



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Doctrine de la commission de la transparence (CT)

Principes d'évaluation de la CT
relatifs aux médicaments en vue
de leur accès au remboursement

Adopté par la CT le 15 février 2023

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
1. Introduction	5
1.1. Définitions	6
1.1.1. Définition générale	6
1.1.2. Définition de la doctrine de la CT	6
1.2. Contexte	6
2. Service médical rendu (SMR)	8
2.1. Déterminants du SMR	8
2.2. Focus sur certains déterminants du SMR	8
2.2.1. Place dans la stratégie thérapeutique	8
2.2.2. Intérêt de santé publique (ISP)	8
2.2.2.1. Besoin médical partiellement couvert	9
2.2.2.2. Besoin médical non couvert	9
2.3. Détails sur les niveaux de SMR	10
2.3.1. SMR suffisant	10
2.3.2. SMR insuffisant	11
2.3.3. Appréciation du SMR en cas d'incertitude	12
3. Amélioration du service médical rendu (ASMR)	13
3.1. Déterminants de l'ASMR	13
3.1.1. Qualité de démonstration	13
3.1.1.1. La comparaison et le choix du comparateur	13
3.1.1.2. Le critère de jugement	15
3.1.1.3. Le schéma d'étude	16
3.1.2. Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique	16
3.1.3. Qualité de vie	16
3.1.4. Besoin médical	17
3.2. Détails sur les niveaux d'ASMR	17
3.2.1. Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)	17
3.2.2. Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)	17
3.2.3. Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)	18
3.2.4. Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)	18
3.3. Libellé d'ASMR	18
4. Améliorations des conditions de soins	20
5. Estimation de la population cible	21

6. Études en vie réelle	22
6.1. Demandes d'études post-inscription par la CT	22
6.1.1. Objectifs	22
6.1.2. Libellé des demandes	22
6.1.3. Méthodologie des études	23
6.1.4. Évaluation des études	23
6.2. Autres données en vie réelle	23
7. Annexes	24
7.1. Population pédiatrique	24
7.1.1. Critères d'évaluation des médicaments pédiatriques	24
7.1.1.1. Besoin médical	24
7.1.1.2. Déterminants de l'évaluation en pédiatrie : focus sur l'ISP et l'ASMR	24
7.1.1.2.1. Déterminants de l'ISP	25
7.1.1.2.2. Déterminants de l'ASMR	25
7.1.2. Cas spécifiques en pédiatrie	26
7.1.2.1. Extensions d'indications pédiatriques évaluées ultérieurement à l'adulte	26
7.1.2.2. Inscription des médicaments ayant une AMM de type PUMA (<i>Paediatric-Use Marketing Authorisation</i>)	26
7.2. Associations fixes	26
7.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte	27
7.4. Thérapies ciblées	27
7.4.1. Principes généraux	27
7.4.2. Évaluation méthodologique des essais basket en oncologie	28
7.4.2.1. Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR	28
7.4.2.2. Conclusion	31
7.5. Antibiotiques de derniers recours	32

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2023

Abréviations et acronymes

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AAP	Autorisation d'accès précoce
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATB	Antibiotique
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BMR	Bactérie multirésistante
CCP	Comparateur cliniquement pertinent
CEPS	Comité économique des produits de santé
CNEDiMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
CSP	Code de santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CT	Commission de la transparence
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPI	Étude post-inscription
HAS	Haute Autorité de santé
ISP	Intérêt de santé publique
ITT	Intention de traiter
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGR	Plan de gestion des risques
PIP	Plan d'investigation pédiatrique
PUMA	<i>Paediatric-Use Marketing Authorisation</i>
SMR	Service médical rendu

1. Introduction

En France, les médicaments sont pris en charge par la solidarité nationale sur la base d'une évaluation scientifique et médicale réalisée par une commission règlementée indépendante, la commission de la transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS). Cette évaluation, qui s'inscrit dans le cadre d'une demande de prise en charge adressée par l'exploitant du médicament au ministre, est différente de l'évaluation de la balance bénéfices/risques faite par l'*European Medicines Agency* (EMA) et l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché (AMM). **L'objectif de la CT est de proposer aux ministres la prise en charge de médicaments ayant un intérêt avéré scientifiquement et médicalement, au regard des alternatives disponibles.**

La CT est une commission d'experts pluridisciplinaires, notamment médecins, pharmaciens et représentants d'associations de patients ou d'usagers du système de santé.

Les avis de la CT sont destinés au décideur public. Ils ont vocation à éclairer le bien-fondé de la prise en charge d'un médicament. La décision de remboursement et ses modalités de prise en charge appartiennent aux ministres.

Les avis de la CT peuvent également éclairer les ministres dans certains cas sur la négociation du prix des médicaments, qui se base notamment sur la quantification de la valeur ajoutée démontrée du médicament par rapport aux produits disponibles dans la même indication. Néanmoins, l'évaluation de la CT reste purement scientifique et ne prend pas en compte les éléments n'étant pas de son ressort.

Les avis de la CT répondent à plusieurs questions, notamment :

- Le médicament a-t-il suffisamment démontré son intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? La réponse correspond à la notion de SMR.
- Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux alternatives disponibles ? La réponse correspond à la notion d'ASMR.

Cette quantification de la valeur ajoutée démontrée du médicament par rapport aux produits disponibles sur le marché conduit la CT à positionner le médicament évalué dans la stratégie thérapeutique, guide les prescripteurs et contribue à veiller à ce que les patients soient pris en charge avec le traitement le plus efficace, dans un objectif de qualité des soins.

Le présent document explicite les principaux éléments et critères¹ pris en compte par cette commission lors de ses évaluations hors accès précoce².

¹ Le cadre réglementaire de l'évaluation du médicament est fixé aux articles R. 163-1 et suivants du Code de la sécurité sociale ainsi que dans le règlement intérieur de la CT.

² Les principes d'évaluation de la HAS dans le cadre de l'accès précoce sont définis dans un autre document disponible sur le site de la HAS à l'adresse : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament

1.1. Définitions

1.1.1. Définition générale

Le terme « doctrine » peut être défini comme la synthèse des principes de base sur lesquels s'appuient une stratégie et des conceptions théoriques, adoptés afin de guider les actions ou d'aider à interpréter les faits.

La doctrine décrite ci-après ne comprend pas de dimension idéologique ou dogmatique.

1.1.2. Définition de la doctrine de la CT

La doctrine de la CT est un outil de travail visant à donner des repères et de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, par voie de conséquence, sur les attentes concernant les dossiers soumis par les industriels.

La doctrine pose un cadre général destiné à s'appliquer aux évaluations. Elle explicite les principaux fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT lors de l'analyse des données et de leur prise en compte dans les évaluations, au regard du contexte médical. Elle a vocation à être actualisée, si la CT le juge nécessaire, notamment pour tenir compte des évolutions méthodologiques, réglementaires ou contextuelles.

1.2. Contexte

Les explicitations des méthodes d'évaluation mises en œuvre par la CT résultent :

- **d'une part, d'une volonté de la CT d'énoncer les fondamentaux de ses appréciations, et tout particulièrement de celles de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) ;**
- **d'autre part, d'une demande des pouvoirs publics, des associations de patients et d'usagers et des industriels.**

L'objectif poursuivi est d'assurer une **évaluation lisible, reproductible et équitable**.

Cette démarche de clarification et de transparence s'inscrit également dans un contexte international de comparaison des méthodes d'évaluation et d'analyse des fondements des décisions prises dans les différents pays.

De nombreux travaux nationaux – dont le rapport de Dominique Polton en 2015³ – ont mis en évidence l'importance d'accroître la reproductibilité et la lisibilité de l'évaluation en vue du remboursement et tout particulièrement de celle de l'ASMR qui impacte directement la négociation des prix des médicaments. En effet, si les textes fixent explicitement la liste des critères qui fondent l'appréciation du service médical rendu (SMR), ce n'est pas le cas pour l'ASMR qui relève d'une appréciation globale du progrès apporté par le médicament par rapport aux stratégies existantes.

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

³ Polton D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Novembre 2015. Disponible en ligne sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf

thérapeutiques très rapidement évolutives. À la demande du ministre de la Santé sur les méthodologies de recherche clinique⁴ et face à la multiplication de ces situations qui ne répondent pas aux exigences méthodologiques habituelles⁵, la CT a estimé utile de préciser l'essentiel de ses principes d'évaluation et de ses attentes pour orienter au mieux les industriels dans la conduite d'essais cliniques, tout en permettant de préserver la qualité de la démonstration et la validité des résultats obtenus.

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

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

Une attention particulière est portée sur les critères suivants :

- **la qualité de la démonstration** qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc. ;
- **la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance** au regard de la robustesse de la démonstration ;
- **la pertinence clinique** de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;

eu égard au besoin médical.

⁴ Demande du ministre adressée à la Haute Autorité de santé. Développer notre expertise méthodologique et opérationnelle dans de nouveaux types d'essais cliniques. 4 octobre 2021.

⁵ 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 Published Online First: 14 February 2023. doi: 10.1136/bmjebm-2022-112091

2. Service médical rendu (SMR)

2.1. Déterminants du SMR

- Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le service médical rendu (SMR) par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :
 - l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
 - sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
 - la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
 - le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
 - l'intérêt de santé publique du médicament.

2.2. Focus sur certains déterminants du SMR

2.2.1. Place dans la stratégie thérapeutique

Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'attache à décrire la stratégie thérapeutique pour la maladie concernée et précise la place du médicament dans cette stratégie. Par exemple, et selon les données cliniques disponibles, une hiérarchisation ou une mise en perspective de la place du médicament évalué par rapport aux autres thérapeutiques disponibles peut être réalisée.

Cette appréciation est dépendante du contexte de l'évaluation et est donc évolutive. Elle est ainsi reconsidérée à chaque nouvelle évaluation, notamment lors des réévaluations de classes thérapeutiques.

La place dans la stratégie thérapeutique représente également un vecteur de valorisation d'un médicament, notamment dans les situations où la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet sont limitées.

2.2.2. Intérêt de santé publique (ISP)

L'intérêt de santé publique (ISP) a pour objectif d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives.

La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources (Tableau 1).

Les différentes dimensions pouvant permettre l'appréciation de l'ISP sont notamment :

- le besoin médical, la gravité de la maladie concernée et la prévalence de la population cible ;
- l'impact potentiel supplémentaire du médicament sur l'état de santé de la population considérée en termes de morbidité et/ou de mortalité, par rapport aux alternatives thérapeutiques ;

- l'impact sur l'organisation des soins ou l'amélioration du parcours de santé et/ou de vie pour le patient ou son entourage⁶.

2.2.2.1. Besoin médical partiellement couvert

Lorsque le besoin médical est partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s)), l'impact potentiel supplémentaire peut être apprécié par rapport au(x) comparateur(s).

Dans ce cas, lorsque l'indication concerne une **maladie grave avec une prévalence élevée**, les situations en faveur de la reconnaissance d'un ISP sont notamment :

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

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

2.2.2.2. Besoin médical non couvert

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

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

⁶ HAS. Cartographie des impacts organisationnels pour l'évaluation des technologies de santé. Décembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2902770/fr/cartographie-des-impacts-organisationnels-pour-l-evaluation-des-technologies-de-sante [Consulté le 07/02/2023].

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

Critères ISP	Besoin partiellement couvert (existence de comparateur(s) cliniquement pertinent(s))		Besoin non couvert (absence de comparateur clinique- ment pertinent)
	Prévalence élevée Prévalence : > 1/2 000 Nombre de cas : > 30 000	Prévalence faible Prévalence : ≤ 1/2 000 Nombre de cas : ≤ 30 000	Indépendamment de la prévalence
Gravité importante	Cas 1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie	Cas1 : impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie Cas 2 : amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité
Gravité moindre	Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie		Impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie
Cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> – Vaccins et traitements préventifs – Développement concomitant de deux médicaments comparables – Autres situations exceptionnelles, au cas par cas, selon l'appréciation de la CT, notamment pour les développements pédiatriques (cf. rubrique 6.1.1.2.1) et en infectiologie lorsqu'un antibiotique a un impact écologique positif en réduisant le risque de dissémination de bactérie multirésistante 		

Se fondant sur les critères détaillés ci-dessus, la CT apprécie, au cas par cas, si le médicament est susceptible ou non d'avoir un impact sur la santé publique. Dans certaines situations (impact négatif sur l'organisation des soins sans bénéfice de morbidité ou de mortalité, augmentation de la toxicité par rapport aux traitements disponibles), la CT peut estimer qu'un impact négatif sur la santé publique ne peut pas être exclu pour le médicament.

En général, un médicament indiqué dans une maladie non grave n'est pas éligible à un ISP, quelles que soient sa population cible et son efficacité.

D'autres paramètres peuvent être pris en considération par la CT, en particulier :

- en infectiologie, lorsqu'un antibiotique a un impact écologique positif en réduisant le risque de dissémination de bactérie multirésistante. Toutefois, l'attribution d'un ISP n'est pas systématique pour les antibiotiques car certains pourraient être pourvoyeurs de résistance par rapport aux alternatives existantes (par exemple, la fluoroquinolone dans les cystites simples) ;
- dans des populations spécifiques telles que la pédiatrie (cf. 6.1.1.2.1).

2.3. Détails sur les niveaux de SMR

2.3.1. SMR suffisant

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

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

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

Les essais cliniques monobras avec groupe contrôle externe ou d'autres formes de comparaison indirecte de bonne qualité méthodologique (cf. 3.1.1) pourront entraîner une valorisation du niveau du SMR.

2.3.2. SMR insuffisant

Les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant sont notamment :

- **une perte de chance avérée pour le patient ou une perte de chance ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents, définie par :**
 - une efficacité jugée trop faible et/ou sans pertinence clinique et/ou mal établie par rapport à celle du comparateur, même si la maladie est grave et le besoin médical important. Il peut s'agir notamment de :
 - une étude comparative non statistiquement significative (étude négative), et *a fortiori* plusieurs études négatives,
 - une étude comparative à un comparateur non cliniquement pertinent sans justification acceptable de ce choix,
 - une démonstration moins robuste que celle réalisée avec les comparateurs cliniquement pertinents, ne pouvant faire écarter une perte de chance pour le patient,
 - une étude non comparative alors qu'une étude comparative était réalisable,
 - une démonstration d'efficacité dans une population particulière sélectionnée dont la transposabilité à la population de patients à traiter en France n'est pas assurée,
 - une démonstration d'efficacité sur un critère de jugement jugé non pertinent pour quantifier l'efficacité pour les patients,
 - le cumul de plusieurs biais méthodologiques entraînant une incertitude importante sur l'efficacité réelle du traitement pour les patients,
 - une quantité d'effet non cliniquement pertinente,
 - et/ou une toxicité non acceptable au regard des alternatives disponibles ;
- **une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT**, incluant toutes les situations où la CT considère qu'il existe un risque de perte de chance pour les patients (cf. ci-dessus) ;
- **un médicament visant un symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre.**

Un seul de ces facteurs peut conduire à l'obtention d'un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

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

l'efficacité, les effets indésirables ainsi que la place dans la stratégie thérapeutique du médicament évalué. Ainsi, une quantité d'effet sera appréciée en fonction du contexte médical.

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

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

2.3.3. Appréciation du SMR en cas d'incertitude

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

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

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

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

La CT peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du SMR qui devront être présentées par le laboratoire, à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS).

Dans l'attente de ces données nouvelles, un **SMR suffisant** pourra être attribué de façon conditionnelle et exceptionnelle dans les situations où l'absence de remboursement est jugée susceptible d'entraîner une perte de chance pour les patients, en cas de :

- **maladie grave**, quelle que soit sa prévalence ;
- **et besoin médical non couvert (absence d'alternative ou situation de dernier recours) ou insuffisamment couvert (situations où les alternatives ne sont pas jugées satisfaisantes) ;**
- **et données initiales présageant d'un intérêt clinique** pour le patient ;
- **et plan de développement permettant de lever les incertitudes à court terme.**

La réévaluation du SMR sera envisagée au regard des résultats transmis visant à lever les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément à l'article R. 163-3 du CSS et dans un calendrier défini par la commission.

3. Amélioration du service médical rendu (ASMR)

3.1. Déterminants de l'ASMR

Selon l'article R. 163-18 du CSS, l'avis de la CT comporte une appréciation de l'ASMR. L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament, notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant : là encore, cette appréciation est un instantané dans un environnement potentiellement évolutif. Elle peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V), ce dernier qualificatif correspondant à une absence de progrès thérapeutique. L'ASMR permet notamment de définir le cadre de la négociation du prix du médicament évalué. Son appréciation repose sur les éléments détaillés ci-dessous.

3.1.1. Qualité de démonstration

3.1.1.1. La comparaison et le choix du comparateur

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

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

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

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

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

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

Les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament. En effet, seules la randomisation et la comparaison en double aveugle garantissent la similitude des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié dans un schéma

thérapeutique donné. Le double aveugle permet d'affranchir l'évaluation des biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement, etc.

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

Adaptations possibles au standard des essais randomisés contrôlés

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

En l'absence de comparaison directe :

- la situation exceptionnelle de l'observation d'une réponse univoque sur un critère cliniquement pertinent, là où une évolution péjorative quasi certaine était attendue, peut permettre l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament ;
- les essais cliniques monobras **avec bras de contrôle externe, ou d'autres formes de comparaison indirecte**, pourront permettre l'appréciation de la valeur ajoutée d'un médicament uniquement si ces comparaisons sont de bonne qualité méthodologique^{7,8,9} **et entraîner alors une valorisation du niveau d'ASMR.**

Les données issues d'études en vie réelle peuvent également être prises en compte (cf. 5).

En pratique, le raisonnement de la CT suit généralement celui présenté dans la figure 1. Ce raisonnement n'est cependant pas figé et s'adapte au contexte de chaque évaluation.

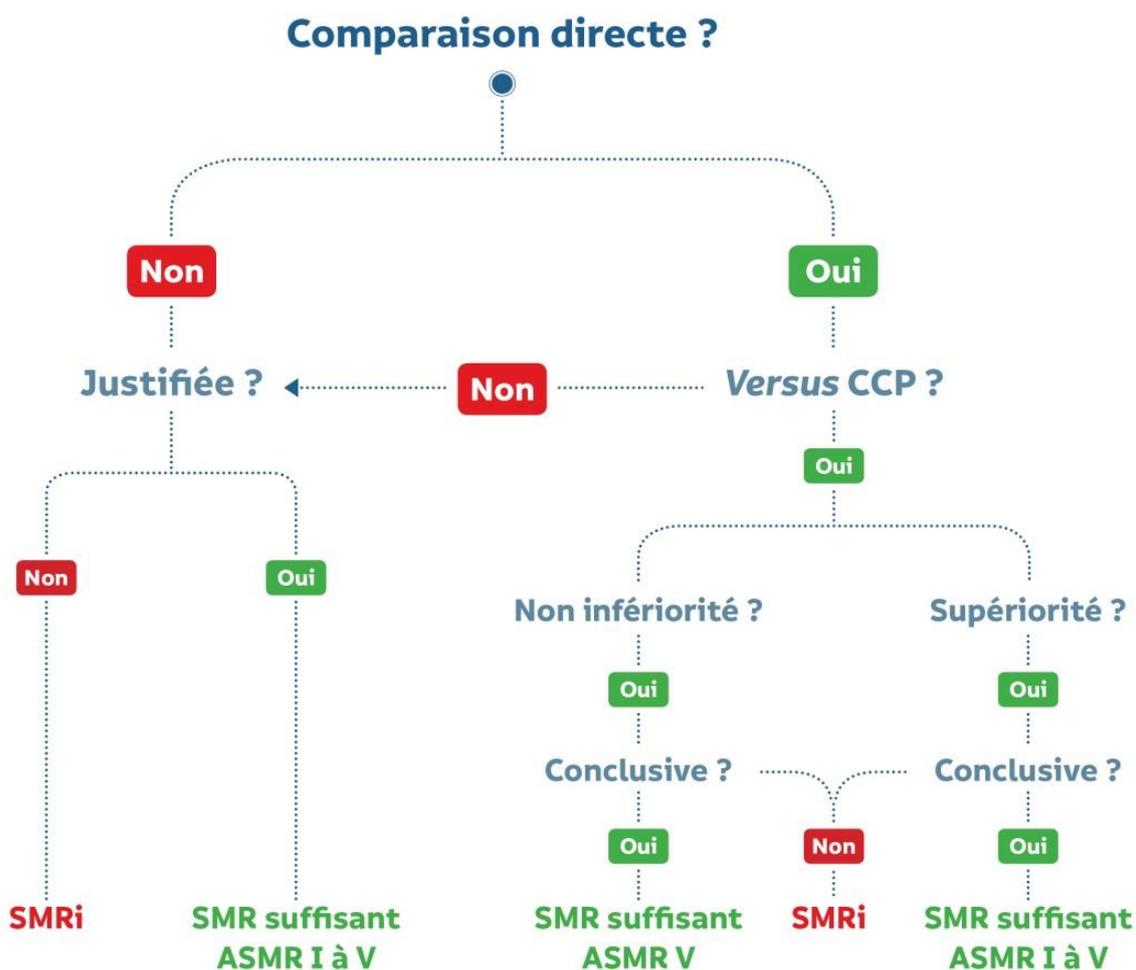
L'absence de comparaison directe, alors que la CT estime qu'elle était possible, pourra conduire à une ASMR V. Dans ce contexte, le SMR pourra être considéré comme suffisant si une perte de chance peut être écartée (cf. 2.3.1.).

⁷ Haute Autorité de santé. Rapport de synthèse. Les comparaisons indirectes. Méthode et validité. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_998793/fr/les-comparaisons-indirectes-methodes-et-validite

⁸ EunethTA 21. Methods Guideline. D4.3.2 Direct and indirect comparisons. Version 1.0, Juillet 2022. Disponible en ligne : <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2022/08/EUnethTA-21-Deliverable-D4.3.2-Methodological-Guideline-on-Direct-and-indirect-comparisons-V1.0.pdf>

⁹ 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 Published Online First: 14 February 2023. doi: 10.1136/bmjebm-2022-112091

Figure 1. Comparaison dans l'évaluation de la CT



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

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

3.1.1.2. Le critère de jugement

La CT considère que le **critère de jugement principal** d'une étude doit être un critère clinique pertinent dès lors qu'il est possible de le recueillir. Dans le cas où un critère clinique pertinent n'a pas été utilisé dans l'étude, un argumentaire de l'industriel visant à expliquer ce choix est attendu.

Le recours à un **critère de substitution**, et notamment à un biomarqueur, est considéré comme critère clinique pertinent sous réserve que son caractère prédictif d'un effet sur un critère clinique de morbi-mortalité ait été démontré dans la maladie concernée, conformément à la définition d'un critère de substitution.

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

Exemples illustratifs :

- en oncologie, la CT peut prendre en compte la survie sans progression dans les situations où la survie globale ne peut être documentée à court ou moyen terme (espérance de vie longue,

modalités thérapeutiques ultérieures multiples, etc.) ou quand son caractère prédictif d'un effet sur la survie a été démontré ;

- en infectiologie, le critère de mortalité n'est pas systématiquement recherché et la CT peut prendre en compte la guérison clinique et/ou l'éradication microbiologique dans les situations d'infection non compliquée (cystite, gonorrhée, cellulite, etc.) ;
- dans certaines maladies rares, notamment les erreurs innées du métabolisme, un biomarqueur fidèlement corrélé à l'évolution d'un critère clinique peut être retenu car permettant une évaluation plus rapide eu égard à la lenteur d'évolutivité dudit critère clinique.

3.1.1.3. Le schéma d'étude

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

3.1.2. Quantité d'effet supplémentaire et pertinence clinique

La quantité d'effet mesure l'importance de l'effet du médicament par rapport au comparateur cliniquement pertinent, le plus souvent en termes de morbi-mortalité, qualité de vie et tolérance. La pertinence clinique correspond au caractère substantiel de l'effet apporté aux patients (une différence statistiquement significative seule pouvant ne pas être cliniquement pertinente).

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

S'agissant de la pertinence clinique de cet effet, elle est appréciée en fonction du contexte médical. Ainsi, la CT ne souhaite pas prédéfinir de seuils de pertinence clinique ni les corréler systématiquement à des niveaux d'ASMR, considérant que cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation.

La quantité d'effet et sa pertinence clinique sont aussi appréciées au regard de la tolérance du médicament et du besoin médical dans l'indication évaluée. Par exemple, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR V lorsque le besoin médical est couvert ou à une ASMR supérieure à V¹⁰ lorsque le besoin médical ne l'est pas. De même, une faible quantité d'effet en termes de morbi-mortalité pourra conduire à une ASMR supérieure à V en cas d'amélioration cliniquement pertinente de la tolérance et/ou de la qualité de vie. Cependant, il est à noter qu'à la date de l'évaluation initiale, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est toujours l'intérêt du patient qui primera dans les conclusions de la CT.

3.1.3. Qualité de vie

Les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament.

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

- l'utilisation d'échelles validées et adaptées à l'objectif (préférentiellement spécifiques) ;

¹⁰ Une ASMR supérieure à V peut correspondre à une ASMR I (majeure), II (importante), III (modérée) ou IV (mineure).

- une méthodologie rigoureuse : objectif et seuil de pertinence clinique préspecifiés au protocole, double aveugle, gestion de la multiplicité des analyses, fréquence, temps et durée d'analyse appropriés, données manquantes peu nombreuses.

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

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

3.1.4. Besoin médical

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

La réponse à un besoin médical non couvert est un élément pris en compte dans l'évaluation à trois niveaux :

- comme un élément d'appréciation du SMR et donc dans l'accès au remboursement (nombre d'alternatives, ISP) ;
- comme un critère éclairant les données cliniques, au sein de l'ASMR ;
- comme un élément en faveur d'une procédure d'instruction anticipée.

3.2. Détails sur les niveaux d'ASMR

3.2.1. Progrès thérapeutique majeur (ASMR I)

Un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments présentant un nouveau mécanisme d'action, qui ont démontré, avec un haut niveau de preuve, une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité, par rapport au comparateur cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave.

Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT.

3.2.2. Progrès thérapeutique important et modéré (ASMR II et III)

Un progrès thérapeutique important ou modéré peut être reconnu par la CT pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou de morbidité dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance.

L'ASMR importante ou modérée vient qualifier la valeur clinique ajoutée (selon son intensité), la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation

du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effet, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes.

3.2.3. Progrès thérapeutique mineur (ASMR IV)

L'ASMR mineure valorise un progrès de faible ampleur par rapport à l'existant. Elle traduit une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) non optimale au vu du contexte médical.

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

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

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

- Le progrès n'est pas démontré

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

- **La valeur ajoutée du médicament est incertaine**

Il s'agit des cas pour lesquels les données disponibles à la date de l'évaluation ne permettent pas d'apprécier la valeur ajoutée du médicament, notamment lorsque le besoin est non ou insuffisamment couvert, et lorsque des données sont attendues dans le plan de développement. Dans ce cas, la CT précisera les données complémentaires permettant le cas échéant la revalorisation de l'ASMR lors d'une future réévaluation. Ces données devront être présentées par le laboratoire à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS).

3.3. Libellé d'ASMR

L'ASMR est libellée par rapport au(x) comparateur(s) de l'étude ou dans la stratégie thérapeutique.

Le libellé précise la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier du progrès identifié. Il résume le plus souvent l'argumentaire du niveau d'ASMR obtenu, notamment au vu de la qualité de la démonstration, de la quantité d'effet et de la pertinence clinique, de la tolérance et/ou des conditions de soins ou du besoin médical.

Si la quantification de l'ASMR de I à V permet de traduire l'apport d'un médicament, le libellé de l'ASMR vient l'éclairer. Par exemple, une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR II diffère, en termes d'apport supplémentaire, d'une ASMR IV par rapport à un médicament ayant une ASMR V. Dans le premier cas, le médicament apporte un bénéfice mineur par rapport à un médicament ayant un bénéfice important, dans le second l'apport est

mineur par rapport à une absence de progrès. **Le libellé et le niveau d'ASMR doivent donc être conjointement pris en compte.**

En pédiatrie, l'évaluation ultérieure des extensions d'indications pédiatriques est dans la grande majorité des cas alignée sur l'évaluation initiale chez l'adulte, sous réserve des données cliniques fournies et des spécificités d'évaluation des aires thérapeutiques concernées. La mise à disposition de l'extension d'indication pédiatrique ultérieure à l'adulte peut conduire à une valorisation supplémentaire de l'ASMR par rapport à celle octroyée chez l'adulte dans un contexte de mise à disposition rapide d'une option thérapeutique adaptée à la tranche d'âge concernée avec un besoin médical insuffisamment couvert à la date d'évaluation et au regard des données cliniques fournies.

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

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

Libellé d'ASMR lors de réévaluations de classes thérapeutiques

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

Par exemple, un médicament disposant d'une ASMR V par rapport à son comparateur cliniquement pertinent qui a lui-même obtenu une ASMR supérieure à V lors de son évaluation initiale pourrait obtenir la même ASMR dans la stratégie thérapeutique à la suite d'une réévaluation de classe. Ce même niveau d'ASMR signifie alors que ces deux médicaments ont un apport équivalent dans la stratégie sans que les données cliniques ne permettent de les hiérarchiser à l'issue de la réévaluation.

Libellé d'ASMR en cas de développements concomitants

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

Par exemple, la CT considère que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs ont été réalisés totalement ou partiellement au cours de la même période ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.

En pratique, ces médicaments peuvent être cités parmi les comparateurs cliniquement pertinents au moment de l'évaluation mais une comparaison directe ne sera pas attendue lors de l'évaluation initiale.

4. Améliorations des conditions de soins

Les améliorations potentielles des conditions de soins liées, par exemple, à des modalités nouvelles d'administration, de forme galénique, de suivi, etc., sont prises en compte par la CT lors de ses évaluations. Elles peuvent conduire à une valorisation de l'ASMR lorsqu'une modification majeure des conditions de soins (amélioration du parcours de santé, diminution des hospitalisations, amélioration de l'observance, etc.) est démontrée ou attendue par la CT.

5. Estimation de la population cible

Une des missions de la CT consiste à estimer la population cible du médicament susceptible d'être prise en charge. Elle est calculée pour la **population correspondant au SMR** suffisant qui peut parfois être plus restreinte que celle de l'indication de l'AMM.

La détermination de la population cible est fondée sur :

- les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement, le nombre de patients en affection de longue durée, la littérature scientifique, etc.) ;
- un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement.

Le choix de l'incidence ou de la prévalence pour cette estimation est réalisé au cas par cas en fonction des modalités effectives d'utilisation du médicament : la population cible d'un médicament utilisé une fois sur un temps court peut s'appuyer sur l'incidence alors que dans le cas d'une utilisation chronique, la prévalence sera nécessaire.

Les données de population rejointe ne sont en général pas utilisées sauf dans certaines situations, par exemple lorsque la stratégie thérapeutique est bien établie.

Une modélisation dynamique de la population cible peut être réalisée à titre exceptionnel et sur demande du comité économique des produits de santé (CEPS).

6. Études en vie réelle

Les données de vie réelle correspondent aux données issues d'études observationnelles. Ces données peuvent avoir différentes sources (AAP, AAC, registres, requêtes de bases de données telles que le Système national des données de santé, études post-inscription¹¹, etc.).

6.1. Demandes d'études post-inscription par la CT

Lors de l'évaluation initiale d'un médicament, les données disponibles sont essentiellement issues des essais cliniques et les données obtenues en conditions réelles d'utilisation sont rares. La CT peut donc identifier des incertitudes ou des questions concernant l'intérêt clinique du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique eu égard aux alternatives, le mésusage, ainsi que les conséquences à court ou à long terme de l'introduction du médicament sur la santé de la population.

En application de l'article R. 163-18 du CSS, la CT peut demander le recueil de données complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du SMR ou de l'ASMR. Il s'agit des études post-inscription (EPI) qui peuvent concerner tout médicament et interviennent généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication, mais peuvent également être sollicitées lors d'une réévaluation. Les résultats des EPI devront être présentés à la CT au plus tard à une date fixée par la CT dans son avis.

6.1.1. Objectifs

Ces demandes de la CT ont le plus souvent pour objectif de documenter :

- les modalités d'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation : caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d'arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc. ;
- l'efficacité en conditions réelles d'utilisation (ou *effectiveness*) dans le cadre d'une étude observationnelle ;
- la tolérance (bien que cet objectif ne soit jamais l'objectif unique d'une demande d'EPI dans la mesure où le suivi de la tolérance des médicaments relève des missions de l'ANSM).

6.1.2. Libellé des demandes

Lorsqu'elle sollicite une EPI, la CT porte une attention particulière à :

- limiter le nombre d'objectifs ;
- rationaliser le nombre d'études en vie réelle en encourageant le recours à toute étude déjà en cours susceptible de répondre aux questions posées (étude du PGR, analyses secondaires de données de cohortes ou registres académiques, études à partir du SNDS, toutes études pré-identifiées) ;

¹¹ HAS. Les études post-inscription pour les médicaments. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments [Consulté le 07/02/2023].

- préciser l'échéance des résultats qui sont, le plus souvent, attendus dans un délai maximal de 5 ans.

6.1.3. Méthodologie des études

La méthodologie des EPI dépend de la demande de la CT. Il s'agit le plus souvent d'études observationnelles descriptives permettant d'évaluer l'usage et l'impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur des durées prolongées ou des critères différents de ceux des études cliniques disponibles au moment de l'évaluation initiale. La CT peut demander, si elle le juge nécessaire et possible, la réalisation d'études observationnelles analytiques, voire d'études cliniques randomisées.

6.1.4. Évaluation des études

Les résultats de ces études sont systématiquement évalués et contribuent à la réévaluation des médicaments par la CT.

La CT porte donc une attention particulière à ces données qui viennent étayer les données obtenues en conditions expérimentales et compléter les connaissances concernant les modalités effectives d'utilisation, le potentiel mésusage, les stratégies thérapeutiques éventuellement modifiées, les modalités d'instauration ou d'arrêt des traitements, etc. Bien qu'elles soient rarement adaptées en termes de niveau de preuve à la revendication d'une ASMR supérieure à celle obtenue initialement sur la base de données expérimentales, **ces données peuvent contribuer à une valorisation ou au maintien du SMR ou de l'ASMR et apportent généralement des informations cruciales pour recommander les modalités de bon usage des médicaments.**

6.2. Autres données en vie réelle

Indépendamment des demandes d'EPI, les données de vie réelle, et notamment les données d'AAP ou AAC, contribuent aux évaluations (ISP, population cible, stratégie thérapeutique, etc.) et peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR, par exemple dans les situations où la CT considère qu'une étude clinique comparative ne peut être réalisée (cf. 3.1.1).

La CT rappelle qu'il n'y a pas lieu d'opposer les études cliniques randomisées aux études observationnelles. L'étude clinique randomisée reste le schéma de référence pour démontrer l'efficacité d'un médicament. Cela signifie que les études observationnelles ne peuvent se substituer aux études cliniques randomisées dans les situations où ces dernières sont attendues ou apporter la preuve d'une efficacité que les études cliniques auraient échoué à démontrer.

Les études observationnelles sont toujours analysées au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles sur le traitement et peuvent être l'un des éléments conduisant la CT à valoriser ou maintenir une ASMR.

7. Annexes

7.1. Population pédiatrique

Cinq classes d'âge pédiatriques sont définies lors des études cliniques : prématuré et nouveau-né (0 à 27 jours), nourrisson (28 jours à 23 mois), enfant (2 à 11 ans) et adolescent (12 à 16-18 ans)¹².

La population pédiatrique, qui représente une part non négligeable de la population¹³, est fortement exposée aux prescriptions médicamenteuses en France¹⁴. Malgré les dispositifs du Règlement européen relatif aux médicaments à usage pédiatrique¹⁵ entré en vigueur en 2007 pour inciter au développement de ces médicaments, ces prescriptions se font encore trop souvent dans le cadre d'un usage hors AMM¹⁶ en prescrivant des médicaments étudiés uniquement chez l'adulte ou des médicaments avec une AMM pédiatrique mais de formulation inadaptée à certaines tranches d'âge.

Aussi, la CT souligne l'enjeu majeur à disposer rapidement de médicaments autorisés en pédiatrie avec des développements cliniques spécifiques et robustes, des posologies et des formulations galéniques adaptées aux différentes tranches d'âge.

Afin d'accélérer l'accès à ces médicaments, la CT a souhaité clarifier sa doctrine pour leur évaluation sur les critères d'évaluation d'intérêt majeur dans cette population (besoin médical, ISP et ASMR) tout en illustrant deux situations spécifiques : extensions d'indications pédiatriques ultérieures à l'AMM initiale chez l'adulte et médicaments ayant une AMM de type *Paediatric-Use Marketing Authorisation* (PUMA).

7.1.1. Critères d'évaluation des médicaments pédiatriques

7.1.1.1. Besoin médical

Différentes dimensions relatives à la pédiatrie sont prises en compte pour la détermination des comparateurs cliniquement pertinents (CCP), notamment en termes : d'indications (usage hors AMM de médicaments autorisés uniquement chez l'adulte ou dans des tranches d'âge différentes de celles évaluées), de statut médicamenteux (préparations magistrales, officinales ou hospitalières non optimales pour l'usage en pédiatrie) et de caractéristiques médicamenteuses (formes galéniques inadaptées à la tranche d'âge, schémas d'administration non optimaux, conditionnement inadapté).

7.1.1.2. Déterminants de l'évaluation en pédiatrie : focus sur l'ISP et l'ASMR

L'appréciation des critères d'évaluation telle que définie dans les rubriques précédentes de la doctrine s'applique à la population adulte comme à celle pédiatrique ; des spécificités pédiatriques sont néanmoins établies pour les deux déterminants que sont l'ISP et l'ASMR.

¹² International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf

¹³ Selon l'INSEE, la population pédiatrique représente 14 408 000 enfants et adolescents en France, soit 21 % de la population totale au 1^{er} janvier 2022 et 738 000 naissances en 2021.

¹⁴ Taine M, Offredo L, Dray-Spira R *et al.* Paediatric outpatient prescriptions in France between 2010 and 2019: A nationwide population-based study. *Paediatric outpatient prescriptions in France, 2010 to 2019.* *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 7: 100129.

¹⁵ Règlement n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

¹⁶ Palmaro A, Bissuel R, Renaud N *et al.* Off-label prescribing in pediatric outpatients. *Pediatrics.* 2015; 135: 49-58.

7.1.1.2.1. Déterminants de l'ISP

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

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

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

7.1.1.2.2. Déterminants de l'ASMR

Dans la continuité du Règlement européen pédiatrique de 2007, la CT attache une importance au respect du plan d'investigation pédiatrique (PIP¹⁷) élaboré afin d'inciter au développement de médicaments à visée pédiatrique dans les cas de médicaments disposant d'AMM à procédure centralisée. L'évaluation de la CT prend ainsi en compte les données attendues dans le cadre du PIP et les spécificités relatives aux différentes aires thérapeutiques (études cliniques spécifiques en pédiatrie, extrapolation de l'adulte à l'enfant sur la base de données pharmacocinétiques, etc.).

Comme chez l'adulte, l'étude clinique randomisée en double aveugle comparatif par rapport aux traitements de référence constitue le choix préférentiel chez l'enfant et ce, malgré les difficultés inhérentes à la réalisation d'études pédiatriques. La qualité de l'étude sera évaluée notamment au regard de la prévalence de la maladie en pédiatrie, la tranche d'âge concernée, les CCP disponibles, la qualité de la démonstration dans les tranches d'âge supérieures, etc.

Tout comme chez l'adulte, l'ASMR peut être valorisée au regard des alternatives existantes en particulier en termes de modalités d'administration adaptées à la pédiatrie, d'observance, d'acceptabilité, de palatabilité, de parcours de santé du patient ou de son entourage, de tolérance (impact à long terme chez l'enfant notamment) et/ou de qualité de vie.

Une valorisation d'ASMR peut par ailleurs être octroyée au regard du besoin médical (cf. 6.1.1); le caractère de premier entrant dans un contexte de besoin médical non ou partiellement couvert ou de nouvel entrant dans une situation de contre-indication ou d'impasse thérapeutique est pris en compte.

¹⁷ Le plan d'investigation pédiatrique (PIP) est un plan de développement en pédiatrie obligatoire soumis par le laboratoire à l'EMA en vue de toute demande d'AMM de tout nouveau médicament ou en vue d'une demande d'extension d'indication, de nouvelle forme pharmaceutique ou d'une nouvelle voie d'administration pour des médicaments déjà autorisés sous brevet ou certificat complémentaire de protection. Le PIP est élaboré en parallèle du développement du médicament, et détaille :

- les mesures mises en place afin d'évaluer la qualité, l'efficacité et la tolérance du médicament dans la totalité des classes d'âge pédiatriques ;
- les mesures d'adaptation de la formulation galénique à la population pédiatrique ;
- les délais de mise en place des mesures chez l'enfant.

7.1.2. Cas spécifiques en pédiatrie

7.1.2.1. Extensions d'indications pédiatriques évaluées ultérieurement à l'adulte

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

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

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

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

7.1.2.2. Inscription des médicaments ayant une AMM de type PUMA (*Paediatric-Use Marketing Authorisation*)

Pour rappel, la PUMA est une AMM créée dans le cadre de l'application du Règlement européen pédiatrique et couvrant la ou les indications et les formulations appropriées pour les médicaments développés à usage pédiatrique exclusif¹⁸. Les médicaments disposant d'une PUMA ont un intérêt important puisqu'il s'agit de médicaments déjà sur le marché, qui ne sont plus protégés par un brevet ou un certificat supplémentaire de protection et qui sont développés exclusivement pour l'usage pédiatrique. Ils peuvent de fait couvrir des indications pour lesquelles ils étaient utilisés hors AMM.

Les dossiers déposés à l'appui de ce type d'autorisation reposent principalement sur des dossiers bibliographiques. Une méthodologie rigoureuse de sélection des études est exigée. La qualité des données de la littérature fournies est évaluée par la CT au même titre que celle des études cliniques réalisées dans le cadre du développement clinique d'un médicament. Les médicaments développés selon une PUMA peuvent être valorisés en termes d'ISP ou d'ASMR.

7.2. Associations fixes

L'évaluation par la CT des associations fixes de principes actifs déjà disponibles isolément prend en compte le caractère logique de l'association ainsi que la preuve de l'équivalence pharmacodynamique de l'association fixe par rapport à l'association libre des principes actifs aux mêmes doses (ou de leur synergie lorsque les doses sont inférieures).

¹⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations> [accédé le 27/01/2023]

Ces associations pourront être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en termes d'efficacité, d'observance ou de tolérance est démontrée.

7.3. Médicaments associés à un dispositif médical ou un acte

Dans certains cas, l'utilisation du médicament à évaluer peut être associée à un dispositif médical ou à un acte professionnel (par exemple, une insuline à utiliser spécifiquement avec une pompe, un radiopharmaceutique utilisé dans le cadre d'un examen d'imagerie, un test à réaliser afin d'identifier les patients à traiter, etc.). Dans ce cas, si le dispositif médical ou l'acte professionnel n'est pas inscrit sur la (les) liste(s) des produits et prestations remboursables (LPPR) par l'Assurance maladie, son évaluation est réalisée par la commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) et/ou le Collège de la HAS parallèlement à celle du médicament.

7.4. Thérapies ciblées

7.4.1. Principes généraux

Les thérapies ciblées peuvent être entendues de deux manières :

- un médicament dont le mécanisme d'action vise une cible spécifique ;
- un médicament destiné à des patients spécifiques, identifiés par un marqueur qui est, le plus souvent, biologique.

En oncologie, les thérapies ciblées désignent des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies.

L'identification des patients éligibles à une thérapie ciblée peut reposer sur un test diagnostique associé (test compagnon) permettant de sélectionner les patients les plus susceptibles de bénéficier du médicament, en termes d'efficacité ou de tolérance. L'évaluation du médicament et celle du test doivent alors être réalisées de façon conjointe sur les fondements exposés dans le guide méthodologique de la HAS¹⁹. Ce guide présente la méthode idéale vers laquelle le développement d'un test compagnon doit tendre. Les écarts à la mise en œuvre de cette méthode doivent être justifiés.

Les exigences de la CT concernant les thérapies ciblées sont communes à l'ensemble des médicaments et leur évaluation repose sur les mêmes critères (cf. paragraphe 2 et 3). Ainsi, comme pour les autres médicaments, la CT considère qu'une comparaison directe au comparateur cliniquement pertinent, réalisée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle, est attendue, dès lors qu'elle est possible.

Le fait de proposer une thérapie ciblée n'octroie pas *de facto* une recommandation favorable au remboursement.

¹⁹ Haute Autorité de santé. Guide méthodologique. Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definicions-et-methode-d-evaluation-guide-methodologique

7.4.2. Évaluation méthodologique des essais basket en oncologie

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

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

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

L'essai *basket* ou « en panier » consiste à tester un médicament ou une association de médicaments sur une population de patients atteints de cancers de types différents mais porteurs de la même altération ou du même profil moléculaire (indépendamment de leur histologie et de leur localisation). Ainsi, les essais *basket* évaluent des médicaments ciblés supposés agir sélectivement sur le profil moléculaire ou génomique impliqué dans la carcinogenèse de tous ces types de cancers. L'essai *basket* fait l'hypothèse que le sous-type moléculaire est plus déterminant que l'histologie, et donc que le bénéfice antitumoral est lié de façon exclusive ou prépondérante à ce mécanisme moléculaire.

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

Dans ce contexte, la CT souhaite préciser des points de repère méthodologiques pour l'évaluation d'essais *basket* fournis à l'appui d'une demande de remboursement dans une indication agnostique.

Ces points de repère méthodologiques seront pris en compte par la CT pour déterminer le SMR et l'ASMR du médicament évalué dès la demande d'inscription du médicament au remboursement.

7.4.2.1. Messages clés pour l'évaluation du SMR et de l'ASMR

Inscrire ces essais dans une véritable logique de comparaison

– Des essais *basket* confirmatoires

La mise en place d'un essai *basket* ne justifie pas, en soi, de s'affranchir d'une méthodologie rigoureuse basée sur des essais comparatifs et au mieux randomisés. En effet, la CT rappelle qu'un rationnel scientifique étayant l'intérêt d'un traitement, même fort, ne justifie pas l'absence de comparaison – directe ou indirecte – à la prise en charge standard.

²⁰ Lengliné E, Peron J, Vanier A, *et al.* Basket clinical trial design for targeted therapies for cancer: a French National Authority for Health statement for health technology assessment. *Lancet Oncol* 2021; 22: e430–34.

Présenter un essai pivot basé sur une méthodologie dégradée avec des données préliminaires non comparatives représente une prise de risque majeure pour recommander le remboursement d'un nouveau traitement, qu'il s'agisse d'une méthodologie *basket* ou non, en particulier lorsque la valeur pronostique de l'altération génétique/moléculaire ciblée n'est pas connue ou lorsqu'elle est variable selon la localisation et/ou l'histologie.

L'appréciation du niveau de preuve résultant d'un essai de type *basket* fourni à l'appui d'une indication agnostique s'effectuera en fonction des mêmes éléments méthodologiques que pour tout autre type d'essai (conformément à la doctrine de la CT).

– **Des essais *basket* comparatifs randomisés ou comparatifs *versus* contrôle externe**

La CT souligne l'importance d'inscrire les essais *basket* – comme tout essai – dans une logique de comparaison directe dès lors qu'elle est possible. Les essais *basket* ne doivent pas être considérés comme un moyen de contourner des essais cliniques rigoureux pour un accès accéléré à un traitement d'efficacité non prouvée.

Le choix de contrôles randomisés devrait ainsi être privilégié²¹. L'impossibilité de mettre en place une comparaison directe devra être dûment argumentée et s'accompagner de données de comparaisons indirectes, par exemple une comparaison avec contrôle externe prévu *a priori*²². La mise en place d'une comparaison externe devrait être anticipée dès le lancement de tout essai clinique *basket* non randomisé pour en améliorer la robustesse et l'inscrire dans une démarche hypothético-déductive.

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

– **Les populations étudiées et leurs effectifs**

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

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

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

²¹ Saad E, Paoletti X, Burzykowski T, Buyse M. Precision medicine needs randomized clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(5):317-23.

²² Cucherat M, *et al.* Des études monobras aux études de comparaison externe. Considérations méthodologiques et recommandations. *Therapies* 2020; 75(1):13-19.

Un nombre minimum de patients inclus par type tumoral est souhaitable. Ce calcul d'effectif doit être basé sur la taille d'effet recherché, avec un risque d'erreur de type I adapté aux éventuelles analyses multiples planifiées²³.

- **Un (ou des) comparateur(s) approprié(s)**

Le comparateur doit être adapté à chaque cohorte, en fonction de l'histologie ou de la localisation tumorale, du stade du cancer et de la ligne de traitement. L'utilisation du ou des standards de traitement doit être privilégiée. En cas de traitement de dernière ligne, les comparateurs devraient être les soins de support.

- **Des critères de jugement centrés sur le patient**

Comme pour tout essai réalisé en oncologie, les critères de jugement doivent permettre de démontrer que le médicament évalué apporte un intérêt clinique pour le patient. Ainsi, le critère de jugement préférentiel est la survie globale dans les cancers au stade avancé. Des données de qualité de vie à valeur démonstrative sont également requises.

Lorsque le critère de jugement principal est le pourcentage de réponse, l'évaluation devra être standardisée et la durée de la réponse analysée. La CT rappelle qu'elle attend une démonstration de l'impact de la réponse tumorale sur la survie globale (critère de substitution) pour qu'un apport thérapeutique important puisse être reconnu.

- **L'interprétation des résultats obtenus**

La CT rappelle que la démarche hypothético-déductive doit être respectée ainsi que l'analyse en intention de traiter (ITT).

Analyse dans la population globale

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

Analyses de sous-groupes

L'analyse en sous-groupe spécifique d'une ou plusieurs cohortes peut être prévue au protocole en tant qu'objectif secondaire ; elle devra être associée à un test d'interaction et prendre en compte l'inflation

²³ Li W, Chen C, Li X, Beckman RA. Estimation of treatment effect in two-stage confirmatory oncology trials of personalized medicines. *Stat Med* 2017; 36(12):1843-61.

du risque alpha et donc limiter le risque de résultats faussement positifs lié à la multiplicité des analyses²⁴.

Valider la fiabilité et l'utilité du test compagnon

– Fiabilité du test diagnostique

La performance du test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, voire rapports de vraisemblance) ainsi que son accessibilité sur tout le territoire doivent être documentées.

La HAS sera attentive à la méthode à utiliser pour la détection de l'altération moléculaire (prélèvements récents ou archivés, méthode et fiabilité de préparation de l'échantillon destiné à l'analyse moléculaire, méthodes d'analyse, standardisation, etc.). Ainsi, l'échantillon tumoral ayant fait l'objet de la recherche de la modification génétique *driver* doit être le plus représentatif possible du stade de la maladie. À noter que pour les biomarqueurs continus, le choix du seuil distinguant les biomarqueurs positifs et négatifs peut varier entre les types histologiques. Le choix du seuil devra être justifié.

La capacité de discrimination du test diagnostique est impérative, y compris lorsque l'altération génétique est rare.

– Utilité clinique du test compagnon

Le test diagnostique est dit test compagnon s'il permet de sélectionner, en fonction de leur statut pour un marqueur prédictif mentionné dans l'AMM du médicament et identifié par ce test, uniquement les patients chez lesquels le traitement est susceptible d'apporter un bénéfice parmi ceux diagnostiqués pour une maladie donnée. Ainsi, la CT souligne que la validation de l'intérêt clinique du traitement est indissociable de la validation de l'utilité clinique du test compagnon (évaluation conjointe du test et du traitement)²⁵. En ce sens, elle rappelle que la demande d'inscription d'un médicament ciblant une altération moléculaire, évalué en particulier dans un essai *basket*, doit s'accompagner d'une demande d'évaluation du test compagnon ([l'annexe du dossier type](#) disponible sur le site de la HAS devra être renseignée).

7.4.2.2. Conclusion

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

S'il s'agit d'un changement de stratégie de prise en charge clinique, il ne s'agit pas d'un bousculement profond des fondamentaux méthodologiques qui doivent être conservés pour obtenir des données de qualité sur l'efficacité et la sécurité des médicaments évalués en vue de leur prise en charge.

La spécificité des essais *basket* tient essentiellement à la conjonction d'un concept relativement innovant, avec des incertitudes liées à cette nouveauté (telle que la validité de la définition de la population cible, définie par un ou des biomarqueurs), et de l'hétérogénéité des cohortes d'histologies ou

²⁴ Renfro LA, Mandrekar SJ. Definitions and statistical properties of master protocols for personalized medicine in oncology. J Biopharm Stat 2018; 28(2): 217-28.

²⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735034/fr/test-compagnon-associe-a-une-therapie-ciblee-definitions-et-methode-d-evaluation-guide-methodologique

d'organes. **Pour autant, cette spécificité ne conduit pas à modifier les exigences méthodologiques de la CT.**

Dès lors qu'un essai *basket* est déposé à l'appui d'une demande de remboursement dans le cadre d'une indication agnostique, **la CT attend que cet essai s'inscrive dans une logique de comparaison et apporte un niveau de preuve suffisant pour que la thérapie ciblée puisse être intégrée dans la stratégie thérapeutique.**

Conformément aux principes d'évaluation de la CT, la reconnaissance d'un progrès thérapeutique sera appréciée en fonction de la qualité de la démonstration et de l'ampleur des résultats issus de l'essai *basket*.

7.5. Antibiotiques de derniers recours²⁶

La CT souhaite donner des repères et de la visibilité sur sa méthodologie d'évaluation des antibiotiques (ATB) ciblant des infections à bactéries multirésistantes (BMR), situation représentant un enjeu de santé publique de portée mondiale.

Enjeux de l'antibiothérapie

Il existe un besoin majeur face à l'évolution de la résistance, notamment pour les entérobactéries, qui appelle à :

- promouvoir le développement de nouveaux produits et technologies innovantes répondant à des besoins de santé publique permettant de lutter contre l'antibiorésistance, notamment antibiotiques ou alternatives aux antibiotiques et nouveaux tests diagnostiques ;
- exiger la démonstration d'innovation thérapeutique ;
- exiger le bon usage de ces antibiotiques pour les préserver (avis d'un référent en antibiotique).

Une valorisation de l'innovation sera reconnue par la CT dans le cadre strict de la réponse au besoin thérapeutique et de la qualité de la démonstration.

Critères cliniques de l'évaluation

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

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

²⁶ Document de travail - Evaluation des antibiotiques actifs sur des bactéries hautement résistantes : réflexions pour l'élaboration d'une doctrine de la Commission de la Transparence en vue du remboursement

Quels sont les déterminants de la valorisation ?

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

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

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

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

Ainsi, la capacité du médicament à répondre au besoin médical non couvert (notamment ATB ciblant les souches résistantes aux traitements habituels) est particulièrement importante et peut jouer en faveur de la reconnaissance d'une ASMR et d'un ISP dans certains cas, sous réserve de données cliniques et/ou bactériologiques permettant d'étayer leur intérêt potentiel pour le traitement de BMR.

L'ASMR des ATB systémiques est portée par la qualité de la démonstration et le besoin thérapeutique. Cependant, l'un de ces facteurs ne se substitue pas à l'autre dans la reconnaissance d'un apport thérapeutique majeur ou important.

L'ISP permet d'évaluer la valeur sociétale des ATB, notamment l'impact sur la transmission de BMR (cf. 2.2.2). La notion d'ISP n'est pas systématique car certains ATB pourraient avoir un ISP négatif s'ils sont pourvoyeurs de résistance par rapport aux alternatives existantes (par exemple, la fluoroquinolone dans les cystites simples).

Quelles données attendues par la commission ?

Le développement des nouveaux ATB est essentiellement basé sur des essais de non-infériorité *versus* les comparateurs disponibles sur les souches sensibles. Les principales critiques figurant dans les avis de la CT et spécifiques à l'évaluation des ATB sont la faible sévérité des pathologies infectieuses des patients inclus dans les études cliniques et la difficile transposabilité des résultats à la pratique clinique. Toutes indications confondues, il est en effet plus facile de démontrer la non-infériorité d'un ATB par rapport à son comparateur lorsque les patients inclus dans l'étude pivot présentent des pathologies moins sévères que dans la vie réelle²⁸. Bien que ces essais de non-infériorité sur un grand nombre de patients semblent rassurants et apportent des informations en termes de tolérance, ils sont souvent peu contributifs pour la démonstration de l'efficacité sur les BMR.

Les études pivots de phase III, comparatives et randomisées, en double aveugle, constituent le *gold standard* de l'évaluation des médicaments ; elles permettent de contrôler le biais de sélection dans la constitution des groupes et sont donc nécessaires. Cependant, à côté de ces comparaisons directes,

²⁷ Organisation mondiale de la Santé : « L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques » 27 février 2017. Disponible en ligne : <https://www.who.int/fr/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Consulté le 17/11/2022].

²⁸ G. Bouvenot et V. Muriel, Essais cliniques : théorie, pratique et critique. Chapitre VII : essais cliniques de non-infériorité et d'équivalence : méthodologie et analyse, 4^e éd., M. S. Publications, Éd., 2006, pp. 1-462.

parfois non centrées sur les populations d'intérêt, l'utilisation concomitante ou en post-inscription d'études observationnelles prospectives bien réalisées et incluant des patients qui relèvent du traitement pourrait apporter des preuves d'évaluation complémentaires au sein de la population cible de l'antibiotique étudié.

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

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

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

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

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

²⁹ European Medicines Agency, Evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. Disponible en ligne : <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections> [Consulté le 21/10/2021].

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

