



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE

Rencontre précoce nationale pour un médicament en cours de développement clinique

Modalités de soumission et
déroulement de la procédure

Avril 2020

Sommaire

Introduction	3
Principes généraux	3
Gestion de la confidentialité et de la déontologie	3
Procédures	4
1. Demande de CP	6
2. Évaluation de l'éligibilité	6
3. Dépôt et contenu du <i>briefing document</i>	6
4. Choix de la procédure	6
5. Instruction du dossier par la HAS	7
5.1 Procédure standard	7
5.2 Procédure accélérée	7
Annexe	8
Abréviations	10

Introduction

Conformément à l'article L. 161-37 du Code de la sécurité sociale (CSS), la HAS a pour mission « d'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 consultations précoces (appelées ci-après rencontres précoces - RP) pour un médicament en développement clinique est de fournir aux entreprises qui le sollicitent des recommandations sur la dernière phase de développement (étude[s] pivot[s]).

Ces recommandations doivent permettre aux entreprises du médicament de mieux connaître le type de données attendues dans le cadre de l'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment* – HTA).

Ce guide concerne les RP nationales, c'est-à-dire les consultations qui ont lieu uniquement avec les services de la HAS pour un médicament en cours de développement clinique. Pour toute question sur cette procédure, merci de contacter le secrétariat dédié (contact.rp@has-sante.fr).

Pour déposer une demande de RP, dite « *early dialogue* », en collaboration avec d'autres agences HTA Européennes et/ou en parallèle de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre du projet EUnetHTA, veuillez vous [référer aux documents dédiés](#) ou contacter l'ED secrétariat (eunethta-has@has-sante.fr). La HAS rappelle qu'en cas de demande de RP en collaboration avec d'autres agences HTA européennes et/ou en parallèle de l'EMA, la procédure ne sera pas dupliquée au niveau national.

Principes généraux

Les RP sont optionnelles, confidentielles et n'ont pas de caractère contraignant pour la HAS comme pour les entreprises du médicament. Les recommandations données par les services de la HAS reflètent l'état des connaissances médicales au moment de la RP. Elles ne constituent donc pas une évaluation et ne préjugent pas des conclusions de la commission de la transparence (CT) et/ou de la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) sur le futur dossier de demande d'inscription au remboursement.

Durant ces RP, la HAS répond aux questions médicales et médico-économiques posées par les entreprises du médicament relatives au projet de protocole des études à venir (généralement études phase III) conformément aux méthodes d'évaluation des technologies de santé et aux recommandations cliniques en vigueur.

Les discussions ainsi que les documents soumis lors des RP nationales peuvent être intégralement réalisées en anglais, sur demande de l'entreprise du médicament.

Gestion de la confidentialité et de la déontologie

Conformément à l'article R.161-684 du CSS, et à la charte de déontologie de la HAS, les agents de la HAS sont tenus au secret et à la discrétion professionnels. Cette obligation garantit la confidentialité des informations portées à leur connaissance.

Aucun accord supplémentaire de confidentialité soumis par l'industriel ne sera signé par la HAS. Les agents de la HAS participant à ces RP sont exempts de liens susceptibles de les placer en situation de conflit d'intérêt.

Les experts et patients sollicités le cas échéant par la HAS, sont également tenus au secret et à la discrétion professionnels en application de l'article L. 1451-1 du code de la santé publique et de la charte de déontologie susvisée. Ils sont choisis après analyse de leur déclaration publique d'intérêt (DPI) et constatation de l'absence de lien susceptible de les placer en situation de conflit d'intérêt.

Les experts participant à ces RP ne pourront pas participer à l'évaluation du produit concerné. Par ailleurs, les membres des commissions réglementaires (CT et CEESP) ne participent pas à ces RP.

En soumettant une demande de RP, l'entreprise du médicament accepte le partage des réponses écrites de la HAS avec un relecteur médical externe soumis aux mêmes règles de confidentialité.

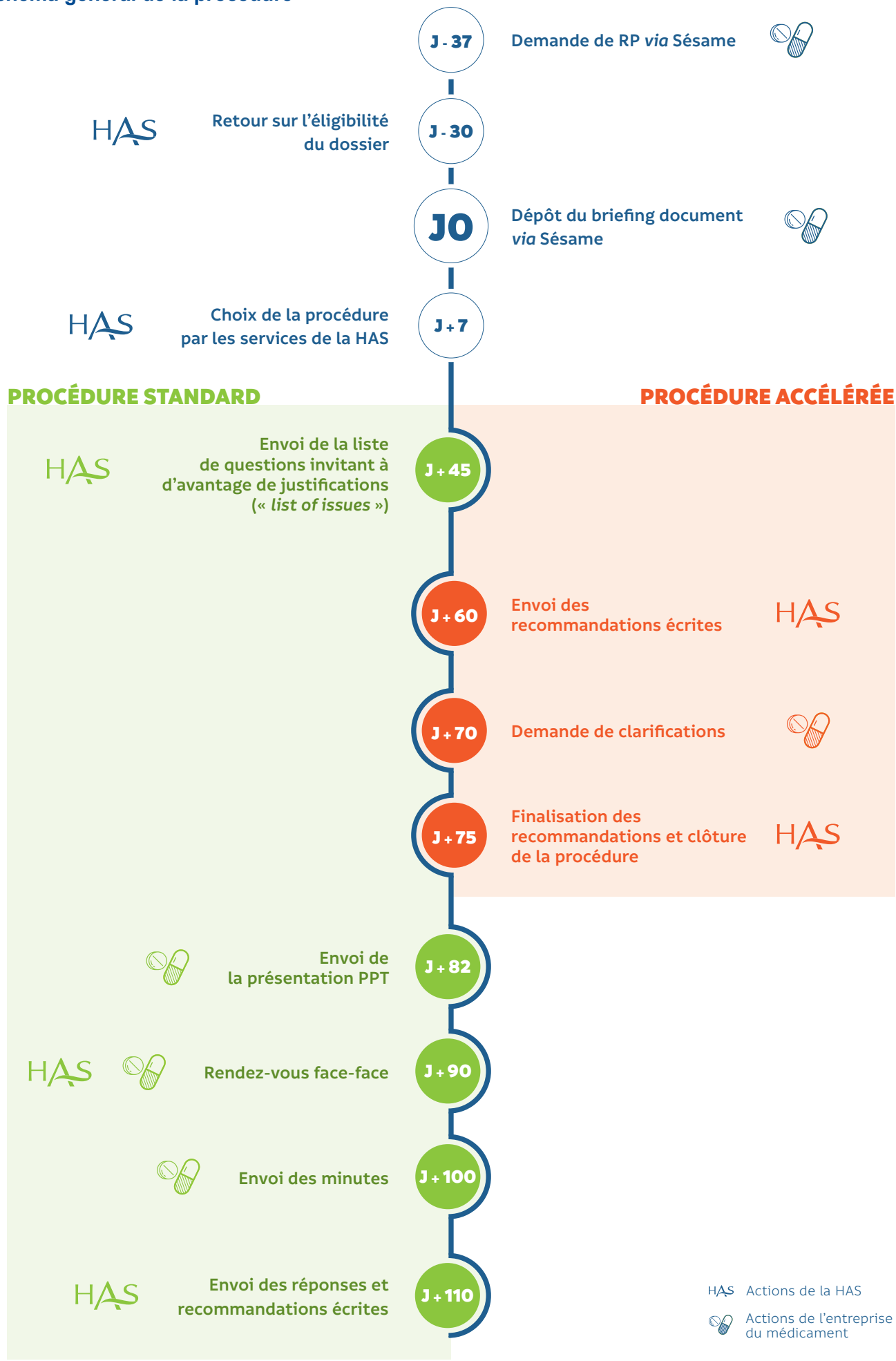
Procédures

Les RP peuvent être instruites selon une procédure standard (avec rendez-vous face-face) ou une procédure accélérée (sans rendez-vous face-face), définies ci-après.

La déroulé de la procédure, et notamment la date du rendez-vous face-face, dépend de la date de dépôt, conformément au calendrier des RP publié sur le [site Internet de la HAS](#).

Les différentes étapes et le calendrier de la procédure sont détaillés ci-après en fonction de la procédure.

Schéma général de la procédure



1. Demande de RP

La demande de RP comportant des informations détaillées doit être déposée à la HAS *via* la [plateforme SESAME](#). Cette demande fait ensuite l'objet d'une analyse de recevabilité par les services de la HAS. Seules les demandes répondant aux critères définis à l'article L. 161-37, 11° du CSS seront acceptées, c'est-à-dire les demandes présentées par l'entreprise développant la spécialité pharmaceutique et concernant :

- un médicament avec un nouveau mécanisme d'action dans la maladie, et
- ciblant une indication pour laquelle le besoin est non couvert ou insuffisamment couvert, et
- lorsque la RP peut être finalisée avant la mise en œuvre des essais cliniques nécessaires à l'évaluation.

2. Évaluation de l'éligibilité

Dans les 7 jours suivant la réception de la demande, sur la base des informations fournies, la HAS statue sur l'éligibilité de la demande au regard des critères susvisés et en informe l'entreprise du médicament *via* la plateforme SESAME.

3. Dépôt et contenu du *briefing document*

Si la demande de RP est éligible, l'entreprise dispose alors de 30 jours pour déposer les documents nécessaires à l'avis scientifique précoce (*briefing document*). Si l'entreprise n'est pas en capacité de soumettre les documents à l'issue de ces 30 jours, elle doit en informer la HAS dans les meilleurs délais. Un report de la procédure devra alors être envisagé.

Le *briefing document* doit notamment comprendre une description de la maladie, du besoin médical, de l'indication revendiquée, des données obtenues en phase de développement précoce si disponibles et des projets de développement en phase pivot. Par ailleurs, la HAS invite l'entreprise à détailler les projets de recueil de données post-inscription au remboursement, le cas échéant, et à préciser si un registre français ou européen a déjà été identifié.

L'entreprise devra également mentionner dans le *briefing document* les questions qu'elle souhaite poser à la HAS accompagnées de l'argumentaire et de la position de l'entreprise. Les rapports d'études préliminaires ainsi que le protocole de l'étude pivot (ou synopsis) doivent être déposés en annexe.

Pour plus d'information sur les documents à déposer dans le cadre d'une RP nationale, se référer à la note explicative en [annexe de ce document](#).

4. Choix de la procédure

Sur la base du *briefing document* et tenant compte du degré de connaissance de la maladie par les services de la HAS, de la complexité de sa prise en charge et du développement clinique proposé, la HAS détermine la procédure d'instruction qui sera suivie. À titre informatif, la procédure standard est terminée environ 110 jours après le dépôt du *briefing document* et la procédure accélérée environ 75 jours après le dépôt du *briefing document*.

La HAS informe l'entreprise du médicament de sa décision concernant la procédure d'instruction retenue, qui peut comprendre un rendez-vous face-à-face de 2 heures, dans les meilleurs délais (au plus tard 7 jours après la réception du *briefing document*). Si la procédure standard est retenue par la HAS, la date du rendez-vous est confirmée selon le calendrier des RP publié sur le site Internet de la HAS et l'heure exacte sera communiquée à l'entreprise du médicament. La HAS peut adresser des demandes de clarifications sur les documents reçus, entraînant une éventuelle suspension du délai d'instruction.

5. Instruction du dossier par la HAS

5.1. Procédure standard

Cette procédure dure environ 110 jours à compter du dépôt du *briefing document* et comprend un rendez-vous face-face.

5.1.1 Préparation du rendez-vous

La HAS adresse systématiquement à l'entreprise, 45 jours avant la date du rendez-vous, une liste de questions invitant à davantage de justifications (« *list of issues* »). Le rendez-vous a lieu dans les locaux de la HAS pour une durée de 2 heures avec les services concernés, à la date pré-spécifiée dans le calendrier des RP disponible sur le site Internet de la HAS.

Les discussions lors du rendez-vous face-face seront structurées à partir d'une présentation au format powerpoint réalisée par l'entreprise. Cette présentation ainsi que la liste des participants devront être adressées à la HAS *via* la plateforme SESAME au minimum 8 jours avant la date du rendez-vous face-face. Lors de la réception de ces documents, la HAS informera à son tour l'entreprise de la liste des participants pour la HAS. S'agissant du contenu de cette présentation, la HAS conseille de la centrer sur la « *list of issues* ». Il n'est pas nécessaire de rappeler le contexte médical et le mécanisme d'action du médicament si ceux-ci ne font pas l'objet de questions de la part de la HAS.

La HAS encourage les rendez-vous en présentiel, toutefois la réalisation d'une téléconférence ou visioconférence est possible

Si le protocole de l'étude clinique faisant l'objet de la RP a été modifié après le dépôt du *briefing document*, l'entreprise doit en informer la HAS dans les meilleurs délais et au plus tard 8 jours avant le rendez-vous. Pour cela, elle est invitée à déposer un tableau trois colonnes détaillant : l'ancienne version du protocole, l'amendement effectué et le rationnel de la modification.

5.1.2 Finalisation de la procédure

L'entreprise est chargée de la rédaction des minutes du rendez-vous qu'elle devra adresser à la HAS 10 jours après la tenue de celui-ci. Ces minutes seront relues mais ne seront pas validées par la HAS. Elles ne sont pas publiées.

La HAS envoie les recommandations finales écrites en réponse aux questions posées par l'industriel, 20 jours après le rendez-vous face-face, clôturant ainsi la procédure (soit à J+ 110 de la date de dépôt du *briefing document*). Si un patient ou plusieurs patients ont été consultés par la HAS, le compte rendu de cette consultation sera annexé aux recommandations finales (après accord écrit du ou des patients).

5.2. Procédure accélérée

Cette procédure dure environ 75 jours à compter du dépôt du *briefing document* et ne comprend pas de rendez-vous face-face.

Deux mois après le dépôt du *briefing document*, la HAS adresse à l'entreprise les recommandations écrites en réponse aux questions posées par l'entreprise dans le *briefing document*. Celle-ci dispose de 10 jours pour faire parvenir à la HAS d'éventuelles demandes de clarifications sur les recommandations reçues. En réponse à ces demandes de clarifications, la HAS envoie les recommandations finales écrites, clôturant ainsi la procédure.

Si le protocole de l'étude clinique faisant l'objet de la RP a été modifié depuis le dépôt du *briefing document*, l'entreprise doit en informer la HAS dans les meilleurs délais et au plus tard 10 jours avant l'envoi des réponses écrites. Pour cela, elle est invitée à déposer un tableau trois colonnes détaillant : l'ancienne version du protocole, l'amendement effectué et le rationnel de la modification.

Si un patient ou plusieurs patients ont été consultés par la HAS, le compte rendu de cette consultation sera annexé aux recommandations finales (après accord écrit du ou des patients).

Annexe

Consignes pour la rédaction du briefing document et de ses annexes

Trame générale du *briefing document* et de ses annexes

Pour la rédaction du *briefing document*, il est recommandé de suivre le plan suivant :

Table des matières

Listes de figures et tableaux

Liste des abréviations

1. Présentation de la maladie ciblée

a. *Étiologie, épidémiologie et gravité*

b. *Stratégie thérapeutique actuelle*

c. *Autres médicaments en cours de développement dans cette maladie (y compris les ATU)*

2. Présentation du médicament en cours de développement clinique

a. *Mécanisme d'action*

b. *Résumé des études cliniques en cours ou terminées*

c. *Présentation du protocole de l'étude faisant l'objet de la RP (critères d'inclusion et d'exclusion, critères de jugement, critères rapportés par les patients (PROs), calcul du nombre de sujet nécessaire, analyses statistiques...)*

d. *Choix des PROs ou choix des outils de mesures (PROMs)*

3. Présentation de l'évaluation médico-économique envisagée (optionnel)

4. Questions de l'entreprise du médicament à la HAS

a. *Questions relatives à la population incluses dans l'essai clinique et sa représentativité par rapport à l'indication envisagée*

b. *Questions relatives au comparateur de l'essai clinique et/ou aux autre(s) comparateurs cliniquement pertinent(s)*

c. *Questions relatives aux critères de jugements principal et secondaires (dont PRO)*

d. *Questions relatives au design de l'essai clinique et/ou à l'analyse statistique*

e. *Questions relatives à la collecte de données envisagée après l'obtention de l'AMM (optionnel)*

f. *Questions relatives à l'évaluation médico-économique (optionnel)*

g. *Autres questions (optionnel)*

Au-dessous de chaque question, un argumentaire de l'entreprise justifiant sa position est attendu dans le *briefing document*. L'argumentaire concernant les PROs/PROMs doit comporter une revue de la littérature sur les PROs existants dans la maladie ainsi qu'une justification du caractère approprié du (des) questionnaire(s) choisi(s) ainsi que de la fréquence de collecte de ces données.

Annexes :

1. Protocole de l'étude clinique faisant l'objet de la CP.
2. Descriptifs des études cliniques en cours ou à venir dans d'autres indications.
3. Schéma résumant le calendrier de développement clinique et les étapes réglementaires (toutes indications).
4. Comptes rendus des avis scientifiques réalisés avec d'autres agences réglementaires ou HTA si pertinent.
5. Avis du CAT et/ou COMP si pertinent.
6. Bibliographie (chaque article référencé doit être soumis au format PDF).

Recommandations sur la formulation des questions

Il est conseillé de limiter le nombre de questions (10 maximum) afin de centrer la discussion sur les éléments pertinents du dossier. Les questions concernant la future appréciation de la CT et de la CEESP (SMR/ASMR et réserves méthodologiques sur l'analyse médico-économique) ne seront pas traitées par la HAS, conformément aux principes généraux des RP, décrits page 3 du présent guide. Par ailleurs, l'existence d'un besoin médical étant un critère d'éligibilité, il ne sera donc plus abordée dans la suite de la procédure.

Les questions relatives à la collecte de données post-AMM envisagée sont facultatives mais recommandées si cela est pertinent dans le plan de développement clinique. Dans ce cas, la HAS invite l'entreprise à détailler ses plans d'étude(s) post-AMM et à lister les éventuels registres français ou européens existants.

Abréviations

CAT : *Committee for Advanced Therapies*

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

COMP : *Committee for Orphan Medicinal Products*

CSS : Code de la sécurité sociale

CT : Commission de la transparence

EUnetHTA : *European Network for Health technology assessment*

HAS : Haute Autorité de santé

HTA : *Health technology assessment*

RP : Rencontre précoce

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

