HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**ANNEXE**

# Annexe méthodologique à la doctrine d'évaluation de la HAS concernant les demandes d'autorisation d'accès précoce aux médicaments

**Version 1 examinée par la CT le 08 octobre 2025**
**Version 1 adoptée par le collège le 13 novembre 2025**

## Préambule

Les situations évoquées ci-dessous ne sont pas exhaustives car elles tiennent compte des avis et décisions récemment rendus par la HAS dans le cadre de l'évaluation des demandes d'accès précoces. Elles sont susceptibles d'être enrichies et/ou révisées sur la base des retours d'expérience et de l'évolution des connaissances.

Ce document se concentre sur les deux aspects suivants :

1) **Les conditions d'acceptabilité de critères de jugement alternatifs aux critères cliniques pour présumer de l'efficacité lors de la prise du pari en situation d'incertitude, et évaluer l'efficacité lors de sa levée ;**
   *Nota : les méthodes d'analyse des critères de jugement ne seront pas décrites dans ce document (exemple : analyse en win ratio pour les critères composites, analyse de survie en cas d'absence de proportionnalité des risques instantanés via la méthode RMST - Restricted Mean Survival Times, etc.). Ces dernières peuvent néanmoins être une solution pour optimiser les essais contrôlés randomisés (ECR).*

2) **Les conditions d'acceptabilité de certaines méthodes alternatives aux essais contrôlés randomisés (ECR).**
   *Nota : les études randomisées (adaptatives, plateformes ou reposant sur une inférence bayésienne) sont autant d'alternatives aux essais fréquentistes classiques, qui garantissent comme eux l'obtention de groupes échangeables pour porter un jugement de causalité. Elles ne seront pas traitées dans ce document.*

**Les données artificielles (essais *in silico*, cohortes virtuelles, etc.) ne peuvent pas être considérées comme des données confirmatoires pour l'évaluation des médicaments.** Si ces données permettent de générer des hypothèses sur l'efficacité des traitements, voire d'optimiser la conception des essais confirmatoires, elles reposent sur une construction hypothétique de la réalité qui ne permet pas de prédire les effets non connus d'un médicament chez l'humain. Elles sont donc de nature exploratoire et ne peuvent pas être utilisées dans l'état actuel des connaissances pour apporter une démonstration sur le bénéfice clinique.

Disposer de données (non simulées) comparatives est en revanche indispensable pour attribuer au médicament l'effet observé et juger de sa valeur **ajoutée** (hormis la situation exceptionnelle de l'observation d'une réponse univoque sur un critère cliniquement pertinent, là où une évolution péjorative quasi certaine était attendue permet l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament). Ces **données comparatives** doivent être fournies dès le dépôt de la demande d'AP. Lorsque tous les patients sont traités par le médicament à l'étude (essai mono-bras), l'évaluation de la comparaison avec le(s) groupe(s) contrôle(s) externe(s) a fait l'objet de « points d'attention méthodologique » dans un article rédigé par la HAS[1]. L'essai contrôlé randomisé (ECR) reste le schéma d'étude à privilégier, y compris en cas de maladie rare, car il est conçu pour apporter une démonstration solide d'un bénéfice clinique supplémentaire d'une intervention thérapeutique, ici le médicament présumé innovant. Ainsi, à chaque fois que cela est possible, le Collège de la HAS attend des données probantes issues d'un ECR. Dans le cas où, par exception, les données probantes attendues proviendraient d'une comparaison indirecte (CI), la conception et la réalisation de la CI devront satisfaire

[1] Vanier A, Fernandez J, Kelley S, et al. Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health. *BMJ Evidence-Based Medicine* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bmjebm-2022-112091.

l'ensemble des conditions méthodologiques décrites dans la présente annexe.

Pour chaque situation décrite ci-dessous, les exigences méthodologiques présentées doivent être nécessairement remplies pour que les données puissent être interprétables. Ces exigences ne sont pas les seules. D'autres considérations doivent également être prises en compte dans l'évaluation des résultats mais ne sont pas abordées dans ce document (ex. : rapport efficacité/effets indésirables, choix du comparateur, taille des effets cliniques, patients inclus, gestion des données manquantes, analyse des biais, etc.).

# I- Conditions d'acceptabilité des critères de jugement[2]

## a- Cas des critères de substitution

L'utilisation d'un critère de substitution non validé pose le problème de l'absence de bénéfice clinique établi. **Les exigences méthodologiques attendues lors de l'utilisation d'un critère de jugement comme critère de substitution sont les suivantes** :

- ✓ Le critère de substitution potentiel doit être associé au critère d'évaluation, c'est-à-dire qu'il doit constituer un facteur pronostique du critère clinique ;
- ✓ L'effet du traitement sur le critère de substitution doit pouvoir être utilisé pour prédire de manière fiable l'effet du traitement sur le résultat clinique. Cela implique une forte corrélation entre l'effet du traitement sur le critère de substitution candidat et l'effet du même traitement sur le critère clinique :
    - Évaluer la qualité méthodologique de la revue systématique servant de base à l'analyse de corrélation démontrant la *surrogacy* laquelle vise à établir que l'effet d'un traitement sur le critère intermédiaire permet de prédire avec certitude un bénéfice de ce traitement sur un critère clinique. Le protocole et le plan d'analyse statistique (SAP) de la revue systématique doivent être établis *a priori*, enregistrés dans un registre public, les auteurs attestant de l'unicité de l'analyse réalisée suivant le SAP ;
    - Cette corrélation doit être évaluée à partir de données préexistantes. Le préalable indispensable à cette évaluation est donc la disponibilité d'un nombre suffisant d'essais cliniques ayant déjà analysé et quantifié les effets des traitements sur les critères intermédiaires et cliniques ;
    - L'approche actuelle selon les experts consiste à raisonner par rapport à la borne inférieure de l'intervalle de confiance du coefficient de corrélation (R) ou du coefficient de détermination (R2), pour avoir l'assurance que le degré de corrélation entre les effets est bien au minimum celui attendu ;
    - Il est généralement attendu que l'effet du traitement sur le critère clinique soit plus faible que sur le critère de substitution ;
    - Identifier le seuil d'effet minimal (*surrogate threshold effect*) à observer sur le critère de substitution pour garantir un effet non nul sur le critère clinique ;
- ✓ Cas de la valeur de substitution pour une nouvelle classe pharmacologique ou un nouveau médicament de la classe : **la substitution ne se démontre que pour un médicament, dans une maladie et à un stade d'évolution donnés**. Il est donc nécessaire de démontrer que la corrélation déjà établie soit transposable/extrapolable à la nouvelle classe ou nouveau médicament en termes de plausibilité biologique et pharmacologique

[2] https://health.ec.europa.eu/publications/guidance-outcomes-joint-clinical-assessments_en

(absence d'effet paradoxal, d'effets délétères pouvant interférer avec le critère clinique, etc.).

- ✓ Dans le cas de maladies très rares, compte tenu d'un nombre généralement limité d'études cliniques réalisées, la valeur de substitution du critère de jugement retenu pourra également tenir compte de consensus d'experts.

## b- Cas des critères composites

- ✓ Le critère composite doit être clairement défini dans le protocole.
- ✓ Il est attendu que les composantes du critère composite aient une pertinence clinique similaire et que celle-ci soit dûment justifiée et référencée :
    - Il est ainsi attendu qu'une démonstration d'un effet sur chaque composante aurait pu cliniquement se substituer à celle observée sur le critère composite ;
    - Il convient de traiter les décès comme des événements et non comme des censures. Il convient également de ne pas utiliser des causes spécifiques de décès comme des composantes mais de les considérer toutes comme un événement possible (« décès toutes causes ») afin de ne pas introduire de censures informatives qui, ignorées dans l'analyse, pourraient conduire à un biais favorisant le groupe traité.
- ✓ L'analyse du critère composite doit être pré-spécifiée dans le protocole et il est nécessaire de préciser le cas échéant les méthodes utilisées (*win ratio*, par exemple) dans l'attribution de la hiérarchie ou le poids relatif attribué à chacune de ses composantes dans l'analyse, qu'il s'agisse de jugement d'experts ou de méthodes de préférence**.**
- ✓ Interprétation d'un critère composite utilisé comme critère décisionnel :
    - Il est recommandé que le protocole prévoie de fournir l'effet estimé sur chacune des composantes du critère composite :
        - Si l'analyse des composantes ou des sous-scores du critère composite n'est pas, *stricto sensu*, nécessaire à la validité de l'évaluation d'un effet thérapeutique sur ce critère, elle permet de mieux interpréter le bénéfice clinique du traitement et est donc, à ce titre, fortement conseillée. Cette analyse permet de s'assurer de l'homogénéité de l'effet du traitement sur toutes les composantes du critère composite ;
        - A noter que si le critère composite a pour objectif d'évaluer un bénéfice net en regroupant des événements que le traitement prévient et des effets indésirables qu'il induit, l'homogénéité des effets n'est plus une condition d'acceptabilité du résultat, puisque par construction des effets opposés sont attendus.
    - Lorsqu'aucun effet bénéfique sur le critère composite n'est démontré : toute mise en avant d'un effet sur l'une ou plusieurs des composantes ne peut être considérée comme acceptable que si prédéfinie dans le protocole et intégrée dans une stratégie de comparaisons multiples (i.e., inclus dans le plan de contrôle du risque alpha global - hiérarchisation le plus souvent).

# II. Conditions d'acceptabilité des schémas d'études alternatifs à l'essai contrôlé randomisé : cas des comparaisons indirectes[3,4]

L'essai contrôlé randomisé (ECR) reste le schéma d'étude à privilégier, y compris en cas de maladie rare, car il est conçu pour apporter une démonstration solide d'un bénéfice clinique supplémentaire d'une intervention thérapeutique, ici le médicament présumé innovant. Ainsi, à chaque fois que cela est possible, le Collège de la HAS attend des données probantes issues d'un ECR.
Dans les cas où, par exception, les données probantes attendues proviendraient d'une comparaison indirecte (CI), l'industriel argumentera sur les raisons qui l'ont conduit à réaliser une CI plutôt qu'une comparaison directe. En particulier, il doit être souligné que la seule circonstance que le nombre de patients traités soit faible ne fait pas, sauf exception, obstacle à la réalisation d'une comparaison directe. L'ensemble des conditions méthodologiques décrites dans l'annexe doivent être satisfaites.

Une fois considérée comme acceptable, deux situations de comparaison indirecte peuvent être distinguées.

Il s'agit en premier lieu des comparaisons indirectes faisant suite à une étude mono-bras, où les seules comparaisons indirectes possibles sont non ancrées et donc sujettes à de nombreuses sources de biais ; à noter que les recommandations européennes dans le cadre de l'évaluation des *Joint Clinical Assessments* (JCA) considèrent leur acceptabilité uniquement en dernier recours[5] : dans ce cas, constituer un bras contrôle externe à partir de données réelles individuelles (groupe de comparaison construit à partir de registres ou bases de données patients) ou agrégées (approche d'ajustement telle que par comparaison indirecte ajustée par appariement [MAIC]) doit être envisagé ; les données simulées ne sont pas acceptables.

La seconde situation de comparaison indirecte fait suite à un ECR dont le comparateur n'est pas ou plus considéré comme (le plus) pertinent à la date de l'évaluation : dans ce cas, seules des comparaisons indirectes ancrées sur le comparateur commun seront retenues.

Dans tous les cas, les comparaisons indirectes ont des prérequis communs à leur validité interne, ce qui doit être présenté clairement dans le rapport d'étude, de façon identique à un ECR (dans une optique PICO et *estimand*) :

- ✓ Afin de respecter l'approche hypothético-déductive qui prévaut en matière d'évaluation des traitements, prévoir avant toute analyse un protocole présentant l'hypothèse de recherche et le plan d'analyse statistique (SAP), enregistrés dans un registre public (garanties d'absence de *HARKing* et de *p hacking*) ;

---

[3] https://health.ec.europa.eu/document/download/4ec8288e-6d15-49c5-a490-d8ad7748578f_en?filename=hta_methodological-guideline_direct-indirect-comparisons_en.pdf
[4] https://health.ec.europa.eu/document/download/1f6b8a70-5ce0-404e-9066-120dc9a8df75_en?filename=hta_practical-guideline_direct-and-indirect-comparisons_en.pdf
[5] "*Other approaches towards unanchored indirect comparisons that attempt to compensate for the lack of randomisation are available, however these require the assumption of "conditional constancy of absolute effects" (Section 6.1), which is very unlikely to be fulfilled. section 5. On retrouve cette réserve également dans les recommandations anglaises du NICE CHTE2020 SOURCES AND SYNTHESIS OF EVIDENCE; UPDATE TO EVIDENCE SYNTHESIS METHODS section 2.3.1)*

- ✓ Préciser la(es) méthode(s) de comparaison indirecte retenue(s) en la(les) justifiant selon les connaissances et, le cas échéant, celle retenue *a priori* pour l'analyse principale ; toute méthode visant à rendre les groupes échangeables doit être privilégiée ;
- ✓ Justifier la pertinence de la population ciblée par la comparaison, compte tenu de l'indication du nouveau médicament ;
- ✓ Justifier le choix du ou des comparateur(s) retenu(s) ;
- ✓ Justifier le choix d'un critère de jugement principal, pertinent dans l'indication considérée (critère clinique à privilégier, notamment la survie en cancérologie[6]) ;
- ✓ S'assurer d'une durée de suivi comparable et d'une définition homogène des critères de jugement ;
- ✓ Limiter le nombre des critères secondaires, sans oublier les critères de qualité de vie et de tolérance dans les indications de dernier recours, notamment ;
- ✓ Préciser l'effet traitement visé (effet moyen du traitement, chez tous les patients, chez les patients traités, les patients contrôles, etc.), en adéquation avec la méthode de comparaison indirecte retenue, ainsi que la mesure d'effet pour chaque critère, et la méthode de gestion des événements intercurrents ;
- ✓ Justifier le choix des variables d'ajustement (revue de la littérature, interrogation d'experts, analyses de données, etc.) qui doivent être adaptées à la méthode retenue : modificateurs d'effet ou variables pronostiques dans l'indication étudiée sur le ou les critère(s) de jugement retenu(s) (et les différents sous-groupes le cas échéant) ; ne pas les sélectionner sur la base des comparaisons indirectes réalisées ;
- ✓ Justifier la faisabilité de la comparaison indirecte envisagée à partir des sources de données du ou des comparateur(s) disponibles :
    - o méthode de sélection,
    - o type de données (données individuelles ou agrégées),
    - o cadre de recueil (essai clinique, cohorte, recueil rétrospectif sur dossiers médicaux ou registre, données observationnelles [RWD, *Real World Data*]), etc.),
    - o pertinence par rapport au groupe traité (en termes de critères d'éligibilité, méthodes d'évaluation, caractéristiques des sujets inclus, centres et périodes de recrutement),
    - o et qualité : risque de biais des sources, qualité et exhaustivité des variables d'intérêt (critères de jugement et variables d'ajustement), comparabilité des sources (suivi, définitions des critères de jugement, choix de la date index, etc.) ;
- ✓ Justifier d'une puissance suffisante pour répondre *a minima* à l'objectif principal sur le critère principal, avec un risque d'erreur de type I consenti fixé et consensuel ;
- ✓ Justifier d'un contrôle du risque d'erreur de type I global en cas de critères ou comparaisons multiples ; justifier et prédéfinir toute analyse en sous-groupes (avec leur objectif) ;
- ✓ Vérifier toutes les hypothèses sous-jacentes à la ou aux méthode(s) d'analyse utilisée(s) (en particulier absence d'hétérogénéité entre groupes comparés en matière de modificateurs d'effet et prise en compte des modificateurs d'effet et des facteurs de confusion, etc.) ;
- ✓ Prévoir des analyses de sensibilité aux hypothèses formulées, notamment sur les données manquantes (en les quantifiant) ;

---

[6] *https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/approaches-assessment-overall-survival-oncology-clinical-trials*

- ✓ S’assurer que le biais lié à la confusion résiduelle est négligeable à l’aide de contrôles négatifs (ou positifs) ou d’une analyse quantitative de biais bien conduite ;
- ✓ Présenter les résultats de façon transparente, comme dans tout rapport d’étude, incluant notamment :
    - Date du rapport d’analyse, date d’obtention/d’export des données et date de point ;
    - Amendements au protocole ou au plan d’analyse statistique (SAP) avec justifications ;
    - Diagramme de flux décrivant les malades des groupes comparés originaux, sélectionnés, et analysés (ou pondérés, avec le calcul de la taille d’échantillon effective [ESS] le cas échéant) ;
    - Description à l’inclusion des groupes analysés ;
    - Analyse principale et de sensibilité des critères de jugement.
    - Discussion (voire si possible quantification) du biais résiduel ;
- ✓ Accepter la possibilité d’une demande de partage des données anonymisées, en cas de doute sur la validité des analyses présentées[7,8].

[7] Ouvrir la Science—Clinical trial data sharing statement. [cited 2022. Jul 19]. Available from: *https://www.ouvrirlascience.fr/clinical-trial-data-sharing-plan/*

[8] Gaba JF, Siebert M, Dupuy A, Moher D, Naudet F. Funders’ data-sharing policies in therapeutic research: A survey of commercial and non-commercial funders. PLoS ONE. 2020;15:e0237464. doi: 10.1371/journal.pone.0237464