



Rapport d'activité 2017

**Commission de
la transparence
(CT)**

04

Présentation

- 05 Mission
- 05 Composition
- 06 Cadre réglementaire

08

Activité

- 10 Accès ou maintien au remboursement
- 18 Demandes de données en conditions usuelles d'utilisation
- 19 Expertise externe et contributions des associations de patients et d'utilisateurs
- 20 Recours en Conseil d'État
- 23 Recherche, innovations et activités internationales
- 27 Information et bon usage des médicaments

30

Perspectives

32

Principes d'évaluation



Présentation

La commission de la transparence (CT) est une commission d'experts, médecins et pharmaciens, cliniciens, méthodologistes et épidémiologistes qui a pour mission principale d'évaluer les médicaments afin d'éclairer les autorités de santé sur le bien-fondé de la prise en charge de médicaments par la solidarité nationale et la fixation de leur prix.

Pour remplir cette mission, la CT s'appuie sur un cadre réglementaire, des données médicales, une méthodologie scientifique et un raisonnement qui constituent sa doctrine (en annexe de ce rapport).

Depuis plus de 10 ans, le niveau d'exigence qui entoure 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.

De ce fait, les recherches de thérapies nouvelles voire innovantes, sont plus complexes.

MISSION

- **Rendre** un avis sur les demandes d'inscription, de renouvellement d'inscription ou de modification des conditions d'inscription d'un médicament en vue de son remboursement.
- **Réévaluer** tous les 5 ans le service médical rendu (SMR) des médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables (liste « sécurité sociale »).
- **Réévaluer** à la demande ou sur autosaisine les médicaments inscrits, quelle que soit la liste (« sécurité sociale » et/ou « collectivités »).
- **Préparer** et mettre à jour, à la demande du Collège de la HAS, des fiches sur le bon usage des médicaments.
- **Établir** les fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises.
- **Se prononcer** sur toute question touchant à la consommation, au remboursement, à la prise en charge et aux conditions d'utilisation des médicaments.

COMPOSITION

Président : Pr Christian Thuilliez

Vice-présidents : Pr Jean Ponsonnaille et Dr Françoise Degos

- **Vingt et un membres titulaires** ayant voix délibérative nommés par décision du Collège de la HAS pour une durée de trois ans renouvelable deux fois dont un président choisi au sein du collège de la HAS, deux vice-présidents et un membre adhérent d'une association de malades et d'usagers du système de santé.
- **Sept membres suppléants** qui assistent aux séances avec voix consultative.
- **Sept membres ayant une voix consultative** dont :
 - 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.

- 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.

→ Consultez la composition de la CT sur www.has-sante.fr

CADRE RÉGLEMENTAIRE

La réglementation française impose que les médicaments ne soient évalués par la CT que dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pris en charge que s'ils sont inscrits sur une liste positive¹ établie après avis d'une commission scientifique indépendante, la CT. Cet avis, lorsqu'il est favorable à l'inscription, contient des informations qui contribuent à la fixation du prix du médicament par le Comité économique des produits de santé (CEPS).

Comme dans nombre de pays d'Europe, il y a une indépendance entre l'évaluation médicale par une commission scientifique et la décision par les pouvoirs publics d'inscription sur les listes de médicaments remboursables ou pris en charge.

Cette intervention de la CT ne concerne que les médicaments ayant obtenu l'AMM pour lesquels il existe une demande d'inscription par l'entreprise exploitante.

Elle est conjuguée à celle de la commission nationale d'évaluation 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 du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le Code de la sécurité sociale² régit la composition de la CT et précise les critères sur lesquels elle doit s'appuyer pour rendre ses avis. En particulier, il définit les critères du service médical rendu (SMR) et stipule la nécessité d'évaluer l'amélioration de ce service médical rendu (ASMR) et la population cible du médicament.

Ces trois composantes de l'avis de la CT, qui en constitueront les principales conclusions, répondent aux cinq questions posées par le décideur :

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

1. 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).

2. Décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004 (JO du 26/12/2004)/articles R. 163-1 à 21 du Code de la sécurité sociale.

3. Article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale.

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 :
 - l'entreprise qui le commercialise,
 - le professionnel de santé, en particulier le médecin qui le prescrit et le pharmacien qui le dispense,
 - le malade, le citoyen qui le consomme.

Le service médical rendu par le médicament s'apprécie au regard de cinq 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 à 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 %).

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

Lorsque le médicament a un SMR suffisant, la CT apprécie l'ASMR qu'il apporte. Il s'agit d'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.

La non-infériorité démontre l'absence de progrès ; il n'y a pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). En cas de supériorité démontrée, l'importance de la différence permet de qualifier l'ASMR en : mineure (IV), modérée (III), importante (II), majeure (I).

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.

→ Consultez la doctrine et les modalités de fonctionnement de la CT sur www.has-sante.fr



Activité

En 2017, la CT a évalué ou réévalué plus de 500 médicaments au moins une fois, dans tout ou partie de leurs indications, dans un délai moyen de 88 jours.

Parmi eux, 13 des 53 nouveaux médicaments ont été reconnus comme apportant une avancée thérapeutique par rapport aux médicaments déjà existants, dont 2 présentaient un progrès modéré et 11 un progrès mineur. La commission a également recommandé de ne pas rembourser 8 nouveaux médicaments.

Une trentaine de médicaments déjà remboursables ont fait l'objet d'un examen approfondi suite à l'obtention de nouvelles indications. Six médicaments ont obtenu une nouvelle indication reconnue comme apportant un progrès modéré.

Près de 250 médicaments ont été réévalués dans tout ou partie de leurs indications. Parmi eux, 5 ont reçu un avis défavorable au maintien de leur remboursement.

EN CHIFFRES



+ de 500
médicaments évalués

ou réévalués au moins une fois dans
tout ou partie de leurs indications



638 avis

dont 53 nouveaux médicaments

**AVIS FAVORABLES
AU REMBOURSEMENT**

(Service médical rendu — SMR)

85%
**nouveaux
médicaments**
(45 sur 53)

PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE

(Amélioration du service
médical rendu — ASMR)

**13 nouveaux
médicaments**
(sur 53)



modéré mineur



88 jours, délai moyen de traitement
des demandes d'inscription

**112 synthèses
d'avis**

14 demandes d'études
post-inscription par
la commission

5 **fiche** de bon usage
des médicaments pour
les professionnels

20 rencontres
précoces avec des
industriels

ACCÈS OU MAINTIEN AU REMBOURSEMENT

En 2017, la CT a évalué ou réévalué environ 500 médicaments dans 638 avis. Parmi eux, 132 ont été instruits en procédure complète, reflétant le nombre de nouveaux médicaments, de nouvelles indications et/ou de réévaluations choisies. Concernant les demandes d'inscription, 53 sur 220 ont été traitées en procédure complète (nouveaux médicaments) ainsi que 37 des 47 demandes d'inscription d'une nouvelle indication.

La CT évalue les demandes déposées par les entreprises du médicament auprès de la HAS et les demandes émanant de saisines du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ou de ses directions. Elle réalise également des réévaluations par autosaisine en tenant compte de l'évolution du contexte scientifique et médical, des nouveautés, des innovations substantielles survenues ou des informations venant modifier la prise en charge des malades, répondant ainsi à sa mission de gestion dynamique du panier de biens et services remboursables (évaluations dites choisies).

88 jours : délai* moyen de traitement des demandes de première inscription

72 jours : délai* médian

64 % de ces demandes ont été traitées en moins de 90 jours

** temps entre la validation du dossier et l'envoi de l'avis définitif aux décideurs*

Les entreprises du médicament qui souhaitent voir les médicaments qu'elles exploitent inscrits ou maintenus sur la liste des médicaments remboursables ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités doivent soumettre leur demande à la CT en déposant un dossier auprès de la HAS.

La CT s'est réunie à 22 reprises au cours de l'année 2017. Elle a examiné 679 demandes au moins une fois, ce qui représente un minimum de 30 dossiers par séance.

Au 31 décembre 2017, 602 demandes étaient en cours d'instruction.

ZOOM SUR

PROCÉDURES D'INSTRUCTION

- **L'instruction en procédure simplifiée (PIS)** concerne les dossiers pour lesquels tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis sont disponibles et qui ne posent pas de questions particulières, notamment dans les cas suivants :
 - l'entreprise du médicament 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.
- **L'instruction en procédure complète (PIC)** concerne tous les autres cas.

Types de demandes	Demandes déposées		Demandes examinées		Avis rendus	
	2017	2016	2017	2016	2017	2016
Première inscription	268	234	229	243	220	245
Inscription dans une extension d'indication	64	63	54	57	50	51
Réévaluation du SMR ou de l'ASMR/saisine	37	64	42	66	32	60
Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données	5	9	6	6	5	7
Renouvellement d'inscription	272	407	217	415	209	403
Modification des conditions d'inscription	67	55	23	24	21	22
Radiation	62	65	56	58	45	38
Modification administrative	46	36	45	37	56	56
Autre demande	13	1	7	1	638	882
TOTAL	834	934	679	907	834	934

La diminution globale des demandes par rapport à 2016 est principalement liée à une forte réduction des demandes de renouvellement d'inscription (-130) et une diminution des réévaluations choisies (-30). Le nombre d'inscriptions a quant à lui augmenté (+30). Baisse du nombre d'avis rendus en 2017 essentiellement due à la diminution du nombre d'avis de renouvellement d'inscription rendus.

ZOOM SUR

RETRAIT D'UNE DEMANDE

Une entreprise peut demander à tout moment le retrait de sa demande.

En 2017, 4 demandes de retrait après examen par la CT ont été formulées. Elles ont concerné :

- une demande de première inscription,
- deux demandes d'inscription dans une nouvelle d'indication
- une réévaluation de l'ASMR à l'initiative du laboratoire.

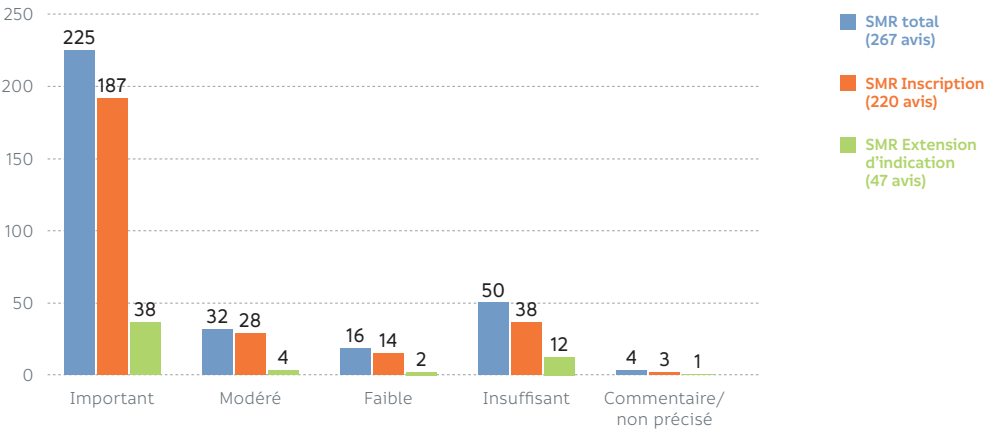
Pour toutes ces demandes, la CT a estimé que le service médical rendu (SMR) était insuffisant dans le périmètre concerné. Tous ces retraits ont eu lieu après l'adoption de l'avis, au cours de la phase contradictoire, mais avant que l'avis ait été définitif.

La commission déplore ces retraits de demande une fois les conclusions provisoires connues, ce qui ne permet pas d'assurer la complète information des professionnels de santé et des décideurs et qui nuit à la transparence des travaux qu'elle mène, ce d'autant que dans la totalité des cas ces retraits concernent des médicaments qui n'auraient pas ou plus été proposés au remboursement.

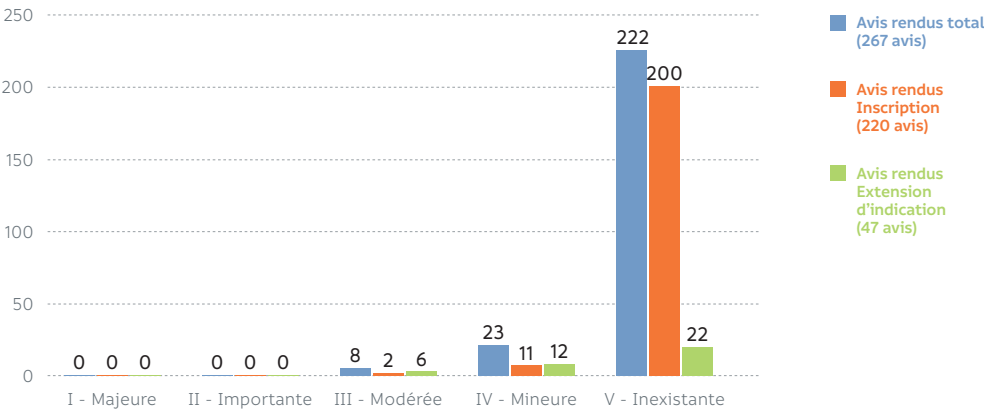
Inscription et extension d'indication

220 avis rendus sur des 1^{res} inscriptions, 47 avis rendus sur des demandes d'inscription dans une extension d'indication et 3 avis sur des extensions d'indication que l'entreprise ne souhaitait pas porter au remboursement.

SMR ATTRIBUÉS EN 2017 POUR TOUT OU PARTIE DES INDICATIONS EN PREMIÈRE INSCRIPTION OU POUR UNE NOUVELLE INDICATION (TOUTES PROCÉDURES)



ASMR ATTRIBUÉS EN 2017 AUX DEMANDES DE PREMIÈRE INSCRIPTION OU D'INSCRIPTION DANS UNE NOUVELLE INDICATION (TOUTES PROCÉDURES)



MÉDICAMENTS S'ÉTANT VU RECONNAÎTRE UNE ASMR MODÉRÉE EN 2017,
DANS TOUT OU PARTIE DE LEURS INDICATIONS

Médicament	Indication
KANUMA (Inscription)	Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez des patients de tout âge atteints d'un déficit en lipase acide lysosomale (LAL)
CABOMETYX (Inscription)	Cancer du rein à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires, avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF
EMEND (Extension d'indication)	Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les adolescents âgés de 6 mois à 17 ans.
HALAVEN (Extension d'indication)	Patients adultes atteints d'un liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique
KEYTRUDA (Extension d'indication)	Première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules métastatique et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) =50% et ne présentent pas de mutation tumorale d'EGFR ou d'ALK.
REVESTIVE (Extension d'indication)	Enfants à partir d'un an et les adolescents, ayant un syndrome du grêle court, en nutrition parentérale depuis plusieurs mois et pour lesquels les possibilités d'adaptation n'ont pas permis d'obtenir le sevrage de la nutrition parentérale.
REVLIMOD (Extension d'indication)	Traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe.
REVOLADE (Extension d'indication)	PTI chronique et réfractaire de l'enfant âgé de un an et plus.

Lorsque le médicament a un **service médical rendu (SMR)** suffisant (important, modéré ou faible), il peut être inscrit sur les listes des médicaments remboursables (pharmacie de ville) ou agréés à l'usage des collectivités (hôpital).

Le SMR étant apprécié indication par indication, un médicament ayant plusieurs indications peut avoir des SMR différents. Le nombre de SMR attribués chaque année est donc supérieur au nombre d'avis rendus. En 2017, 59 avis d'inscription ou d'extension d'indication ont comporté des SMR différents.

Le SMR d'un médicament peut être considéré comme insuffisant pour une prise en charge dans toutes ses indications. Dans ce cas, la CT donne un avis défavorable à son inscription. Ce fut le cas en 2017 pour 8 médicaments (sur les 220 demandes d'inscriptions ayant fait l'objet d'un avis définitif).

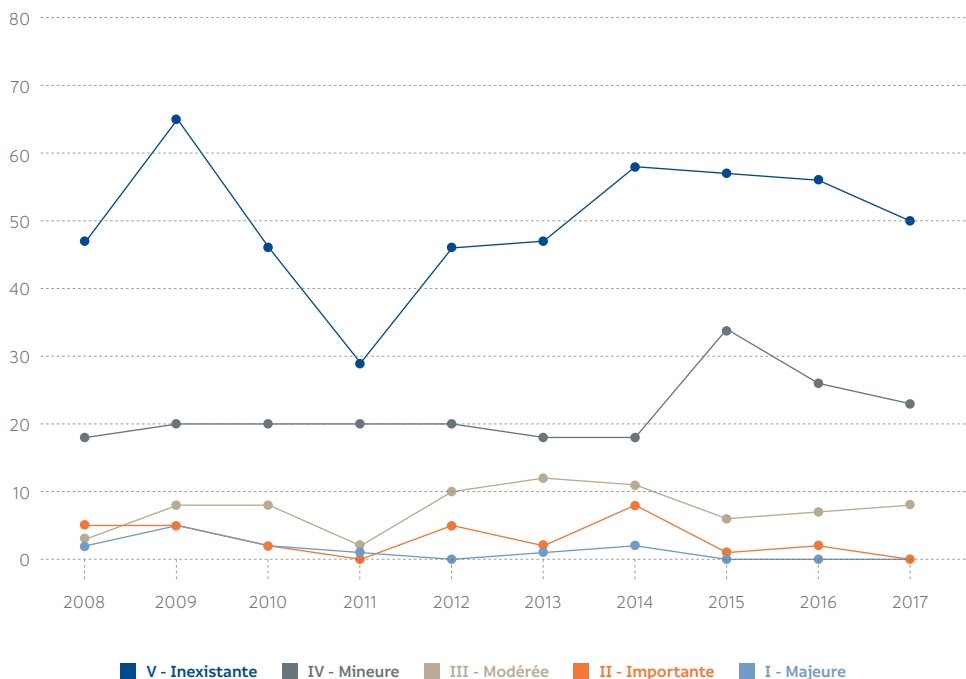
Parmi les 47 avis rendus dans le cadre de l'examen d'une extension d'indication, pour 4 médicaments le SMR a été considéré comme insuffisant et un avis défavorable à l'inscription au remboursement de cette nouvelle indication a été donnés par la CT.

Lorsque le médicament a un SMR suffisant, la CT apprécie l'**amélioration du service médical rendu (ASMR)** qu'il apporte. Il s'agit d'une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes. L'ASMR est quantifiée et selon le progrès apporté elle est qualifiée de majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV). En cas d'absence de progrès par rapport à l'existant l'ASMR est de V. 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.

Depuis 10 ans, on constate une stabilité des appréciations de la CT. Les variations des ASMR octroyées témoignent davantage des qualités des médicaments évalués que de la sélectivité de la commission. L'ASMR I est attribuée pour des innovations de rupture, qui sont rares.

L'ASMR pouvant donc être octroyée dans toute ou partie d'une indication, un médicament peut recevoir plusieurs ASMR dans son avis. Chaque niveau est comptabilisé une fois dans chaque catégorie concernée, ce qui explique que le nombre d'ASMR formulés soit différent du nombre d'avis rendus.

ASMR ATTRIBUÉES DEPUIS 2008 POUR TOUT OU PARTIE DES INDICATIONS AUX DEMANDES DE PREMIÈRE INSCRIPTION OU D'INSCRIPTION DANS UNE NOUVELLE INDICATION SELON LA PROCÉDURE COMPLÈTE UNIQUEMENT



Réévaluation (renouvellement, saisine et autosaisine)

Si la CT examine les médicaments en vue de leur accès au remboursement, elle est également amenée à se prononcer sur l'opportunité de leur maintien dans le panier de biens remboursables. Ceci peut avoir lieu dans différents contextes :

— Un renouvellement d'inscription

Alors que l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (médicaments pris en charge à l'hôpital) est valable sans limitation de durée, celle sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (médicaments remboursés en pharmacie de ville) est valable pour une durée de 5 ans, renouvelable.

Les entreprises du médicament sont donc tenues de déposer auprès de la CT une demande de renouvellement d'inscription sur cette liste. De ce fait, tous les 5 ans, l'ensemble de la pharmacopée remboursable est systématiquement réévaluée par la commission.

À 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, des évolutions des pratiques concernant les pathologies et les stratégies thérapeutiques des indications concernées.

En 2017, la CT a rendu 209 avis répondant à une demande de renouvellement d'inscription. Dans la majorité des cas (206 avis – 98,5 %), les données analysées ont justifié le maintien du SMR attribué précédemment par la CT.

Dans tous les cas, les conclusions de la CT ont été une révision à la baisse de son appréciation antérieure.

— Une réévaluation

Les médicaments peuvent être réévalués à tout moment et ce à l'initiative :

- de l'entreprise du médicament : ceci a été le cas pour 11 médicaments en 2017 (dont 4 révision à la hausse des conclusions précédentes sans nécessairement accéder à la demande du laboratoire, 5 maintiens et 2 baisse de l'évaluation antérieure) ;
- de la CT (autosaisine) ou du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ou du Collège de la HAS : ceci a été le cas pour 18 avis rendus en 2017, portant sur 15 médicaments (un médicament a fait l'objet de deux avis et trois médicaments avaient la même molécule). Seize (16) de ces avis ont été rendus après auto-saisine de la CT.

209 avis sur une demande de renouvellement d'inscription dont 206 avis favorables au maintien du remboursement
29 avis sur une demande de réévaluation dont :
11 à l'initiative de l'entreprise du médicament,
18 autosaisines ou à l'initiative du ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ou du Collège de la HAS,
25 avis favorables au maintien du remboursement

Pour ces 15 médicaments, la réévaluation a :

- dans 4 cas maintenu l'évaluation antérieure ;
- dans 2 cas revu à la hausse son évaluation précédente ;
- dans 8 cas dégradé son appréciation antérieure ;
- dans 1 cas apprécié le SMR dans un avis ancien dans lequel il n'avait pas été précisé.

Pour un cas, la CT a précisé son avis précédent qui ne comportait pas de SMR.

Au total, à l'issue d'une réévaluation l'avis de la CT est modifié dans plus de 60 % des cas (16/25).

Comme lors des années précédentes, les réévaluations choisies donnent plus souvent lieu à une modification des appréciations de la CT que lors des renouvellements d'inscription (60 % *versus* 1,5 %).

Le faible taux de changement des conclusions de la CT lors des renouvellements d'inscription questionnent l'intérêt de réaliser des renouvellements d'inscription systématiques, tous les 5 ans.

Phases contradictoires et recours

— Phases contradictoires

Lors de l'audition qu'elle a sollicitée dans le cadre de la phase contradictoire, l'entreprise du médicament expose ses arguments portant sur ces principaux points de désaccord avec l'appréciation de la CT. Ces points portent le plus souvent sur le SMR, l'ASMR ou sur l'estimation de la population cible. L'entreprise du médicament peut se faire accompagner d'experts de son choix, qui se différencient des experts choisis par la CT. A l'issue de l'audition, la CT délibère à nouveau, tenant compte, le cas échéant, des arguments et éclairages présentés par l'entreprise du médicament puis vote. Son avis devient alors définitif.

En 2017, la CT a accordé **52 auditions** représentant un équivalent de 3 séances de CT. Dans 35 cas, il s'agissait de demandes de modification des conclusions de l'avis dans le cadre d'une primo-inscription ou de l'inscription d'une nouvelle indication.

RÉPARTITION DES AVIS AYANT FAIT L'OBJET D'UNE AUDITION

Demande	Nombre de dossiers
Première inscription	18
Inscription dans une extension d'indication	17
Renouvellement d'inscription ou réévaluation du SMR ou de l'ASMR à l'initiative de la Commission/HAS ou des entreprises ou suite à une saisine	17

Quarante-huit des 52 auditions effectuées en 2017 concernaient le SMR et/ou l'ASMR.

À l'issue de 10 de ces 38 auditions, les conclusions ont été modifiées, totalement ou partiellement, en conformité ou non avec les revendications des entreprises :

- passage de modéré à important (1 avis) ;
- passage d'insuffisant à faible (2 avis) ;
- passage de V à IV (3 avis) ;
- passage de IV à III (1 avis) ;
- passage de modéré/V à important/IV (1 avis) ;
- passage de faible/V à important/IV (1 avis) ;
- passage d'insuffisant à important (1 avis).

Les quatre autres auditions qui ne concernaient ni le SMR ni l'ASMR ont porté sur l'intérêt de santé publique, la place dans la stratégie thérapeutique et/ou le choix des comparateurs, le rapport efficacité/effet indésirables.

— Recours

Lorsque le ministre envisage de radier un médicament ou que l'UNCAM envisage de modifier un taux de prise en charge, l'entreprise concernée peut présenter des observations écrites ou demander à être entendue par la CT. Elle se prononce alors sur le bien-fondé de la radiation ou du changement de taux de participation de l'assuré.

En 2017, ce droit a été exercé pour trois médicaments, tous d'une même molécule et à chaque fois contre l'intention du Ministre de radier. Les entreprises du médicament ont présenté des observations écrites. Suite à ces recours, la CT a maintenu son avis favorable à la radiation.

DEMANDES DE DONNÉES EN CONDITIONS USUELLES D'UTILISATION

Au moment où elle rend son avis, la CT identifie les incertitudes sur les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population.

La CT peut demander le recueil de données complémentaires sous la forme d'une étude post-inscription. Celle-ci vise à collecter des données sur l'effet du médicament en conditions réelles d'utilisation, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente, sur les aspects cliniques individuels et 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, etc.

Les conditions de réalisation de ces études sont prévues dans les accords-cadres signés par le CEPS avec les Entreprises du médicament (LEEM) et un comité de suivi CEPS-HAS est chargé de coordonner et de faciliter leur mise en œuvre.

Depuis octobre 2013, la CT assure directement le suivi et la coordination des données qu'elle demande (études post-inscription). Au moment de l'évaluation, elle définit la ou les questions qui se posent et qui doivent trouver réponse, les incertitudes qui doivent être comblées et les connaissances qu'elle souhaite obtenir sur l'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation. En 2017, 14 demandes de données ont été formulées par la CT.

Ces données doivent être disponibles lors de la réévaluation du médicament. Dans le contexte d'une gestion active du panier de biens et services remboursés et pour renseigner au mieux les patients et les professionnels de santé sur les technologies de santé, les études mises en place pour collecter ces données constituent un élément important des réévaluations. En 2017, 6 médicaments ont été réévalués en intégrant les résultats d'études post-inscriptions.

La responsabilité de mettre en place les moyens pour réaliser ces études revient aux entreprises concernées par les médicaments pour lesquels ces demandes sont formulées. La HAS s'assure de l'adéquation de la méthodologie à l'objectif de l'étude afin d'anticiper sur sa capacité à répondre aux questions posées par la CT. En cas de non réalisation ou de retard à la réalisation de ces études, des sanctions peuvent être prises, réglementaires ou financières.

Consciente des enjeux et des difficultés qui peuvent être rencontrées dans la réalisation de ces études, la HAS a mis à disposition des promoteurs de ces études des [documents sur l'élaboration d'un protocole d'étude post-inscription](#) ainsi que d'un rapport d'étude. Ils donnent des points de repère pratiques sur les aspects méthodologiques des études post-inscription.

98 études post-inscription en cours

14 nouvelles demandes prononcées uniquement par la CT

20 protocoles d'étude analysés

6 avis de la CT intégrés aux résultats finaux d'études post-inscriptions

En 2017, 20 protocoles d'études post-inscriptions ont été analysés afin d'en parfaire l'élaboration.

Le suivi de la mise en œuvre et de la réalisation de ces études se fait en coordination avec le CEPS dans le cadre d'un comité de suivi des études en vie réelle. Les règles de ce comité sont étendues par l'accord CEPS-LEEM du 31 décembre 2015. En 2017, 4 réunions de ce comité se sont tenues.

Des échanges d'information sur les demandes d'études venant du CEPS et de la CT ont désormais lieu. Les thèmes abordés lors de ces échanges visent à clarifier et à simplifier l'ensemble du processus et prioritairement le contenu de l'étude elle-même grâce à une hiérarchisation des objectifs et à leur mise en adéquation avec les exigences de l'évaluation ; ils concernent également le respect du calendrier de réalisation.

La HAS et le CEPS ont une volonté commune de mutualiser les demandes de chaque institution de manière à éviter les redondances et à favoriser la réalisation d'une étude dans les meilleures conditions possibles.

Étant donné leurs conséquences qui peuvent être importantes, ces études doivent être réalisées selon les standards requis de méthodologie et de qualité. L'objectif de tous est bien d'obtenir dans les délais compatibles avec les calendriers de l'évaluation, les résultats validés des évaluations demandées, qu'elles soient médicales ou médico-économiques.

Il est prévu, dans l'organisation et le fonctionnement de ces réunions du comité de suivi que ces échanges puissent prendre la forme d'auditions avec les entreprises et, si besoin, avec le LEEM. Les entreprises n'assistent pas aux délibérations du Comité de suivi des études en vie réelle.

EXPERTISE EXTERNE ET CONTRIBUTIONS DES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET D'USAGERS

— Expertise externe

Lorsque le dossier nécessite une expertise particulière : maladie rare, maladie ou évolution naturelle de la maladie encore mal décrites dans la littérature, place d'un produit dans la stratégie thérapeutique, question de méthodologie, identification difficile des comparateurs, population cible pour laquelle les données épidémiologiques ne sont pas disponibles, la CT fait appel à une expertise extérieure. Les experts sollicités, font état de leur analyse et répondent aux questions de la commission.

Au cours de l'année 2017, 94 expertises externes ont été sollicitées et 63 présentées en séance.

La commission applique une politique de choix d'experts n'ayant pas de lien majeur avec les entreprises du médicament concernées par l'évaluation en cours, à l'exception de cas particuliers dûment motivés. En octobre 2016, en application de la loi de modernisation de notre système de santé et du décret 2016-779 du 10 juin 2016, la HAS s'est dotée d'un déontologue chargé de veiller au respect des obligations de déclaration des liens d'intérêts et de prévention des conflits d'intérêts.

Sous l'impulsion de celui-ci un Comité de validation des déclarations d'intérêts, a été créé et est chargé, depuis mars 2017, d'analyser les déclarations d'intérêts de l'ensemble des personnes participants aux travaux de la HAS. Présidé par le Déontologue il se réunit toutes les semaines.

Depuis lors, le recrutement de chacun des experts externes sollicités par la commission dans le cadre de ses travaux est soumis au Comité préalablement à son recrutement. Ainsi, une cinquantaine de déclarations ont été soumises au Comité pour analyse.

— Contributions des associations de patients et d'usagers

Considérant que les patients disposent d'un savoir spécifique sur leur maladie, la HAS a souhaité prendre en compte leur point de vue dans ses évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Depuis novembre 2016, elle publie sur son site Internet la liste des évaluations de médicaments à venir pour lesquelles la contribution des patients est possible. Seules les « procédures d'instruction complète » sont visées, c'est-à-dire les évaluations approfondies, qui peuvent porter sur un nouveau médicament, une nouvelle indication d'un médicament déjà pris en charge ou le réexamen d'un produit déjà disponible.

Les associations de patients ou d'usagers, peuvent soumettre une contribution en utilisant le questionnaire type de recueil.

Les contributions associatives sont transmises à tous les membres de la CT.

En 2017, 39 contributions portant sur 35 médicaments ont été reçues et intégrées.

RECOURS EN CONSEIL D'ÉTAT

Au cours de l'année 2017, les conclusions relatives à trois recours introduits devant le Conseil d'État à l'encontre de décisions administratives prises sur la base d'avis de la CT ont été rendues.

Laboratoire Daiichi Sankyo et la laboratoire Menarini - OLMESARTAN

- Décision du Conseil d'État, 1^{re} et 6^e chambres réunies, du 19 juillet 2017 (références complètes : CE, 19 juillet 2017, Daiichi Sankyo, req. n° 399766, Lebon T.).
- Ordonnance du juge des référés du Conseil d'État du 13 juin 2016 (réf : JRCE, 13 juin 2016, Menarini, req. n° 399765, Lebon T.).

En 2014, la CT a été saisie par le ministère de la santé afin de réévaluer le service médical rendu (SMR) de l'ensemble des spécialités à base d'olmésartan, antihypertenseurs indiqués dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Dans ce cadre, la CT a réévalué les spécialités des sociétés Menarini et Daiichi Sankyo et leur a attribué un SMR insuffisant (avis du 29 avril 2015) en recommandant de différer d'un an l'entrée en vigueur du déremboursement afin que les patients disposent du temps nécessaire à une éventuelle modification de leur traitement.

Dans ses arrêtés, le ministère a laissé un délai de trois mois aux prescripteurs et patients pour changer de traitement avant le déremboursement.

La HAS a publié une fiche de bon usage des médicaments (fiche BUM) afin d'expliquer la conduite à tenir pour changer de traitement compte tenu du déremboursement des spécialités à base d'olmésartan. Elle a également publié un communiqué de presse cosigné par l'ANSM.

Les sociétés Menarini et Daiichi Sankyo ont demandé au Conseil d'État l'annulation des arrêtés de déremboursement, de la fiche BUM et du communiqué de presse conjoint.

Par deux ordonnances du 13 juin 2016, le Conseil d'État a suspendu les arrêtés de déremboursement.

Par décision du 19 juillet 2017, le Conseil d'État a annulé les arrêtés au motif que leur date d'entrée en vigueur (3 mois après leur publication) était manifestement insuffisante pour prévenir les risques d'interruption de traitement des patients prenant des médicaments à base d'olmésartan.

En outre, le Conseil d'État a reconnu que les fiches BUM de la HAS pouvaient faire l'objet de recours contentieux dans la mesure où elles étaient des recommandations de nature à modifier les habitudes de prescription des praticiens ainsi que les comportements des pharmaciens et des patients. En l'espèce, le Conseil d'État a annulé la fiche BUM en tant qu'elle reprenait le délai de 3 mois pour changer de traitement, tel que fixé dans les arrêtés annulés.

Enfin, le Conseil d'État a confirmé sa récente jurisprudence selon laquelle les communiqués de presse d'autorités régulatrices peuvent faire l'objet de recours contentieux s'ils sont de nature à produire des effets notables ou à influencer de manière significative sur les comportements des personnes auxquelles il s'adresse.

En l'espèce, le Conseil d'État a considéré que le communiqué de presse attaqué n'était pas susceptible de recours contentieux dans la mesure où il ne révélait aucune décision et ne contenait pas d'autres informations que celles mentionnées dans la fiche BUM.

Laboratoire AbbVie - HUMIRA

— Décision du Conseil d'État, 1^{re} et 6^e chambres réunies, 17 novembre 2017 (réf. CE, 17 novembre 2017, Société Laboratoires AbbVie, req. n° 398573, Lebon T).

La spécialité pharmaceutique HUMIRA est un médicament indiqué dans diverses affections rhumatologiques. À la suite de l'obtention d'une nouvelle indication thérapeutique dans le traitement de la maladie de Verneuil, les laboratoires AbbVie, exploitant du médicament, ont sollicité l'inscription de cette nouvelle indication sur la liste des médicaments remboursables.

Par un avis en date du 2 mars 2016, la CT a émis un avis défavorable en estimant que la spécialité HUMIRA avait un service médical rendu insuffisant dans l'indication de la maladie de Verneuil. Le ministre a implicitement rejeté la demande d'inscription présentée par les laboratoires AbbVie.

C'est dans ces conditions que les laboratoires AbbVie ont saisi le Conseil d'État d'un recours en annulation à la fois dirigé contre l'avis de la CT et contre la décision implicite du ministre.

Le Conseil d'État a jugé irrecevable le recours en annulation dirigé contre l'avis de la CT. Il a rappelé, selon une jurisprudence constante, que les avis de la CT ne pouvaient être regardés comme des actes faisant grief susceptibles de recours en annulation car ils ne liaient pas les décisions du ministre relatives à l'inscription sur les listes des médicaments remboursables mais ne constituaient que « des éléments de la procédure d'élaboration » de ces décisions.

En outre, le Conseil d'État a ajouté que le caractère d'acte préparatoire des avis de la CT ne permettait qu'ils soient analysés comme des actes de droit souple susceptibles de recours en annulation au regard des effets qu'ils sont susceptibles de produire.

En revanche, le Conseil d'État a annulé la décision implicite de rejet du ministère au motif qu'elle n'était pas motivée.

Laboratoire Genzyme-Sanofi – LEMTRADA

— Décision du Conseil d'État, 1^{re} et 6^e chambres réunies, 18 décembre 2017 (ref : CE, 18 décembre 2017, Genzyme-Sanofi, req. n° 404764, Lebon T.).

Le Conseil d'État a été saisi d'un recours en annulation contre le refus d'inscription sur la liste en sus (liste de traitements particulièrement coûteux facturés en sus du tarif hospitalier de groupes homogènes de séjour) de la spécialité LEMTRADA, médicament indiqué pour le traitement de la sclérose en plaque rémittente, exploité par le laboratoire GENZYME.

Par un arrêt du 18 décembre dernier, le Conseil d'État s'est prononcé pour la première fois sur les critères scientifiques présidant à l'inscription d'un médicament sur la liste en sus.

En l'espèce, pour motiver le refus d'inscription sur la liste en sus, le ministre de la santé, reprenant à son compte l'avis rendu par la CT, avait relevé que deux conditions d'inscription sur cette liste de remboursement faisaient défaut : le service médical rendu (SMR) n'était que modéré et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) était quant à elle inexistante.

Le Conseil d'État a conclu au rejet de la requête de GENZYME. Il a écarté tous les moyens critiquant l'avis de la CT dont notamment :

- la place de LEMTRADA dans la stratégie thérapeutique au regard de ses comparateurs pertinents ;
- l'appréciation du SMR de LEMTRADA ;
- l'appréciation de l'ASMR de LEMTRADA par rapport à ses comparateurs pertinents.

Dans sa décision le Conseil d'État considère que, pour apprécier le caractère suffisant du SMR d'un médicament dans une indication donnée, compte-tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique, le ministre de la santé peut tenir compte du SMR par d'autres thérapies et médicaments poursuivant la même finalité et distinguer des indications par groupes de populations pertinents.

RECHERCHE, INNOVATIONS ET ACTIVITÉS INTERNATIONALES

Remboursements dérogatoires

— Article 48 – Post autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

La HAS a pour mission d'identifier, pour certains médicaments sous ATU, ses alternatives dans la partie de l'indication de l'AMM qui n'a pas fait l'objet d'ATU.

Cette identification permet ensuite au décideur de prendre en charge l'élargissement de l'accès précoce au médicament, en cas d'absence d'alternative.

Il est à noter que l'article 97 de la Loi de financement de la Sécurité sociale pour 2017 a étendu le champ d'intervention de la HAS en envisageant la détermination d'alternative thérapeutique prise en charge à un médicament en ATU en vue de mettre fin, le cas échéant, à la prise en charge de l'ATU par arrêté ministériel.

Depuis le 1^{er} janvier 2017, 13 avis ont été rendus. Les délais d'examen par le Collège de la HAS ont été en moyenne de 37 jours avec une publication effectuée dans un délai de 3 semaines supplémentaires du fait de l'attente de la publication des AMM validées par la Commission européenne.

Depuis la mise en place de ce dispositif début 2014, 58 avis ont été émis par le Collège de la HAS, avec un délai moyen de 34 jours. Pour les aires thérapeutiques concernées, nous observons une nette prédominance de l'oncologie (38 %), suivi des maladies infectieuses (14 %), de l'endocrinologie/métabolisme (10 %) puis du cardiovasculaire (9 %).

2 demande de reconnaissance de médicament présumé innovant et 2 réponses favorables

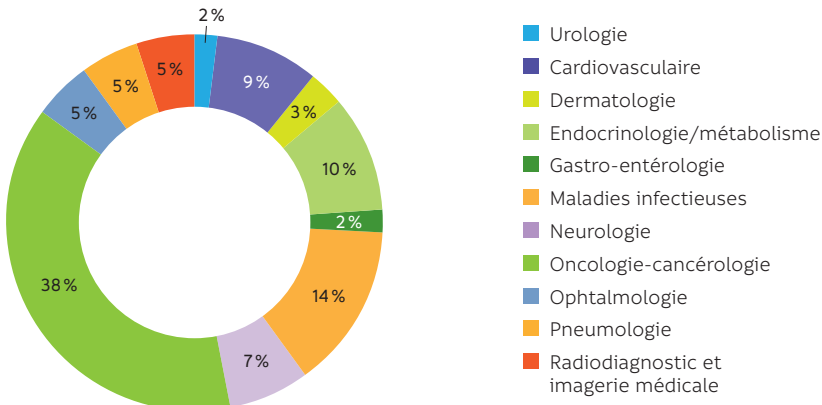
19 RDV précoces organisés

13 avis rendus sur des ATU

3 avis rendus sur des RTU

1 avis rendu sur l'intérêt d'une recherche sur la personne humaine

RÉPARTITION DES AVIS (ATU), PAR AIRES THÉRAPEUTIQUES



— Recommandations temporaires d'utilisations (RTU)

La HAS doit se prononcer sur le bien-fondé du remboursement d'un médicament qui ferait l'objet d'une RTU décidée par l'ANSM. Cette décision concerne les médicaments pour lesquels il n'y a pas d'alternative appropriée et lorsque le médicament est indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation.

En 2017, pour l'ensemble des RTU soumises par l'ANSM, 3 avis du Collège ont été rendus dans un délai moyen de 51 jours :

- LIORESAL et BACLOFENE ZENTIVA dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et la réduction majeure de la consommation d'alcool (renouvellement de RTU) ;
- NOVOSEVEN dans le traitement prophylactique chez l'hémophile A ou B, adulte et enfant ;
- REMICADE et biosimilaires (infliximab) dans le traitement de la maladie de Takayasu répondant aux critères d'Ishikawa et résistant aux traitements conventionnels (renouvellement de RTU).

Par ailleurs, 3 RTU ont été abrogées en 2017 :

- STELARA (maladie de Crohn), Avis Commission Extension d'indication 08/03/2017 ;
- TRUVADA (PreP VIH), Avis Commission Extension d'indication 22/03/2017 ;
- XALKORI (cancer du poumon), Avis Commission Extension d'indication 15/04/2017.

À noter que, depuis 2014, 18 décisions ont été émises par le Collège de la HAS dans un délai moyen de validation de 33 jours à partir de la saisine par l'ANSM. Les produits concernent tous les domaines thérapeutiques, avec une petite dominante oncologie ou maladies inflammatoires/auto-immunes.

— Recherche sur la personne humaine

Les médicaments ou les produits faisant l'objet d'une recherche interventionnelle à finalité non commerciale peuvent, à titre dérogatoire, être pris en charge par les caisses d'assurance maladie, sous réserve de l'avis conforme de la HAS et de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). **Ces avis portent sur l'intérêt de la recherche pour la santé publique, et notamment pour l'amélioration du bon usage des médicaments et produits de santé, et pour l'amélioration de la qualité des soins et des pratiques. Le décret d'application de cette loi est paru en 2017.**

Dès lors qu'une recherche sur la personne humaine à finalité non commerciale aura obtenu l'avis favorable d'un comité de protection des personnes, le promoteur pourra demander la prise en charge des médicaments et autres produits de santé autorisés, lorsqu'ils ne seraient pas utilisés dans des conditions ouvrant le droit au remboursement.

La HAS apprécie l'intérêt de la recherche pour la santé publique au regard de :

- la **gravité de la maladie** (mortalité à court terme, morbidité à court terme, maladie conduisant à un handicap ou maladie chronique) ;
- l'**objectif de la recherche** qui vise à prévenir ou diminuer la mortalité ou la morbidité, augmenter la qualité de vie, améliorer ou réduire la consommation de soins, participer à l'efficience des soins ou du système de santé, répondre à des questions des autorités de santé ;

- la capacité de la recherche à répondre à un besoin de santé publique avec l'existence d'un besoin médical. Une recherche originale (non réalisable par un autre promoteur) et dont les éléments méthodologiques suivants sont adaptés à l'objectif : rationnel et schéma d'étude, critères d'inclusion/de non inclusion, durée de l'étude, critères de jugement.

Un avis a été rendu dans ce cadre en décembre 2017.

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 CT sont accélérées grâce à un dépôt de dossier auprès du service évaluation des médicaments concomitamment au dépôt du dossier de demande d'AMM et le démarrage d'une instruction anticipée.

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

- 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 2017, 2 demandes de reconnaissance de médicament présumé innovant ont été faites par des entreprises du médicament et ont obtenu une réponse favorable.

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

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

Les entreprises ont aussi la possibilité de déposer un pré-dossier avant l'obtention de l'AMM, dès lors qu'elles ont obtenu un avis favorable du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) de l'Agence Européenne du médicament. L'instruction peut alors démarrer dès le dépôt de ce pré-dossier.

Parmi les 834 dossiers déposés en 2017, 18 ont fait l'objet d'un pré-dépôt (14 pour des dossiers de primo-inscription et 4 pour l'inscription d'une nouvelle indication d'un médicament déjà disponible).

Rendez-vous précoces

La HAS, au même titre que les autres agences d'évaluation technologiques (HTA) européennes, réalise des « rendez-vous précoces » avec les entreprises qui développent des médicaments.

Cette mission de la HAS a été renforcée par la loi de modernisation du système de santé qui précise désormais que la HAS est chargée de : « Organiser des consultations précoces avec ses services à la demande des entreprises développant des spécialités pharmaceutiques, des produits ou prestations innovants du fait de leur nouveau mécanisme d'action et d'un besoin médical insuffisamment couvert, avant la mise en œuvre des essais cliniques nécessaires à l'évaluation [...] ». »

L'objectif de ces rendez-vous est de répondre aux questions posées par ces entreprises sur la manière dont ils peuvent conduire les essais de phase II/III d'un médicament encore en cours de développement.

Les rendez-vous précoces sont réalisés par le service évaluation des médicaments, sans intervention de la CT, ni de ses membres, et ce pour garantir l'indépendance entre les recommandations faites sur leur plan de développement et l'appréciation qui se fera après les années de développement par la CT. Ils concernent des nouveaux médicaments, afin de conduire l'entreprise du médicament à fournir des données d'un standard de qualité répondant aux exigences de l'évaluation des technologies de santé.

Ces rendez-vous se déroulent soit au niveau national (avec la HAS), soit au niveau international (avec la HAS et les autres agences européennes de HTA, dans le cadre du réseau européenne EuNetHTA), avec ou sans l'Agence européenne du médicament (EMA).

En janvier et en juillet 2017 ont ainsi été proposées par EuNetHTA deux procédures de rendez-vous précoces menés au niveau européen (*early dialogues*) et pilotées par la HAS.

Compte tenu des mises sur le marché de plus en plus anticipées pour des molécules innovantes dans des situations où le besoin n'est pas couvert, des demandes à des stades plus précoces du développement (avant la phase II) peuvent également être acceptées sous certaines conditions. Dans ce contexte, la HAS a participé à des rendez-vous précoces pour des médicaments en phase I ou II de leur développement : les « *adaptive pathways* ».

À ce dossier sont associées les questions posées par l'entreprise aux agences d'HTA. Les aspects abordés dans ce dossier sont :

- le contexte médical et les connaissances concernant la pathologie ciblée, modalités de prise en charge, traitements existants et positionnement possible du médicament et les évaluations déjà réalisées ;
- les spécificités du médicament concerné par la rencontre précoce ;
- les données d'efficacité et de tolérance du médicament déjà collectées ;
- les essais cliniques envisagés.

Ces rendez-vous précoces sont non obligatoires, non liants, gratuits et confidentiels.

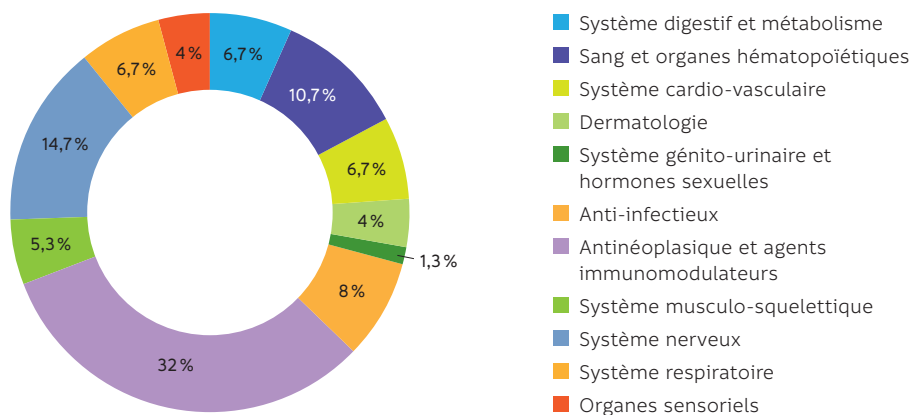
Les modalités de dépôt relatives aux rendez-vous précoces nationaux sont publiées sur le site de la HAS.

En 2017, un total de 38 demandes de rendez-vous précoces ont été sollicitées, 20 acceptées et 19 réalisées :

- 52,6 % organisées avec l'EMA ;
- 26,3 % au niveau national ;
- 10,5 % organisés avec différentes agences d'HTA européennes et l'EMA ;
- 10,5 % avec les différentes agences d'évaluation technologiques,

Cela permet 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.

RÉPARTITION DES RENDEZ-VOUS PRÉCOCES PAR DOMAINE



Par ailleurs, 3 évaluations communes ont été réalisées par le réseau EuNetHTA. Parmi elles, le service évaluation des médicaments en a réalisé 1 en tant qu'auteur et 2 en tant que relecteur.

Les rapports d'évaluation réalisés ont été transmis à la commission lors de son travail d'appréciation des médicaments concernés.

INFORMATION ET BON USAGE DES MÉDICAMENTS

Synthèses d'avis

La CT diffuse des synthèses d'avis qui visent à éclairer les prescripteurs dans leur décision thérapeutique. Elles concernent notamment les nouveaux médicaments proposés au remboursement par les entreprises et, pour les médicaments déjà remboursés, leurs nouvelles indications.

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.

Certaines synthèses d'avis concernent aussi des médicaments qui sont disponibles uniquement à l'hôpital.

Elles sont directement accessibles avant que la visite médicale des entreprises du médicament 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.

112
synthèses d'avis

Fiches bon usage du médicament

Les fiches « bon usage du médicament » sont rédigées pour des médicaments ou un ensemble de médicaments disposant de la même indication dont la population cible est importante, la place dans la stratégie thérapeutique mérite d'être explicitée ou rappelée ou pour lesquels on anticipe un risque de mésusage.

Ces fiches de bon usage 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.

*5 fiche
bon usage*

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.

Consultez les fiches de bon usage des produits de santé/fiches classe publiées en 2017 :

- la prophylaxie pré-exposition (PrEP) au VIH par TRUVADA ;
www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2750213/fr/la-prophylaxie-pre-exposition-prep-au-vih-par-truvada?xtmc=&xtcr=5
- la place des benzodiazépines dans l'insomnie ;
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015058/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-insomnie?xtmc=&xtcr=4
- la place de Cinqaero et Nucala dans le traitement de l'asthme sévère ;
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2804050/fr/quelle-place-pour-cinqaero-et-nucala-dans-le-traitement-de-l-asthme-severe?xtmc=&xtcr=3
- la place de Xolair dans le traitement de l'asthme sévère ;
www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2804016/fr/quelle-place-pour-xolair-dans-le-traitement-de-l-asthme-severe?xtmc=&xtcr=2
- les médicaments biosimilaires
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2807411/fr/les-medicaments-biosimilaires?xtmc=&xtcr=1

Fiches d'information thérapeutique

Certains médicaments « particulièrement coûteux et d'indications précises » ne sont pris en charge qu'après information du contrôle médical de l'Assurance maladie. Pour cela une fiche d'information thérapeutique est établie par la CT qui rappelle les indications thérapeutiques remboursables et les modalités d'utilisation préconisées du médicament.

Ces médicaments font l'objet d'une prescription sur une ordonnance spécifique. La prescription doit préciser l'indication pour laquelle le médicament est prescrit afin que soit vérifié qu'elle entre dans « l'indication précise » définie par l'AMM et par la CT 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.

17 fiche d'information thérapeutique

Perspectives

En 2017, la commission de la transparence (CT) a évalué plus de 500 médicaments dans tout ou partie de leurs indications. Quelques aspects de ces évaluations méritent une attention plus particulière : l'innovation, la réforme des critères d'évaluation et de la doctrine de la CT, les contributions des associations de patients et d'usagers à l'évaluation et les études post-inscription.

Parmi les médicaments évalués, 13 nouveaux médicaments ont été reconnus comme apportant une avancée thérapeutique modérée ou mineure par rapport à leurs comparateurs déjà disponibles. Comme pour les années précédentes, il n'y a pas eu de médicament apportant une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I), qui représente les rares innovations de rupture dans les modalités de prise en charge thérapeutique. Néanmoins la CT a anticipé l'arrivée de thérapies très nouvelles comme les « *advanced therapies* », thérapies géniques et/ou cellulaires qui vont voir le jour très prochainement.

L'innovation réside dans la nouveauté qui en plus d'être une nouvelle modalité thérapeutique, vient répondre de manière substantielle, sur des critères de morbidité ou de mortalité, à un besoin non couvert.

L'accompagnement de l'innovation se fait également tout au long du cycle de vie des médicaments, *via* les rendez-vous précoces, la gestion de la période post-ATU, l'analyse du bien-fondé du remboursement des RTU, les processus accélérés d'évaluation, autant que par la reconnaissance d'une amélioration du service médical rendu.

Pour ce qui concerne les critères d'évaluation des médicaments, elle a engagé des réflexions faisant suite au rapport de Dominique Polton de 2015. Ces réflexions conduiront à proposer, en 2018, la rénovation des critères fondant l'évaluation des médicaments. Pour ce qui est des méthodes, elle s'est attachée à revoir chacun des points clefs de ses évaluations : critères du SMR, de l'ASMR, intérêt de santé publique, qualité de vie, qualité de la démonstration, populations cibles, places des données de vie réelle, etc. Une nouvelle doctrine verra le jour en 2018.

Également au cœur de nos préoccupations, la contribution des associations de patients et d'usagers du système de santé à l'évaluation des médicaments, démarrée en fin 2016, a pris toute sa place en 2017 : 39 contributions pour 35 nouveaux médicaments ou nouvelles indications d'un médicament déjà disponible ont été reçues. Selon des modalités très diverses : témoignages, enquêtes, analyses, opinions, alertes, etc., les associations de patients ont apporté enfin la voix et l'expertise qui manquait à la CT : le malade expert en expérience qui fait part de sa vision de la place du médicament dans l'arsenal thérapeutique. Ces contributions vont se poursuivre, s'amplifier et les leçons après 2 ans d'existence seront reçues et intégrées dans l'évolution des méthodes d'évaluation.

Lors de l'évaluation initiale, rares sont les données obtenues en conditions réelles d'utilisation, ces médicaments nouveaux n'étant pas encore sur le marché. Depuis 1993, la CT demande des données dont la grande majorité viennent d'études observationnelles. En 2017, 98 études post-inscription étaient en cours, 14 nouvelles demandes ont été formulées, 6 études finalisées et intégrées dans une réévaluation du médicament correspondant. Ces études ont contribué dans quelques cas (environ 30 %) à un changement d'avis de la CT mais surtout à mieux positionner le médicament dans la stratégie thérapeutique, confirmer ou infirmer les doutes sur sa tolérance, connaître les caractéristiques des populations effectivement traitées, conclure sur l'impact du médicament sur l'organisation des soins, en connaître le mésusage, etc., autant de précieuses informations et connaissances que l'on ne peut acquérir dans les essais cliniques et que ces études viennent compléter, aujourd'hui et à l'avenir.

Enfin, l'activité de la CT se marque chaque année de l'importance numérique de ses avis mais aussi et surtout de leur importance qualitative et des conséquences mesurées sur la vie des malades, l'organisation des soins et la santé de la population.

C'est pourquoi toute son attention est requise sur les points détaillés dans ce chapitre, sans que soient oubliés tous les autres aspects de l'évaluation : la qualité de la démonstration, la quantité d'effet, y compris sur la qualité de vie, la place des médicaments dans les stratégies thérapeutiques évolutives, etc.

Principes d'évaluation

LE CADRE RÉGLEMENTAIRE

La réglementation française impose que les médicaments ne soient évalués que dans l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et pris en charge que s'ils sont inscrits sur une liste positive¹ établie après avis d'une commission scientifique indépendante, la CT. Cet avis, lorsqu'il est favorable à l'inscription, contient des informations qui contribuent à la fixation du prix du médicament par le Comité économique des produits de santé (CEPS).

Comme dans nombre de pays d'Europe, il y a une indépendance entre l'évaluation médicale par une commission scientifique et la décision par les pouvoirs publics d'inscription sur les listes de médicaments remboursables ou pris en charge.

Cette intervention de la commission ne concerne que les médicaments ayant obtenu l'AMM pour lesquels il existe une demande d'inscription par l'entreprise exploitante. Elle est conjuguée à celle de la commission nationale d'évaluation 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 du médicament et des produits de santé (ANSM).

Le Code de la sécurité sociale² 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 service médical rendu (SMR)³ et stipule la nécessité d'évaluer l'amélioration de ce service médical rendu (ASMR) et la population cible du médicament.

Ces trois composantes de l'avis de la commission, qui en constitueront les principales conclusions, répondent aux cinq questions posées par le décideur.

- Ce médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale, à l'hôpital ou en ville ? Oui/Non.
- À quel taux doit-on fixer la participation de l'assuré ?
- Quelle est la valeur ajoutée médicale du médicament, c'est-à-dire le progrès thérapeutique (ou diagnostique) qu'il apporte par rapport aux thérapeutiques existantes, dans le cadre d'une prise en charge clinique optimale ?

1. 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).

2. Décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004 (JO du 26/12/2004)/articles R. 163-1 à 21 du Code de la sécurité sociale.

3. Article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale.

- Quel est l'effectif de la population pour laquelle le remboursement est justifié ou le médicament représente une valeur ajoutée ?
- Quel est l'impact de ce médicament sur 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 :
 - l'entreprise qui le commercialise,
 - le professionnel de santé, en particulier le médecin qui le prescrit et le pharmacien qui le dispense,
 - le malade, le citoyen qui le consomme.

Les missions de la commission sont de :

- rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement d'inscription des médicaments ;
- réévaluer à son initiative, à tout moment, le service médical rendu des médicaments inscrits sur les listes ;
- établir, pour diffusion, des documents d'information sur les produits de santé (par exemple : synthèses d'avis, fiches de bon usage des médicaments, etc.) ;
- donner un avis sur les documents à propos desquels elle est saisie ;
- établir des fiches d'information thérapeutique annexées aux arrêtés d'inscription des médicaments particulièrement coûteux et d'indications précises.

Le service médical rendu par le médicament s'apprécie au regard de cinq 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 à 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 %).

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

FONCTIONNEMENT DE LA COMMISSION

Le fonctionnement de la commission est régi par le Code de la sécurité sociale et par son règlement intérieur.

La commission a en charge l'évaluation et l'appréciation du bien-fondé de la prise en charge des médicaments, dans le cadre strict de leur autorisation de mise sur le marché.

Le secrétariat technique, réglementaire et scientifique de la commission est assuré par le service évaluation des médicaments de la HAS, dirigé par le Dr Anne d'Andon. Ce service est intégré à la direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique (DEMESP) de la HAS dirigée par le Dr Chantal Bélorgey. 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 aux séances 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 formés à la méthodologie des essais cliniques, ainsi que d'un secrétariat. Chaque chef de projet instruit une cinquantaine de demandes par an.

Les avis définitifs de la commission sont adressés, d'une part, à l'entreprise ayant déposé sa demande d'inscription, de réévaluation ou de renouvellement d'inscription, et, d'autre part, 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 (www.has-sante.fr).

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.

Le malade et sa maladie

La gravité de la maladie, du symptôme ou de la maladie identifiée par le diagnostic (pour les médicaments à visée 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 les 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 différent, marqueur de réponse spécifique, vulnérabilité liée à l'âge, à une insuffisance rénale, à une insuffisance hépatique, etc.)
- 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, en termes de mortalité ou de morbidité.

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 aux modalités de traitement des patients 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 d'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.

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 pas 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. Cela s'applique aussi à la quantité d'effet négative, liée aux effets indésirables du médicament.

Cette quantité d'effet 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 aux modalités de la prise en charge actuelle de la maladie (le besoin thérapeutique est-il couvert ?) et à l'organisation du système de soins.

Quels sont les facteurs⁴ pouvant conduire à un SMR insuffisant ?

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont :

- un niveau d'efficacité du médicament très minime, sans pertinence clinique, au regard d'effets indésirables notables, malgré une balance bénéfice risque favorable ;
- un niveau d'efficacité dont la démonstration (le niveau de preuve) 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 démontré, ne figure dans aucune recommandation pour la pratique clinique.

Quels sont les facteurs⁴ 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 dernière intention mais sans alternative à ce stade de prise en charge) ;

4. Un seul n'est pas suffisant par lui-même.

- 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.

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

L'intérêt de santé publique (ISP) apprécie 3 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 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. Au stade de la première inscription il s'agit d'un ISP attendu, compte tenu de la modicité des données disponibles en conditions réelles d'utilisation.

Seul un petit nombre de médicaments se voient reconnaître un ISP. Ils sont destinés à une population cible numériquement importante ou à un besoin de santé publique identifié.

Leurs 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 que 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.

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 HAS⁵ 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'amélioration du service médical rendu (ASMR V). En cas de supériorité démontrée, l'importance de la différence permet de qualifier l'ASMR en : mineure (IV), modérée (III), importante (II), majeure (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, etc. 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.

Quelle est la contribution de la commission au bon usage des médicaments ?

Par ses recommandations, 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 disponibles ;
- 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 ;
- 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.

Cela est précisé dans la conclusion de ses avis ainsi que dans ses synthèses d'avis ou fiches de bon usage des médicaments.

5. Comparaisons indirectes – Méthodes et validité. HAS, Novembre 2010.

Comment assurer une équité de traitement entre médicaments comparables ?

L'équité dans l'appréciation de médicaments comparables s'appuie sur l'identification des comparateurs cliniquement pertinents et la prise en compte des conclusions de leur évaluation antérieure par la commission.

Cependant, le domaine 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 pharmacothérapeutique ou ayant la même indication.

Comment évaluer les médicaments associés à un test diagnostique ou à un acte ?

Pour certains médicaments, la démonstration d'efficacité ou de tolérance ne concerne qu'une sous-population des patients atteints de la maladie ciblée. Cette sous-population est identifiée par un test diagnostique qui devient un préalable nécessaire à la prescription du médicament.

L'évaluation du médicament et du test se fait de manière conjointe et l'entreprise exploitant le médicament est invitée à fournir les données permettant d'évaluer le test dans le même temps que celles permettant l'évaluation du médicament. La HAS se prononce alors sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament et du test associé. La commission de la transparence se prononce sur le bien-fondé de la prise en charge du médicament, prenant en considération la manière dont la démonstration d'efficacité a été réalisée dans la sous-population déterminée par le test.

Il en est de même lorsque le médicament doit être associé à un acte.

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 proposition de maintien ou non sur la liste des médicaments remboursables est faite.

C'est ainsi que le SMR peut être remis en cause, conséquence de 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 pharmaco-thérapeutique ou ayant la même indication.

Comment la commission soutient-elle l'innovation ?

La reconnaissance d'un progrès (majeur, important, modéré) est une reconnaissance en soi de l'innovation. À 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 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 l'ensemble des critères suivants :

- une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie ;
- et susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles ;
- et qui répond à un besoin non ou insuffisamment couvert.

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.

À noter que, dans certains cas, la commission peut délimiter un périmètre de remboursement plus restreint que celui de l'indication de l'AMM ; la population cible estimée tient compte de cette restriction.

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, etc.) disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants ;
- un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement.

Les demandes d'études post-inscription

Au moment où elle rend son avis, la commission identifie les incertitudes sur les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population.

En vertu de l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, la commission peut alors demander le recueil de données complémentaires sous la forme d'une étude post-inscription. Celle-ci vise à collecter des données sur l'effet du médicament en conditions réelles d'utilisation, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente, sur les aspects cliniques individuels et 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, etc.

Ces demandes d'études sont mentionnées dans les avis de la CT et peuvent être reprises dans la convention signée entre le CEPS et l'entreprise. Les conditions de réalisation de ces études sont prévues dans les accords-cadres signés par le CEPS avec les Entreprises du médicament (LEEM) et un comité de suivi CEPS-HAS est chargé de coordonner et de faciliter leur mise en œuvre.

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 2011⁶.

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 l'entreprise exploitant le médicament évalué ou avec celles exploitant les comparateurs cliniquement pertinents ne participent ni aux débats ni aux votes.

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 d'intérêts de la HAS⁷.

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.

6. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/etudes_post_inscription_technologies_sante.pdf

7. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522970/.

Photos

Patrick Sordoillet,
Augusto Da Silva/Graphix-images,
iStock

Design graphique

Luciole
Éric Darvoy, Service communication
et information de la HAS

Conception-réalisation

Sabine Marette, Service communication
et information de la HAS

Impression

Pure Impression

ISSN : 2825-2756

Dépôt légal : juillet 2018

Haute Autorité de santé

5, 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
www.has-sante.fr

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

Abonnez-vous au webzine de la HAS, le magazine
en ligne des bonnes pratiques professionnelles,
www.webzine.has-sante.fr

Découvrez et comparez le niveau de qualité
des hôpitaux et cliniques sur
www.scopesante.fr

