3)
- ▶ Saisine du 30 novembre 2012 concernant NEUPRO (rotigotine)
- ▶ Saisine du 19 décembre 2012 concernant les méthodes contraceptives



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé  
Ministère du budget, des comptes publics et de la réforme de l'État  
Ministère des solidarités et de la cohésion sociale

Direction de la sécurité sociale  
Sous-direction du financement  
du système de soins  
Bureau 1C N°  
Personne chargée du dossier :  
Sophie CASANOVA  
Téléphone : 01 40 58 63 16

Le Directeur de la sécurité sociale  
Le Directeur général de la santé

Direction générale de la santé  
Sous-direction politique des pratiques  
et des produits de santé  
Bureau PP2  
Personne chargée du dossier :  
Gaëlle GERMIGNON  
Téléphone : 01 40 58 66 83

Monsieur le Président de la Haute  
Autorité de Santé  
A l'attention de Monsieur le Pr Gilles Bouvenot,  
Président de la Commission de la transparence

Paris, le 17 JAN. 2012

**Objet :** Avis la Commission de la transparence sur les conditions de prise en charge des vaccins trivalents ROR (rougeole-oreillons-rubéole)

**PJ :** Avis du HCSP du 11 février 2011, relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes

Monsieur le Président,

Le Directeur général de la santé a saisi le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) pour qu'il étudie les éventuelles adaptations du calendrier vaccinal nécessaires concernant le rattrapage vaccinal des adultes réceptifs à la rougeole.

Un avis a été rendu le 11 février 2011, dans lequel le HCSP recommande que toutes les personnes nées depuis 1990 aient reçues, au total, deux doses de vaccin trivalent ROR pour être correctement protégées contre la rougeole.

Ainsi, les personnes nées entre 1980 et 1991 n'ayant jamais été vaccinées, pour qui, auparavant, une seule dose de vaccin trivalent était recommandée, devront dorénavant recevoir deux doses ; celles ayant déjà bénéficié d'une dose auparavant devront donc en recevoir une complémentaire.

Il s'agit d'une mesure de rattrapage de « doses », concernant des cohortes de naissance déjà ciblées par les recommandations vaccinales. La population cible, elle, reste donc inchangée.

Les arrêtés dits « d'inscription » relatifs aux deux vaccins trivalents disponibles, PRIORIX® et M-M-RVAXPRO® nécessitent d'être modifiés pour tenir compte de ces nouvelles recommandations, et garantir ainsi la prise en charge des deux doses vaccinales recommandées.

En vue de modifier les conditions d'inscription des vaccins trivalents, nous sollicitons l'avis de la Commission de la transparence, en application des dispositions de l'article R. 163-4 et du 6° de l'article R-163-19 du code de la sécurité sociale.

Compte tenu du calendrier d'action prévu par l'assurance maladie d'informer, avant la fin du 1<sup>er</sup> trimestre 2012, les professionnels de santé et les assurés des nouvelles modalités de prise en charge des vaccins trivalents ROR, nous souhaitons disposer de l'avis de la Commission de la transparence, au plus tard, le 15 février 2012.

Nous ne verrons aucune objection à ce que la commission de la transparence, et selon votre appréciation du dossier, instruisse cette demande en procédure simplifiée conformément aux modalités décrites dans son règlement intérieur.

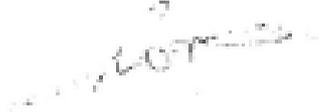
Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.

Le directeur général



Rodolphe ALPHONSE

La sous-directrice de la politique des pratiques  
et des produits de santé



Catherine CHOMA



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé  
Ministère du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat  
Ministère des solidarités et de la cohésion sociale

15 FEV 2012

Direction de la sécurité sociale  
Sous-direction du financement  
du système de soins

Le Directeur de la sécurité sociale,  
Le Directeur général de la santé

Direction générale de la santé  
Sous-direction politique des pratiques  
et des produits de santé

A Monsieur le Président de la Haute Autorité de santé

A l'attention de Monsieur le Pr Gilles Bouvenot

Paris, le

Monsieur le Président,

Par arrêtés du 24 janvier 2012 publiés au JO du 27 janvier 2012, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont décidé de suivre les différents avis de la Commission de la transparence rendus en juillet 2006 et en 2011 reconnaissant un service médical insuffisant aux médicaments dits « vasodilatateurs ». En application de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les vasodilatateurs sont radiés des deux listes des médicaments remboursables à compter du 1er mars 2012.

Au cours de la réévaluation menée par la Commission de la transparence sur les vasodilatateurs en juillet 2006, l'ensemble de la classe des vasodilatateurs avait obtenu un service médical insuffisant pour l'ensemble des indications de l'AMM, exceptées les spécialités à base de Buflomédil et le Naftidrofuryl qui s'étaient vu octroyer un service médical rendu suffisant mais faible dans la seule indication « traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs de stade II ».

S'agissant des spécialités à base de Buflomédil, l'AMM est suspendue depuis le 17 février 2011 en raison de la faible efficacité thérapeutique et des risques d'effets indésirables graves cardiaques et neurologiques ; ces spécialités ont donc été radiées des deux listes remboursables le 1er décembre 2011.

En conséquence, à partir du 1er mars 2012, seules les spécialités à base Naftidrofuryl, de la classe des vasodilatateurs, seront maintenues au remboursement.

Aussi, compte tenu du risque de contentieux, notamment au motif d'inégalité de traitement entre Praxilène et les spécialités déremboursées au 1er mars 2012 dans les mêmes indications thérapeutiques, et en applications de l'article R163-19 du code de la sécurité sociale, nous souhaitons

disposer de l'avis de la Commission de la transparence sur le service médical rendu de la spécialité Praxilène et de celles à base Naftidrofuryl figurant dans le tableau ci-joint.

Nous vous saurions gré de bien vouloir apporter tout le soin nécessaire à la motivation de l'avis rendu et de veiller à renseigner indication par indication le service médical rendu et si nécessaire sur l'opportunité de la radiation des spécialités examinées.

Nous souhaiterions que la commission puisse rendre ces avis dans les meilleurs délais et dans la mesure du possible d'ici le 30 avril 2012.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.

La sous directrice du financement  
du système de soins

Katia JULIENNE

La sous directrice du financement  
du système de soins



Katia JULIENNE

La sous directrice de la politique des pratiques  
et des produits de santé

La sous directrice de la politique des pratiques  
et des produits de santé



Catherine CHOMA



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé  
Ministère du budget, des comptes publics, de la fonction publique et  
de la réforme de l'Etat  
Ministère des solidarités et de la cohésion sociale

Direction de la sécurité sociale  
Sous-direction du financement  
du système de soins  
Bureau 1C N°12-3450D

Le Directeur de la sécurité sociale  
Le Directeur général de la santé

Direction générale de la santé  
Sous-direction politique des pratiques  
et des produits de santé  
Bureau PP2

Paris, le 24 AVR 2012

**Objet :** Avis la Commission de la transparence sur les conditions de prise en charge des vaccins contre la grippe saisonnière

Monsieur le Président,

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a actualisé, dans un avis rendu le 16 février 2012, ses recommandations sur les populations éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière. Ainsi, les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse, et les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> font désormais partie des populations à risque de complications graves de la grippe saisonnière, susceptibles de tirer un bénéfice de la vaccination, quelles que soient les souches de virus grippaux circulants, et pour lesquelles la vaccination est donc recommandée (Cf. calendrier vaccinal 2012).

En vue de modifier les conditions d'inscription des vaccins grippaux, telles qu'elles figurent actuellement à l'arrêté du 10 juin 2011 (Cf. pièce jointe), afin d'inclure les deux populations à risque précitées pour lesquelles la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée à titre pérenne, nous sollicitons l'avis de la Commission de la transparence, en application des dispositions de l'article R. 163-4 et du 6° de l'article R-163-19 du code de la sécurité sociale.

Compte tenu des délais nécessaires à l'assurance maladie pour mettre à jour son système d'information en vue de la prochaine campagne vaccinale 2012-2013, nous souhaitons disposer de l'avis de la Commission de la transparence, au plus tard, le 15 juin 2012.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, nos respectueuses salutations.

La sous-directrice du financement  
du système de soins

Valérie JUDENNE

La sous-directrice de la politique des pratiques  
et des produits de santé

Catherine CHOMA

Pr Gilles Bouvenot  
Président de la Commission de la transparence  
Haute Autorité de la santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

**PJ :**  
-Avis du HCSP du 16 février 2012 relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses)-Arrêté du 10 juin 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé  
Ministère du budget, des comptes publics et de la réforme de l'Etat  
Ministère des solidarités et de la cohésion sociale

Direction de la sécurité sociale  
Sous-direction du financement  
du système de soins

Le Directeur de la sécurité sociale,  
Le Directeur général de la santé

Direction générale de la santé  
Sous-direction politique des pratiques  
et des produits de santé

A Monsieur le Président de la Haute Autorité de santé

J2-3676D

A l'attention de Monsieur le Pr Gilles Bouvenot

Paris, le 29 MAI 2012

Monsieur le Président,

Par arrêtés du 30 mars 2012 publiés au JO du 6 avril 2012, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont décidé de suivre l'avis de la Commission de la transparence rendus en juin et septembre 2011 reconnaissant un service médical insuffisant à la spécialité VECTARION® 50 mg, comprimés pelliculés. En application de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, la spécialité VECTARION® 50 mg comprimés pelliculés (boîte de 30 et boîte de 100) sera radiée des deux listes des médicaments remboursables à compter du 1er mai 2012.

Il s'avère qu'une autre spécialité VECTARION® [poudre/solv (12 Flacons + solvant)] solution pour perfusion est toujours agréée aux collectivités.

À notre connaissance, et sauf erreur de notre part, la spécialité VECTARION® injectable n'a pas bénéficié d'évaluation par la Commission de la Transparence.

Aussi, et en application de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale, nous souhaitons disposer de l'avis de la Commission de la transparence sur le service médical rendu de la spécialité VECTARION® injectable figurant dans le tableau annexé.

Nous vous saurions gré de bien vouloir apporter tout le soin nécessaire à la motivation de l'avis rendu et de veiller à renseigner le service médical rendu indication par indication et de vous prononcer, s'il y a lieu, sur l'opportunité de la radiation de la spécialité examinée.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.

La sous directrice du financement  
du système de soins

Katia JULIENNE

La sous-directrice de la politique des pratiques  
et des produits de santé

Catherine CHOMA



Ministère du travail, de l'emploi et de la santé  
Ministère du budget, des comptes publics, de la fonction publique et de la réforme de l'Etat  
Ministère des solidarités et de la cohésion sociale

DIRECTION DE LA SECURITE SOCIALE  
Sous-direction du financement du système de soins

Paris, le 07 MAI 2012

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE  
Sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé

Monsieur le Président,

Dans le cadre de la procédure de radiation des médicaments à service médical rendu insuffisant de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités publiques mentionnée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, votre Commission a, le 22 juin 2011, rendu un avis favorable à la radiation des spécialités MINIPRESS<sup>®</sup> (Prazosine) et a confirmé son précédent avis du 30 avril 2008 considérant que le service médical rendu par MINIPRESS<sup>®</sup> restait insuffisant.

Dans son avis du 19 décembre 2007, votre commission avait attribué un service médical important aux spécialités ALPRESS<sup>®</sup>. Nous sollicitons ce jour votre Commission pour qu'elle réévalue, à l'occasion de la procédure de réinscription en cours, le service médical rendu des spécialités ALPRESS<sup>®</sup>; celles-ci ayant le même principe actif - Prazosine - que MINIPRESS<sup>®</sup> et que votre Commission se prononce sur l'opportunité de leur maintien au remboursement.

Nous vous saurions gré de bien vouloir apporter tout le soin nécessaire à la motivation de l'avis ALPRESS<sup>®</sup> en veillant à préserver l'égalité de traitement entre les spécialités MINIPRESS<sup>®</sup> et ALPRESS<sup>®</sup>.

Outre l'identification des spécialités, l'annexe jointe à ce courrier précise si l'avis demandé à la Commission de la transparence porte conjointement sur les listes ville et collectivités ou sur une seule de ces deux listes.

Nous souhaiterions que la Commission puisse rendre l'avis ALPRESS<sup>®</sup> dans les meilleurs délais.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'assurance de notre considération distinguée.

La sous-directrice du financement  
du système de soins

Kafia JULIENNE

La sous-directrice de la politique des pratiques  
et des produits de santé

Catherine CHOMA

Monsieur Le Professeur Gilles BOUVENOT  
Président de la Commission de la transparence.  
S/o de Monsieur le Président du Collège de la Haute Autorité de Santé  
2, avenue du Stade de France  
93 218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX.

Comité économique des produits de santé  
Le Président

République Française

Paris, le 11/05/2012

Professeur Gilles Bouwenot  
Président  
de la Commission de la Transparence  
de la Haute Autorité de Santé  
2 avenue du Stade de France  
93218 Saint Denis- La Plaine

Monsieur le président,

Le marché des anti - cholinergiques connaît une croissance soutenue étayée par la présence de produits éprouvés (Ceris) l'octroi d'une indication nouvelle (Vesicare) et l'apparition de nouveaux médicaments (Toviaz). Aussi le CEPS accorde t-il une attention particulière aux éléments qui peuvent justifier un écart de prix (CTJ) entre ces différents produits.

Afin d'être éclairé au mieux le comité économique sollicite une nouvelle évaluation de l'ensemble des médicaments anti cholinergiques.

La lecture des différents avis rendus par votre commission sur ces produits, notamment les trois précités, fait apparaître une très grande convergence des appréciations relatives à leur efficacité. C'est ainsi que l'avis du 5 janvier 2011 précise qu'aucun anti cholinergique ne peut être recommandé préférentiellement et que Ceris serait équivalent à Vesicare et Ditropan en termes d'efficacité. De même, l'avis du 15 février 2012 l'efficacité de Toviaz serait « d'après les données de la littérature, du même ordre que celle des anti cholinergiques ayant la même indication comme la solifénasine (Vesicare) le chlorure de trospium (Ceris) ou l'oxybutinine (Ditropan).

En termes de tolérance les appréciations de votre commission peuvent apparaître plus nuancées.

Dans l'avis du 7 octobre 2009, après avoir précisé qu'il n'est pas attendu d'impact populationnel supplémentaire sur la morbidité ou la qualité de vie avec la spécialité Vesicare par rapport aux autres traitements «anti- cholinergiques », la CT accorde une ASRM IV en terme de tolérance par rapport à Ditropan. Cette amélioration mineure n'est pas reconnue dans l'avis du 5 janvier 2011 à Ceris dont le produit comparateur est Vesicare et non Ditropan.

Enfin, dans un avis le plus récent du 15 février 2012, la commission considère qu'il est probable que la tolérabilité et le chlorure de trospium soient mieux tolérés que l'oxybutinine mais cette probabilité n'est pas étayée par des données suffisamment robustes sur le plan méthodologique. Le même avis précise en outre qu'« en ce qui concerne les effets indésirables de type centraux, les comparaisons indirectes ne permettent pas de conclure au bénéfice de l'une ou l'autre des molécules ».

Je vous remercie, ainsi que les membres de la commission de la transparence, et vous assure, monsieur le président, de mon fidèle et amical souvenir.



Gilles Bouwenot

Copie : Monsieur Jean Luc Harousseau  
Président de la Haute Autorité de Santé



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

SECRETARIAT D'ÉTAT À LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé  
Bureau Médicament  
DGS/PP2

Paris, le 22 MAI 2012

N° Mercure : PP2-DGS/D/2012/

**Objet** : réévaluation du service médical rendu des spécialités contenant du méthylphénidate

Monsieur le Président,

Le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) par le méthylphénidate est un sujet controversé. Un des aspects de cette controverse a trait à l'absence de données sur les conséquences à long terme de ce traitement, pourtant commercialisé depuis plus de 50 ans.

En particulier, le risque cardiovasculaire à long terme, le retentissement sur la taille finale, les risques cérébrovasculaires à long terme, le risque suicidaire, et le risque de mort subite font toujours l'objet d'un débat.

La nécessité d'études complémentaires sur les effets à long terme du méthylphénidate a été mise en œuvre en 2002 par la Commission de la transparence (Cf. avis Ritaline® 10 mg comprimés, du 12 juin 2002), et plus récemment, en janvier 2009, par le CHMP, à l'issue de la réévaluation européenne des données de sécurité du produit.

Plusieurs points préoccupants, soulignés par la Commission nationale des stupéfiants et psychotropes et la Commission Nationale de Pharmacovigilance, respectivement en juin et novembre 2011, méritent par ailleurs d'être soulignés :

- l'augmentation constante du nombre de traitements annuels par méthylphénidate entre 2005 (11 324) et 2010 (22 361), sans que l'on puisse distinguer s'il s'agit d'une augmentation de la prévalence du TDAH, d'une meilleure prise en charge thérapeutique de cette pathologie, d'une augmentation des posologies ou d'un détournement,
- l'importante prescription hors-AMM et l'augmentation du détournement du méthylphénidate (à des fins amaigrissantes notamment).

Pr Gilles Bouvenot  
Président de la Commission de la transparence  
Haute Autorité de la santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

PJ : courrier du Pr Harousseau à Mme Getin, présidente de l'association Hyper/Super TDAH France, du 20 décembre 2011

L'Afssaps est saisie du sujet. Néanmoins, je souhaiterais que la Commission de la transparence (CT), en application des dispositions de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale, réévalue le service médical rendu des spécialités contenant du méthylphénidate et se prononce sur les conditions d'utilisation de ces spécialités. Eu égard à cette demande, et selon votre appréciation du dossier, il pourrait être opportun de reprogrammer le passage en CT, initialement prévu le 23 mai 2012, de la gamme Ritaline® (proposée en procédure d'inscription simplifiée pour le renouvellement d'inscription), ainsi que de Concerta® LP (questions diverses).

Par ailleurs, je me permets de rappeler que le sujet du diagnostic et du traitement du TDAH a été inscrit au programme de travail 2012 (recommandations de bonnes pratiques), à la demande de l'association Hyper/Super TDAH France, et avec le soutien de la DGS (Cf. courrier en pièce jointe), compte tenu du besoin d'harmoniser et de clarifier les pratiques.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

  
~~Le Docteur Général de santé~~

**Dr Jean-Yves GRALL**



PRESIDENCE  
Courrier reçu le,

26 JUIN 2012

MINISTRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE

Direction générale de la Santé

Sous direction *Politique des pratiques et des produits  
de santé*  
Bureau *Médicament*  
DGS/PP2

Paris, le 22 JUIN 2012

N° Mercure : PP2-DGS/D/2012/112

Monsieur le Président,

Le vaccin grippal nasal Fluenz® a été intégré au calendrier vaccinal 2012. Ce vaccin, qui a démontré sa supériorité chez l'enfant par rapport au vaccin vivant atténué, avec une réduction du nombre de cas de grippe de l'ordre de 30 à 50%, présente un intérêt particulier chez les très jeunes enfants éligibles à vaccination anti-grippale, pour lesquels la couverture vaccinale est actuellement largement insuffisante.

Le laboratoire Astra-Zeneca, qui exploite Fluenz® en France, a pris l'engagement à mon égard de déposer, le 19 juin 2012, un dossier de demande d'inscription aux collectivités auprès de la Haute Autorité de santé. Il était entendu avec vos services qu'un dépôt à la mi-juin permettrait d'obtenir un examen du dossier et une approbation de l'avis d'inscription sur table, par la Commission de la transparence, lors de la séance du 18 juillet 2012.

L'avis de la Commission de la transparence est un pré-requis indispensable pour mettre en œuvre les actions nécessaires à la prise en compte des spécificités de Fluenz® pour l'organisation de sa mise à disposition pour la campagne vaccinale 2012/2013. En effet, le vaccin étant conditionné en multidoses, la seule possibilité de le rendre disponible est de l'agréer aux collectivités, et d'informer les professionnels de santé et les familles de ces enfants de cette mise à disposition particulière, via les ARS et la CNAMTS. Par courriel du 13 juin 2012, vos services ont cependant indiqué à la DGS que le dossier ne pouvait pas être programmé en Commission de la transparence avant le mois de septembre. Si tel était le cas, ceci rend donc impossible la mise à disposition de Fluenz® en France pour la campagne vaccinale 2012/2013. En effet, plusieurs actions doivent être déclenchées dès à présent.

En conséquence, je vous demande de bien vouloir réexaminer le calendrier de la Commission de la transparence.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

*Le Directeur Général de la Santé,*

  
Dr Jean-Yves GRALL

Monsieur le Professeur Jean-Luc Harousseau  
Président de la Haute Autorité de santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

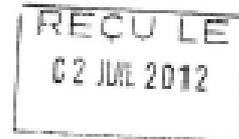
Copie : Pr Gilles Bouvenot, Président de la Commission de la transparence

DEMESP - SEM  
Courrier arrivé le:

03 JUL. 2012



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ



SECRETARIAT D'ÉTAT A LA SANTÉ

Direction générale de la Santé

Sous direction Politique des pratiques et des produits de santé  
Bureau Médicament  
DGS/PP2

Paris, le 26 JUIN 2012

N° Mercure : PP2-DGS/D/2012/ Ro

**Objet** : réévaluation du service médical rendu d'Omacor®

Monsieur le Président,

La Commission de la transparence a émis, le 21 octobre 2009, un avis favorable au maintien de l'inscription d'Omacor® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement adjuvant en prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, en association aux traitements de référence.

Elle a précisé que le service médical rendu important sera réévalué dans deux ans au regard des résultats de l'étude post-inscription actuellement en cours.

Par ailleurs, deux publications majeures<sup>1</sup> ont été publiées en 2010, en ce qui concerne les résultats originaux d'essais de prévention secondaire avec placebo. Des analyses en sous groupes de ces essais ont, elles aussi, été publiées. Pour le premier essai (Alpha Omega Trial), elles ont parfois suggéré des résultats positifs dans certains sous groupes (diabète, patients non traités sous statine ...), pour le second (SUFOLOM), une analyse de ce type mais selon la nature des événements (événement dur ou revascularisation) n'a trouvé aucun effet. Les résultats d'un autre essai (OMEGA) moins important ont aussi fait l'objet d'une publication<sup>2</sup>.

De plus, deux méta-analyses<sup>3</sup> ont été publiées depuis 2009.

Compte tenu de ces éléments, je souhaiterais que la Commission de la transparence réévalue le service médical rendu de cette spécialité.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Pr Gilles Bouvenot  
Président de la Commission de la transparence  
Haute Autorité de la santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

*Le Directeur Général de la Santé,*

**Dr Jean-Yves GRALL**

Copie : Katia Julienne, DSS

<sup>1</sup> Kromhout D et al. : n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *NEJM* 2010; 363: 2015-26

Galan P et al. : Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases : a randomized placebo controlled trial. *BMJ*, 2010 Nov 29;341:c6273. doi: 10.1136/bmj.c6273

<sup>2</sup> *Circulation* 2010; 122: 2182-9.

<sup>3</sup> - Filion et al. : Omega 3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients : a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 2010; 10: 24

- Qi Chen et al. Effects of omega 3 fatty acid for sudden cardiac death prevention in patients with cardiovascular disease : a contemporary meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2011; 26: 209-65.



DEMESP - SIEM  
Courrier entré le:

06 DEC. 2012

Ministère des affaires sociales et de la santé

Direction de la sécurité sociale  
Sous-direction du financement  
du système de soins



Direction générale de la santé  
Sous-direction de la politique des produits de santé  
et de la qualité des pratiques et des soins

Paris, le 30 NOV. 2012

Monsieur le Président,

Par arrêtés du 24 janvier 2012 publiés au JO du 27 janvier 2012, les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ont décidé de suivre l'avis de la Commission de la transparence du 9 mars 2011, reconnaissant un service médical insuffisant aux spécialités Adartrel® et génériques. En application de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale (CSS), ces spécialités ont été radiées des deux listes des médicaments remboursables à compter du 1<sup>er</sup> mars 2012.

Récemment, la présidente de l'Association France Ekbohm a appelé l'attention de la ministre chargée de la santé sur les préoccupations exprimées par les patients atteints du syndrome des jambes sans repos (SJSR), liées à l'absence de spécialités remboursables dans le traitement de cette affection depuis le déremboursement d'Adartrel®, et lui a adressé copie de ses échanges avec la HAS à ce sujet.

Nous avons pris connaissance de ces échanges et avons bien noté que la HAS avait entrepris la réévaluation du service médical rendu par Sifrol® dans le SJSR.

Une autre spécialité, Neupro® (rotigotine), dispose également d'une AMM dans le SJSR. Le service médical rendu par cette spécialité dans le SJSR n'a jamais été évalué par la Commission de la transparence, alors que celle-ci s'est prononcée sur le SMR de Neupro® dans ses autres indications.

Monsieur Le Professeur Gilles Bouvenot  
Président de la Commission de la transparence  
Haute Autorité de la santé  
2, avenue du stade de France  
93 218 Saint-Denis La Plaine

En application de l'article R.163-19 du CSS, nous souhaitons disposer de l'avis de la Commission de la transparence sur le bien fondé de l'inscription de Neupro®, et le cas échéant de ses génériques, sur les listes prévues au premier alinéa de l'article L162-17 du CSS et à l'article L5123-2 du code de la santé publique, dans l'indication « traitement symptomatique du SJSR idiopathique d'intensité modérée à sévère chez l'adulte ».

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de notre considération distinguée.

La sous directrice du financement  
du système de soins



Katia JULIENNE

La sous directrice de la politique des produits  
de santé et de la qualité des pratiques et des  
soins



Catherine CHOMA



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

*La Ministre*  
C83/48 - D12-802A

**PRESIDENCE**  
Courrier reçu le,

*Paris, le* **19 DEC. 2012**

**21 DEC. 2012**

Monsieur le Président

Je viens de décider, dans le cadre du Projet de Loi de financement de la sécurité sociale 2013, de proposer la prise en charge à 100% des moyens de contraception pour les jeunes filles de 15 ans jusqu'à leur majorité ainsi que la gratuité de FIVG, quelle que soit la technique utilisée (chirurgicale ou médicamenteuse) pour toutes les femmes qui ont besoin de recourir à cet acte. Par ailleurs, j'ai décidé de rembourser les moyens de contraception définitive chez les femmes, quel que soit l'âge.

Ces mesures importantes en matière d'accès aux soins et à la prévention n'ont de sens que si elles s'accompagnent d'une qualité de l'information des femmes leur permettant un choix éclairé ainsi que d'une garantie de bonnes pratiques en matière de prescription et de délivrance par les professionnels de santé. Elles doivent également s'accompagner de recommandations concernant le choix des hommes sur la contraception, y compris la contraception définitive.

C'est pourquoi je souhaite vous saisir d'une demande d'élaboration d'un référentiel de bonnes pratiques à l'intention des professionnels de santé afin que la contraception proposée, avec un volet spécifique pour les jeunes mineur(e)s, soit la plus adaptée possible à la situation de chacun.

Il est en effet difficile d'accepter des échecs de contraception encore trop fréquents, aujourd'hui dans notre pays, échecs à l'origine d'un nombre important d'interruptions volontaires de grossesse.

Je souhaite que vous puissiez travailler sur ce référentiel de bonnes pratiques en explorant tous les moyens de contraception disponibles sur le marché (y compris les techniques de stérilisation définitive), que vous puissiez indiquer selon l'âge de la personne, sa situation médicale et sociale ainsi que son niveau d'adhésion à la démarche contraceptive, quelle doit être la conduite stratégique à mener pour débiter ou poursuivre une contraception avec un maximum de garantie de succès.

Monsieur le Pr. Jean-Luc Harousseau  
Président de la Haute Autorité de Santé  
2, avenue du Stade de France  
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

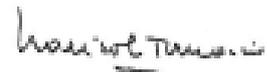
Vous voudrez bien également indiquer quelles pourraient être les pistes d'évolution en terme de prescripteur, de délivrance et de suivi, en explorant, là aussi, toutes les pistes en terme de coopération, délégation ou transfert de tâches entre professionnels de santé ou d'appui sur les services de médecine scolaire ou universitaire. Vous pouvez notamment vous baser sur les nombreuses expériences étrangères connues et évaluées dans ce domaine.

Tout doit être fait pour faciliter le parcours de ces jeunes, de ces femmes et hommes afin de pouvoir proposer une réponse adaptée à chaque situation, en proximité, avec l'objectif de santé publique de limiter les risques d'échecs de la contraception et le recours pour les femmes aux interruptions volontaires de grossesse.

Je sais que vous travaillez d'ores et déjà, suite à une saisine conjointe de la DGS et de la DSS d'août 2012, sur une évaluation comparative des moyens de contraception.

Je vous remercie de bien vouloir compléter ce travail afin de répondre à ma demande et de produire les résultats de vos travaux pour le 30 avril 2013.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma sincère considération.



Marisol TOURAINE



2, avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex  
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00