

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

**FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2020-2021

N° 86

**THÈSE D'EXERCICE**

**pour le**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

AMOURA Lise, 06/07/1997, Suresnes

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 OCTOBRE 2021**

Accès au marché des médicaments orphelins :  
Etat des lieux de la prise en considération des données en vie réelle par  
la Commission de la Transparence dans son évaluation

**JURY**

**PRÉSIDENT :**

Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Maître de Conférences, UFR  
Pharmacie, Tours

**MEMBRES :**

Mme Sylvie MAVEL, Maître de Conférences, UFR de Pharmacie, Tours  
Mme Delphine BUCHER, Docteur en pharmacie, Engagement Manager  
Prix & Accès au Marché chez IQVIA, Paris  
Mme Isabelle BORGET, Maître de Conférences, Pharmacien Hospitalier,  
UFR de Pharmacie, Paris-Saclay

## LISTE DES ENSEIGNANTS

**ANNEE : 2021 - 2022**

**Directrice : Pr Véronique MAUPOIL**

**Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS**

**Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN**

### ENSEIGNANTS

#### 12 PROFESSEURS D'UNIVERSITE

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie- Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### 7 PROFESSEURS D'UNIVERSITE ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE

#### 2 PROFESSEURS EMERITES

<b>BARIN</b>	<b>Francis</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>GUILLOTEAU</b>	<b>Denis</b>	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

### 37 MAITRES DE CONFERENCES

<b>ALLARD-VANNIER AUBREY</b>	<b>Emilie Nicolas</b>	PHARMACIE GALENIQUE BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
<b>BAKRI</b>	<b>Françoise</b>	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
<b>BESSON BIRER-WILLIAMS</b>	<b>Pierre Caroline</b>	PHYSIOLOGIE BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>BONNIER</b>	<b>Franck</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>BORDY BOUVIN-PLY</b>	<b>Romain Mélanie</b>	PHARMACOLOGIE MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>BRAIBANT</b>	<b>Martine</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>BREDELOUX DAVID DEBIERRE-GROCKIEGO DELAYE</b>	<b>Pierre Stéphanie Françoise Pierre- Olivier Caroline Laurence</b>	PHARMACOLOGIE PHARMACIE GALENIQUE IMMUNOLOGIE PARASITAIRE CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DENEVAULT DOUZIECH-EYROLLES</b>	<b>Jean- François Stéphanie Gaëlle</b>	CHIMIE THERAPEUTIQUE AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
<b>DUMAS</b>	<b>Katel</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>GERMON GLEVAREC</b>	<b>Matthieu Laurie</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE IMMUNOLOGIE PARASITAIRE MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
<b>HERVE-AUBERT</b>	<b>Arnaud</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>JUSTE LAJOIE</b>	<b>Jillian</b>	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
<b>LANOUE</b>	<b>Hervé Sylvie Jean- Edouard</b>	PHARMACIE GALENIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE CHIMIE ORGANIQUE
<b>MARC</b>		
<b>MARCHAIS MAVEL OMBETTA-GOKA</b>		

<b>LOUDIN</b>	<b>Audrey</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>POUPET</b>	<b>Cyril</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
<b>PASQUALIN</b>	<b>Côme</b>	PHARMACOLOGIE
<b>PRIE</b>	<b>Gildas</b>	CHIMIE ORGANIQUE
<b>SOUCE</b>	<b>Martin</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
<b>TAUBER</b>	<b>Clovis</b>	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
<b>VELGE-ROUSSEL</b>	<b>Florence</b>	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
<b>VERCOUILLIE</b>	<b>Johnny</b>	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
<b>VERGOTE</b>	<b>Jackie</b>	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
<b>VIERRON</b>	<b>Emilie</b>	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
<b>ZHANG</b>	<b>Bei-Li</b>	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFERENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

<b>FOUCAULT-FRUCHARD</b>	<b>Laura</b>	PHARMACIE CLINIQUE
<b>RESPAUD</b>	<b>Renaud</b>	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE)

<b>FOUCAULT</b>	<b>Amélie</b>	HEMATOLOGIE
<b>MARLET</b>	<b>Julien</b>	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE)

<b>HILALI</b>	<b>Soukaïna</b>	PHARMACOGNOSIE
---------------	-----------------	----------------

## 1 PRAG

<b>WALTERS-GALOPIN</b>	<b>Susan</b>	ANGLAIS
------------------------	--------------	---------

## 3 CHARGES DE RECHERCHE

<b>EPARDAUD</b>	<b>Mathieu</b>	INRAE
<b>MEVELEC</b>	<b>Marie-Noëlle</b>	INRAE
<b>MOIRE</b>	<b>Nathalie</b>	INRAE

## SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 08/10/2021

L'étudiant

*Lise AMOURA*

Le Doyen de la Faculté  
Mme Véronique Maupoil

## REMERCIEMENTS

Dans un premier temps, je voudrais remercier ma présidente de thèse, Madame le Docteur Laurence DOUZIECH. Merci d'avoir accepté d'être présidente de mon jury de thèse et de m'avoir initié à l'industrie pharmaceutique durant ces années d'études supérieures.

Je tiens à remercier sincèrement ma directrice industrielle de thèse et maître d'apprentissage chez IQVIA, Madame le Docteur Delphine BUCHER. Merci pour ton écoute, ta bienveillance et ton expérience qui m'ont permises de m'épanouir pleinement professionnellement et personnellement au sein d'IQVIA. Merci de m'avoir fait confiance, de m'avoir soutenue et conseillée tout au long de cette année.

Je remercie également ma directrice universitaire de thèse Madame le Docteur Sylvie MAVEL, pour son temps et son aide tout au long du projet. Merci pour ton appui et ta gentillesse.

Je remercie chaleureusement Madame le Docteur Isabelle BORGET, pour sa bienveillance, sa patience et ses conseils que ce soit pour ma vie professionnelle ou personnelle. Merci de m'avoir fait confiance en me permettant d'intégrer le Master 2 Market Access & Évaluation Médico-Économique, de m'avoir appris toutes ces choses et de m'avoir transmis ta passion pour ce que tu fais.

Je souhaiterais également remercier l'ensemble de mon équipe au sein du service Real World Solutions chez IQVIA, pour son soutien et sa gentillesse à mon égard. Merci à Arnaud TROUBAT, Camille LEBRETON, Lou DUMON et Céline COPPO pour leur disponibilité et leurs conseils qui m'ont permis de m'épanouir et de me guider tout au long de cette année.

Je remercie également mes co-alternants chez IQVIA, Laëtitia REY, Enguérand DAUTEL et Ariane LAULHE-DESAUW pour leur bonne humeur et leur appui durant cette année.

Dans un second temps, je voudrais remercier ma famille pour leur soutien sans faille et leurs encouragements durant ces six années d'études. Merci à mes parents et à mon petit frère de m'avoir donné le courage de me dépasser et de m'avoir prêté main-forte dans les périodes difficiles.

Je remercie chaleureusement mes amis en profession de santé et mes amies Alice, Chloé, Marie et Lucie, qui ont rendus ces six années d'études agréables.

Je tiens à remercier Sébastien qui a toujours été là pour moi. Merci d'être à mes côtés, de me soutenir et de me faire rire au quotidien.

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX .....	9
LISTE DES FIGURES .....	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	14
1. PLACE DES DONNEES EN VIE REELLE DANS L'ACCES AU MARCHÉ .....	15
1.1. Accès au marché des médicaments en France .....	15
1.1.1. Périmètre de l'accès au marché.....	15
1.1.2. Evaluation médico-technique par la Commission de la Transparence ..	18
1.1.3. Evaluation médico-économique par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique .....	22
1.1.4. Fixation de la participation de l'assuré par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie .....	23
1.1.5. Négociation du prix entre le Comité Economique des Produits de Santé et le laboratoire .....	24
1.2. Données en vie réelle.....	28
1.2.1. Définition.....	28
2.2.2. Origine du besoin de données en vie réelle .....	28
2.2.3. Types de données en vie réelle .....	30
2.2.4. Evolution de la génération et de la finalité des données en vie réelle....	35
2.3. Intérêt des données en vie réelle dans le cadre des maladies orphelines ...	37
3. ANALYSE DE L'IMPACT DES DONNEES EN VIE REELLE SUR L'EVALUATION DE LA CT .....	39
3.1. Méthode .....	39
3.1.1. Première analyse – Analyse de l'impact global des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, tous types de demande confondus ....	39
3.1.2. Deuxième analyse – Analyse de l'impact des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, lors de réévaluations du SMR et de l'ASMR	42
3.2. Résultats .....	43
3.2.1. Première analyse – Analyse de l'impact global des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, tous types de demande confondus ....	43
3.2.2. Deuxième analyse – Analyse de l'impact des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, lors de réévaluation du SMR et de l'ASMR	81
4. DISCUSSION DES RESULTATS AU REGARD DU CONTEXTE ACTUEL ET DES LIMITES DE L'ANALYSE.....	84
4.1. La sélection des médicaments orphelins n'est pas objective et représentative des maladies rares .....	85
4.2. La primo-inscription était le type de demande ayant le plus impacté les résultats .....	85
4.3. Certains résultats sont difficilement interprétables en raison de facteurs confondants .....	85
4.4. Des analyses complémentaires n'étaient pas réalisables sur certains critères en raison d'un manque de données disponibles.....	88
4.5. L'analyse des avis CT et des transcrits n'est pas assez large pour saisir l'ensemble des initiatives lancées dans le cas des maladies rares .....	88

4.6. Des choix et des segmentations des types de données en vie réelle discutables .....	89
4.7. Le choix de la perspective CT ne permet pas de saisir la complexité des relations entre les acteurs impliqués dans les maladies rares et l'impact de ces données dans l'ensemble des dimensions de l'évaluation.....	92
4.8. L'impact des données en vie réelle est difficile à déterminer .....	93
4.9. La qualité des données en vie réelle fournies n'est pas connue .....	93
4.10. La méthode d'analyse ne permet pas de comparer l'impact des données en vie réelle dans le cas de maladies rares par rapport à leur impact dans le cas de maladies non rares.....	94
4.11. Perspectives d'évolution.....	94
5. CONCLUSION .....	96
6. BIBLIOGRAPHIE .....	97
ANNEXE .....	106



## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Participation de l'assuré fixée en fonction du SMR attribué par la CT .....	24
Tableau II : Analyse des types de liste concernée par la demande de remboursement pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	44
Tableau III : Analyse des aires thérapeutiques des médicaments orphelins ayant un avis CT entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	45
Tableau IV : Analyse des consultations de l'EunetHTA des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	46
Tableau V : Analyse de l'accès précoce des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	48
Tableau VI : Analyse de la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	49
Tableau VII : Analyse de l'impact de la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	50
Tableau VIII : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction de la phase maximale et du design des données cliniques.....	56
Tableau IX : Analyse du type de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	56
Tableau X : Analyse des types de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase II .....	58
Tableau XI : Analyse des types de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase III .....	59
Tableau XII : Analyse de la finalité des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	60
Tableau XIII : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la population cible .....	61
Tableau XIV : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur l'efficacité.....	61
Tableau XV : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la tolérance ....	62
Tableau XVI : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur le besoin médical et l'organisation des soins .....	62
Tableau XVII : Analyse du type de données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	65
Tableau XVIII : Analyse de la finalité des données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	66
Tableau XIX : Analyse des demandes de données en vie réelle des médicaments orphelins en fonction du niveau de SMR obtenu entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	69
Tableau XX : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins en fonction de la phase maximale et du design des données cliniques.....	70

Tableau XXI : Analyse du type de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	70
Tableau XXII : Analyse des types de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase II .....	72
Tableau XXIII : Analyse des types de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase III .....	73
Tableau XXIV : Analyse de la finalité des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	74
Tableau XXV : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la population cible .....	75
Tableau XXVI : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur l'efficacité.....	75
Tableau XXVII : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la tolérance ....	76
Tableau XXVIII : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur le SMR et/ou l'ASMR.....	76
Tableau XXIX : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur l'AMM .....	77
Tableau XXX : Analyse des demandes de réévaluation sur la base de données en vie réelle des médicaments orphelins en fonction du niveau de SMR obtenu entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	79

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le cycle de vie du médicament .....	15
Figure 2 : Processus de mise sur le marché du médicament en France .....	18
Figure 3 : Construction d'un modèle de prix pour les médicaments orphelins .....	26
Figure 4 : Exemples de sources de données en vie réelle .....	30
Figure 5 : Flow chart des avis CT sélectionnés et analysés - Première analyse .....	40
Figure 6 : Flow chart des avis CT sélectionnés et analysés - Deuxième analyse .....	43
Figure 7 : Analyse des types de demande des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	44
Figure 8 : Analyse des types d'AMM des médicaments orphelins ayant un avis CT entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	46
Figure 9 : Analyse de la restriction du remboursement des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	47
Figure 10 : Analyse du besoin médical pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	49
Figure 11 : Analyse de la sollicitation de contributions d'association de patients pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	50
Figure 12 : Analyse de l'impact sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	51
Figure 13 : Analyse du type d'impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	52
Figure 14 : Analyse de la présence de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	53
Figure 15 : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du type de demande .....	54
Figure 16 : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du type d'AMM .....	55
Figure 17 : Analyse du type de sources de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	57
Figure 18 : Analyse de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	63
Figure 19 : Analyse de la présence de données en vie réelle générées/demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	64
Figure 20 : Analyse du type de sources de données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	65
Figure 21 : Analyse de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	67
Figure 22 : Analyse des demandes de données en vie réelle des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	68
Figure 23 : Analyse du type de sources de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	71

Figure 24 : Analyse de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	77
Figure 25 : Analyse des demandes de réévaluation sur la base de données en vie réelle des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	78
Figure 26 : Analyse des types de financement hospitalier des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 .....	80

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
COMP	Comité des Médicaments Orphelins
CT	Commission de la Transparence
EMA	Agence Européenne des Médicaments
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
ISP	Intérêt de Santé Publique
ISPOR	Professional Society for Health Economics and Outcomes Research
JO	Journal Officiel
NIT	Note d'Intérêt Thérapeutique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie
SMR	Service Médical Rendu
T2A	Tarifification à l'activité
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, les essais cliniques randomisés sont considérés comme le « gold standard » apportant le meilleur niveau de preuve pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un médicament. Néanmoins, ces essais ne permettent pas de répondre à toutes les questions relatives à la transposabilité de leurs résultats en vie réelle notamment du fait de la sélection stricte des patients inclus et de la durée relativement courte des études cliniques.<sup>1</sup>

Ainsi, les Autorités mettent en évidence l'importance du suivi en vie réelle des médicaments après leur mise sur le marché, afin d'évaluer si les promesses des essais cliniques sont tenues dans la « vraie vie ». Cet intérêt est d'autant plus marqué dans le cas de maladies rares en raison du faible nombre de patients et d'alternatives disponibles, complexifiant la réalisation d'essais cliniques à la méthodologie robuste attendue, à savoir randomisés et comparatifs.<sup>2</sup>

Cet intérêt pour les données de vie réelle s'illustre également en France et en Europe, par une demande importante et croissante par la Commission de la Transparence et l'Agence Européenne des Médicaments de données post-commercialisation. Cependant, la génération de données en vie réelle peut s'effectuer en amont de l'octroi d'AMM, dès les programmes d'accès précoce mis en place à travers le monde pour les médicaments répondant à un besoin médical non ou mal couvert. Ainsi, de nombreux médicaments tels que les médicaments orphelins font l'objet de ces demandes de données pré ou post-commercialisation.

Bien que ces études en vie réelle présentent un grand intérêt pour les Autorités, particulièrement dans le cas de maladies rares, il est légitime de s'interroger sur la façon dont ces données seront considérées par la Commission de la Transparence dans son évaluation en vue du remboursement des médicaments orphelins.

Afin de répondre à cette question, un travail de sélection et d'analyse des avis de la Commission de la Transparence des médicaments orphelins ainsi que les transcriptions des débats sur une période allant de 2018 à 2021 a été réalisé.

Dans un premier temps, seront présentés le processus d'accès au marché des médicaments orphelins et l'environnement réglementaire entourant la génération de données en vie réelle de ces produits.

La deuxième partie portera sur la méthodologie de l'analyse ainsi que la présentation des résultats.

Enfin, les résultats seront mis en regard des limites de l'analyse et complétés par des pistes de réflexion, alimentées par des entretiens d'experts dans le domaine.

## 1. PLACE DES DONNEES EN VIE REELLE DANS L'ACCES AU MARCHÉ

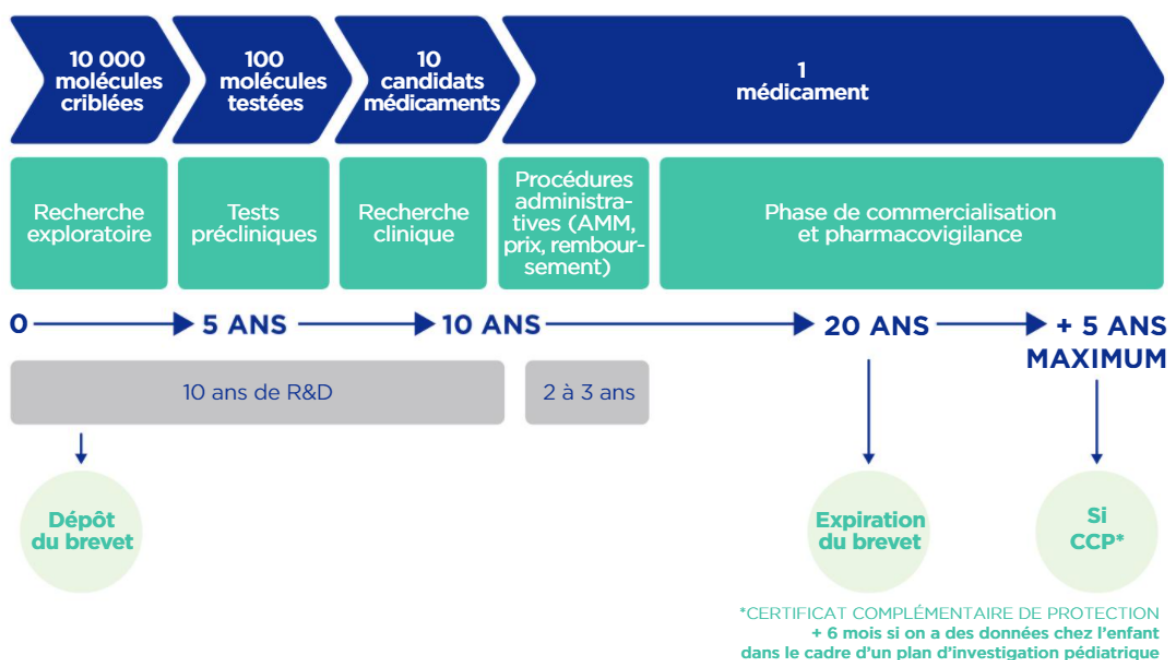
### 1.1. Accès au marché des médicaments en France

#### 1.1.1. Périmètre de l'accès au marché

L'accès aux patients d'un nouveau médicament nécessite un long processus, qui dure en général une dizaine d'années, avec un taux d'attrition non négligeable. Environ 10 000 molécules sont criblées pour n'en commercialiser qu'une seule. Une fois le processus de sélection de la molécule réalisé, le médicament est testé dans des études pré-cliniques chez l'animal puis cliniques chez l'Homme. Ces études sont requises en vue de l'octroi d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament. L'étape d'accès au marché, comportant les étapes de demande de remboursement et de négociation de prix, intervient après l'obtention de l'AMM.<sup>3</sup> S'en suit la commercialisation effective du médicament, dans le cas de médicaments remboursables.

Cet accès au marché doit être maintenu tout au long du cycle de vie du médicament, et même au-delà de la chute du brevet. (Figure 1)

Figure 1 : Le cycle de vie du médicament



Source : Leem

L'AMM, évaluée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans le cas de la procédure centralisée (procédure la plus fréquemment utilisée) ou par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), est le pré-



requis à l'accès au marché du médicament. En effet, sans cette autorisation qui repose sur un rapport bénéfice/risque du médicament évalué comme positif, le médicament ne pourrait pas être commercialisé en France.<sup>4</sup>

Le règlement européen adopté en décembre 1999 a permis de mettre en place une procédure d'AMM centralisée pour les produits destinés à traiter des maladies rares, et ainsi de créer un statut de « médicament orphelin » et d'harmoniser les critères de désignation des médicaments orphelins au sein de l'Union Européenne. Un médicament obtient la désignation de médicament orphelin « si son promoteur peut établir qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire et qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection ».<sup>5</sup>

Ces statuts de « médicament orphelin » sont délivrés par le Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA et peuvent être délivrés à tout moment du développement d'un médicament sur demande du laboratoire.<sup>2</sup> Bien que 2 397 désignations de « médicament orphelin » aient été obtenues jusqu'en 2020, seuls 213 sont couvertes par une autorisation de mise sur le marché en 2020.<sup>6,7</sup> Ces désignations correspondent à 21 médicaments ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2018, 7 en 2019 et 18 en 2020.<sup>8-10</sup>

En amont de l'AMM, le patient peut toutefois avoir accès au médicament, si ce dernier remplit un certain nombre de conditions, grâce au dispositif d'accès précoce qui est autorisé par l'ANSM et/ou la HAS.<sup>11</sup> Ce dispositif permet une prise en charge du médicament jusqu'à son inscription au remboursement, à une indemnisation librement fixée par le laboratoire pharmaceutique. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2021 a par ailleurs restructuré l'accès précoce qui se composait de nombreux dispositifs avec des spécificités complexes. Cette refonte du système d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)/ recommandation temporaire d'utilisation (RTU) a pour objectif de simplifier et d'accélérer l'accès aux patients ainsi que de maintenir la soutenabilité financière du système. En 2019, 12 médicaments orphelins ont fait l'objet d'ATU.<sup>2</sup>

Pendant longtemps, l'accès au marché était considéré seulement après l'AMM. Depuis plusieurs années, cette étape devient primordiale, du fait des enjeux y afférant. Les impératifs d'accès au marché sont ainsi intégrés de plus en plus tôt dans le développement du médicament, et ce dès l'élaboration du plan de développement clinique. En effet, il est important de générer les données attendues



par les Autorités, afin de démontrer de façon robuste non seulement l'efficacité et la tolérance du candidat médicament mais aussi sa valeur ajoutée par rapport au comparateur déjà disponible, si applicable.

L'objectif de cette étape d'accès au marché est d'obtenir l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux<sup>12</sup> et/ou sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics<sup>13</sup> avec un taux de remboursement et un prix optimal pour une spécialité dans une indication donnée, sur la base d'une démonstration clinique factuelle et documentée (« Clinical Evidence Based »).

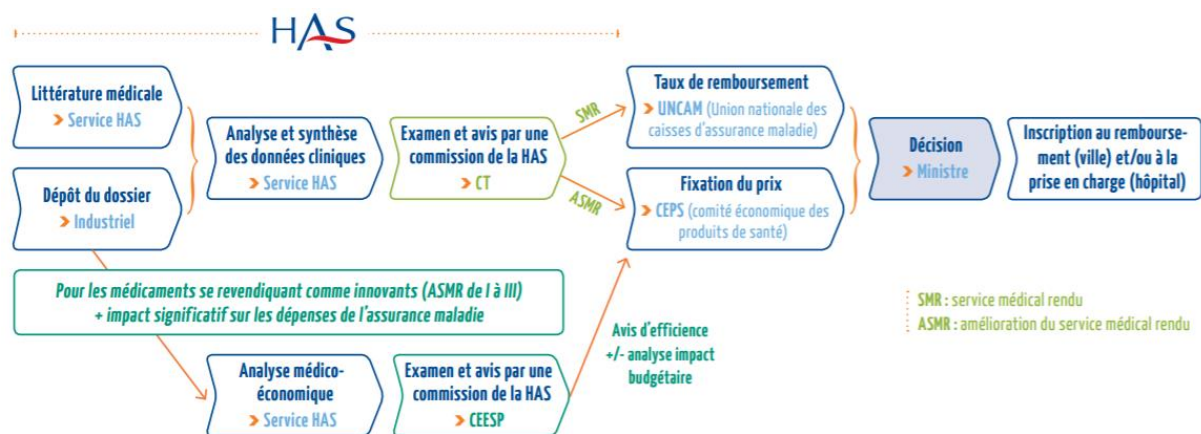
Ainsi, après l'obtention de l'AMM et à la demande du laboratoire, un médicament est soumis à une évaluation clinique par la Commission de la Transparence (CT) et sous certaines conditions, à une évaluation médico-économique par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Ces commissions font partie de la Haute Autorité de Santé (HAS). La CT rend un avis notamment sur le niveau de service médical rendu (SMR) et le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR). La quantité d'effet évaluée par la CT ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque apprécié par les autorités réglementaires (ANSM ou EMA) dans le cadre de l'évaluation de l'AMM. La HAS a mis en place un plan d'actions pour les médicaments innovants avec notamment « la mise en place d'avis conditionnels, le suivi des médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales ainsi qu'une implication systématique des patients et usagers ». <sup>2,14</sup>

Parallèlement, une évaluation médico-économique par la CEESP est réalisée lorsque le laboratoire revendique une ASMR I, II, III et lorsque le chiffre d'affaires prévisionnel est supérieur ou égal à 20 millions d'euros (en année 2 de commercialisation, toutes indications confondues) et/ou lorsqu'un impact organisationnel est attendu.<sup>15</sup>

Ensuite, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) fixe le taux de remboursement du médicament en fonction du niveau de SMR attribué par la CT. Le prix est établi par convention entre le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire, en fonction notamment du niveau d'ASMR attribué par la CT.

Enfin, les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale, sur la base de l'avis de la CT, actent la décision d'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables (liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou liste des spécialités agréées aux collectivités) par un arrêté. Cette décision est publiée au Journal Officiel (JO) ainsi que les avis de fixation du taux de remboursement et du prix. (Figure 2)

Figure 2 : Processus de mise sur le marché du médicament en France



Source : HAS

A l'issue de ce processus, le médicament est pris en charge par l'Assurance Maladie aux conditions fixées par les arrêtés. Bien que la commercialisation d'un médicament soit possible dès l'obtention de l'AMM, les laboratoires pharmaceutiques attendent la publication au JO de la prise en charge pour lancer leur médicament sur le marché (hors contexte d'accès précoce).

### 1.1.2. Evaluation médico-technique par la Commission de la Transparence

La CT est l'une des 8 commissions de la HAS qui assure l'évaluation médico-technique d'un médicament destiné à être pris en charge par l'Assurance Maladie et/ou à être utilisé à l'hôpital. Cette commission indépendante est composée de médecins, pharmaciens et méthodologistes, ainsi que deux représentants des associations de malades et d'usagers du système de santé.<sup>16</sup>

Les missions de la CT sont de :

- « Donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par l'Assurance maladie et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, contribuant ainsi à la gestion dynamique du panier de biens remboursables.
- Évaluer le progrès thérapeutique apporté en termes d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance par rapport aux thérapies déjà disponibles, éclairant ainsi la décision de fixation du prix des médicaments.
- Se prononcer sur toute question touchant à la consommation, au remboursement, à la prise en charge et aux conditions d'utilisation des médicaments.
- Contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.<sup>17</sup> »

La CT évalue des demandes qui peuvent porter sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. La

liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux concerne les médicaments remboursables en ville alors que la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics porte sur les médicaments pris en charge à l'hôpital.<sup>16</sup>

Une évaluation est réalisée par la CT en cas de demande :

- d'inscription d'un nouveau médicament sur l'une des listes ou les deux, à l'initiative du laboratoire,
- d'extension d'indication d'une spécialité déjà inscrite, à l'initiative du laboratoire,
- de réévaluation d'un médicament ou d'une classe de médicaments inscrit sur la liste des spécialités remboursables. Une réévaluation peut être effectuée à la demande des autorités ou du laboratoire.<sup>16,18</sup>

Avant la publication du décret n°2020-1090 du 25 août 2020 supprimant la réinscription quinquennale des médicaments inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux<sup>19</sup>, leur inscription était valable pour une durée de 5 ans. A l'issue de cette période, le laboratoire devait déposer une demande de renouvellement d'inscription afin que la CT statue à nouveau sur le niveau de SMR et ainsi sur la pertinence du maintien du remboursement et ce sur la base de toutes nouvelles données disponibles.

L'évaluation médico-technique réalisée par la CT repose sur une Note d'Intérêt Thérapeutique (NIT), déposée par le laboratoire. La NIT est un exercice codifié, nécessitant de faire un état des lieux de toutes les informations disponibles sur un médicament dans une indication particulière à un moment donné.<sup>18</sup> En effet, elle est établie selon un dossier type unique que ce soit pour les demandes simplifiées (compléments de gamme, hybrides, eurogénériques,...) ou complètes.<sup>18</sup> La NIT comporte des données sur les caractéristiques du médicament (principe actif, mécanisme d'action, indication, posologie), le besoin médical (la pathologie, la gravité de la pathologie et son fardeau, l'épidémiologie et la prise en charge actuelle), les comparateurs cliniquement pertinents, l'efficacité, la qualité de vie et la tolérance (études cliniques ou observationnelles, revue de la littérature), la stratégie thérapeutique et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, ainsi que les revendications du laboratoire en termes de SMR, d'Intérêt de Santé Publique (ISP), d'ASMR et de population cible.<sup>18,20</sup>

En plus de l'évaluation par les évaluateurs de la HAS et les membres de la CT, des contributions orales ou écrites d'experts externes, spécialistes de l'indication traitée peuvent être demandées. Des contributions écrites d'associations de patients et d'usagers sont également sollicitées par la CT.<sup>16</sup>

L'évaluation du dossier et le passage en CT permettent notamment d'établir le niveau de SMR et d'ASMR d'une spécialité dans une indication donnée.

Le SMR conditionne l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités ainsi que le taux de remboursement d'une spécialité dans une indication.

Selon l'article R163-3 du Code de la sécurité sociale, « le service médical rendu 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, symptomatique, du médicament,
- l'intérêt de santé publique du médicament.

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 entourage.<sup>20</sup> »

Le service médical rendu par un médicament peut être majeur, important, modéré, faible, menant à des taux de remboursement correspondants ou bien insuffisant ne justifiant alors pas d'une prise en charge par la collectivité.<sup>21</sup>

En fonction du contexte médical, un SMR insuffisant peut être obtenu pour un médicament s'il correspond à au moins un des facteurs suivants :

- « une perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents,
- une absence de place dans la stratégie thérapeutique ou une place jugée comme « non établie » par la CT,
- 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.<sup>20</sup> »

Sur les 376 avis rendus par la CT en 2019 en première inscription ou en extension d'indication, 256 médicaments dont 22 médicaments orphelins ont obtenu un SMR important.<sup>2,22</sup>

L'ASMR prend en compte :

- « 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, qualité de vie et 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.<sup>20</sup> »

Un médicament peut apporter, par rapport à un traitement de référence ou dans une stratégie thérapeutique, une ASMR majeure (I), importante (II), modérée (III), mineure (IV) ou inexistante (V) qui correspond à une absence de progrès thérapeutique.<sup>21</sup>

Une absence de progrès thérapeutique est établie dans l'une des situations suivantes :

- « une démonstration fondée sur une étude de non-infériorité,
- un médicament générique, un biosimilaire ou venant en tant que complément de gamme.

En l'absence d'alternative thérapeutique ou lorsque les alternatives sont limitées, l'ASMR V peut aussi traduire un défaut ou une incertitude liés au choix du comparateur, à la qualité de la démonstration, à la quantité d'effet ou à sa pertinence clinique qui ne relèveraient pas d'un SMR insuffisant.<sup>20</sup> »

Les niveaux de SMR et d'ASMR d'un médicament sont établis à un moment donné, c'est-à-dire qu'ils peuvent évoluer dans le temps notamment lorsque des données nouvelles sont disponibles, ou lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.<sup>20,21</sup>

A l'issue de son évaluation, la CT rend un avis de Transparence qui est transmis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale. Elle peut y émettre des recommandations en termes de méthodologie quand elle sollicite de nouvelles données (données de suivi d'étude en cours ou données complémentaires en pratique courante) dans un délai qu'elle fixe. Les études post-inscription ainsi sollicitées par la CT peuvent concerner tout médicament, généralement lors de l'évaluation initiale ou d'une extension d'indication mais peuvent également être demandées à l'issue d'une réévaluation. Ces études permettent de palier en partie les incertitudes ou de répondre aux 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 ».<sup>20</sup> Dans le cas des maladies rares, la CT peut également recommander de restreindre la prescription du médicament aux centres de références et de compétences afin d'assurer une prise en charge adaptée et le bon usage du médicament. Un centre de référence est un établissement qui regroupe « une équipe hospitalière hautement spécialisée ayant une expertise avérée pour une maladie rare – ou un groupe de maladies rares – et qui développe son activité dans les domaines des soins, de l'enseignement-formation et de la recherche ».<sup>23</sup> Ces centres de références et de compétences étaient respectivement au nombre de 363 et de 1267 en 2019.<sup>23</sup>



En ce qui concerne les médicaments orphelins, il n'existe pas de procédure spécifique pour leur évaluation en France contrairement à l'Allemagne ou au Royaume Uni.<sup>2</sup> La CT a néanmoins mis en place une procédure accélérée pour les médicaments présumés innovants dont les médicaments orphelins font partie, afin de réduire le délai d'examen à 30 jours au lieu de 90 jours.<sup>24</sup>

Sur les 313 avis rendus par la CT en 2019 en première inscription ou en extension d'indication, 248 médicaments se sont vus octroyés une ASMR V. Seuls 13 médicaments dont 3 médicaments orphelins ont obtenu une ASMR III et 3 médicaments dont 2 médicaments orphelins ont obtenu une ASMR II. Ainsi, les médicaments orphelins se distinguent des autres par l'obtention de SMR importants et d'ASMR  $\geq$  III, dans des proportions supérieures à la moyenne des autres médicaments.<sup>2,22</sup>

### 1.1.3. Evaluation médico-économique par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

La CEESP est une commission de la HAS qui assure, entre autre, l'évaluation médico-économique d'un médicament destiné à être remboursé par l'Assurance Maladie.<sup>25</sup> Cette commission indépendante est composée de cliniciens, économistes, épidémiologistes, spécialistes en santé publique, en sciences humaines et sociales, ainsi qu'un représentant des associations de malades et d'usagers du système de santé.<sup>26</sup>

Les missions de la CEESP sont de :

- « Établir et diffuser des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces et évaluer l'impact sur les dépenses d'assurance maladie.
- Valider les études médico-économiques mettant en balance les effets bénéfiques des technologies de santé avec les ressources mobilisées.
- Rendre un avis médico-économique sur les actes, produits et prestations de santé.<sup>25</sup> »

Selon l'article R161-71-3 du Code de la Sécurité Sociale, une évaluation médico-économique est requise pour :

- Les médicaments considérés comme innovants lorsque l'industriel sollicite une ASMR majeure, importante ou modérée (I, II ou III),
- Et les produits susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie (avec un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades ou un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros la 2<sup>ème</sup> année de commercialisation, toutes indications confondues).<sup>26-28</sup>

L'évaluation médico-économique est évaluée par la CEESP à partir d'un dossier médico-économique comportant un modèle médico-économique, fourni par le laboratoire. Afin d'établir le modèle, il est par ailleurs recommandé de suivre la méthodologie établie par la HAS dans un guide publié en juillet 2020.<sup>29</sup> Des

contributions écrites d'associations de patients et d'usagers peuvent être prises en compte lors de l'évaluation.<sup>26</sup>

Cette évaluation juge de l'efficacité d'un médicament sur la base d'une analyse comparative du rapport coûts/efficacité ou coûts/utilité par rapport aux alternatives pertinentes, en fonction du niveau de conformité et de la recevabilité de l'étude déposée par l'industriel. Elle nécessite un nombre important de données de nature différente (épidémiologiques, démographiques, cliniques, économiques, etc.) et de sources diverses (études, registres, bases de données administratives, etc.).<sup>29</sup>

L'analyse critique de la méthodologie et des résultats de l'étude médico-économique, fournie par le laboratoire, permet d'établir le ratio différentiel coût-résultat d'une spécialité dans une indication donnée. Elle est accompagnée de réserves méthodologiques qui peuvent être majeures, importantes ou mineures. Ces réserves traduisent le degré d'incertitude du ratio coût/résultat. Parfois, il est possible que la CEESP ne puisse conclure sur l'efficacité en raison de choix méthodologiques impactant la fiabilité des résultats.<sup>26,27</sup>

L'avis d'efficacité comportant les conclusions de la CEESP est transmis au CEPS qui s'en servira lors de la négociation du prix du médicament avec l'industriel.<sup>26,27</sup>

En plus d'une étude médico-économique, une analyse d'impact budgétaire est requise pour les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50 millions d'euros hors taxe. De plus, si le laboratoire revendique une économie globale dans la prise en charge, il peut fournir à la CEESP une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique, même s'il n'atteint pas ce chiffre d'affaires. L'impact budgétaire du produit sera également évalué par la CEESP et fourni au CEPS.<sup>26,30</sup>

Au total, 22 avis d'efficacité concernant des médicaments ont été adoptés en 2020. La quasi-totalité de ces avis ont reçu des réserves majeures ou importantes.<sup>17</sup>

En raison des limites méthodologiques liées à des biais techniques, l'évaluation de l'efficacité dans le cadre spécifique des maladies rares est très difficile, d'autant plus que la plupart des médicaments orphelins ne sont pas éligibles à une évaluation médico-économique en termes de chiffre d'affaires.<sup>2</sup>

#### 1.1.4. Fixation de la participation de l'assuré par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

La participation de l'assuré pour un médicament est établie par l'UNCAM en fonction du SMR attribué par la CT.<sup>31</sup> Cet organisme est composé de représentants du régime général (dont les travailleurs salariés et indépendants) et du régime agricole (Mutualité Sociale Agricole).<sup>32</sup>

La participation de l'assuré pour les médicaments est fixée selon l'article R322-1 du Code de la Sécurité Sociale<sup>33</sup> comme suit (Tableau I) :

Tableau I : Participation de l'assuré fixée en fonction du SMR attribué par la CT

SMR	Taux de remboursement	Participation de l'assuré
SMR insuffisant	0%	100%
SMR faible	15%	85%
SMR modéré	30%	70%
SMR important	65%	35%
SMR important*	100%	0%

\*médicaments reconnus comme irremplaçables et coûteux

Source : Légifrance et Assurance Maladie

En France, plus de 95% des personnes ont une complémentaire santé qui prend en charge les dépenses non couvertes par l'Assurance maladie. Cette complémentaire santé intervient en complément du remboursement de l'Assurance maladie sur le même panier de biens médicaux que l'Assurance maladie obligatoire.<sup>34</sup>

Selon l'article D322-1 du Code de la Sécurité Sociale<sup>35</sup>, certaines affections de longue durée (ALD) nécessitant un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse, sont dites exonérantes, c'est-à-dire que le patient est exonéré du ticket modérateur. Dans le cas de ces ALD, le patient est intégralement pris en charge par l'Assurance Maladie.<sup>36</sup>

Certains médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux peuvent également être pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie.<sup>37</sup> C'est notamment le cas des médicaments destinés aux maladies rares pour lesquels peu ou pas d'alternatives thérapeutiques existent.

#### 1.1.5. Négociation du prix entre le Comité Economique des Produits de Santé et le laboratoire

Le CEPS, organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, négocie le prix des médicaments pris en charge par l'Assurance Maladie (médicaments en ville, médicaments hospitaliers : en sus de la tarification à l'activité (T2A) et en rétrocession) avec le laboratoire pharmaceutique.<sup>38</sup> Ce comité est composé d'organismes payeurs (Caisse nationale de l'Assurance Maladie, Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire) et de représentants de l'Etat (Direction de la sécurité sociale, Direction générale de la santé, Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, Direction générale des entreprises, Direction générale de l'offre de soins, Direction générale de la recherche).<sup>39</sup>

Il met en œuvre la régulation annuelle et la politique de prix des médicaments et des dispositifs médicaux à usage individuel.<sup>38</sup> Selon l'article L162-17-3 du Code de la Sécurité Sociale, il « contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament, il met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents en application de la loi de financement de la sécurité sociale. Ces orientations portent notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'objectif national des



dépenses d'Assurance Maladie. En particulier, le Comité applique ces orientations aux décisions qu'il prend.<sup>40</sup> »

Les règles et les critères de décision sont fixés par la Loi, le règlement, l'accord cadre et les orientations ministérielles.<sup>41</sup> Le CEPS suit donc le cadre de la politique économique du médicament qui lui est fixé.

En pratique, les missions du CEPS sont de :

- négocier et fixer le prix des médicaments et des dispositifs médicaux,
- contribuer au bon usage du médicament par le fait d'être signataire de la Charte sur la visite médicale et la mise en œuvre de sanctions, de clauses conventionnelles produits et de contrats à la performance,
- contribuer à l'évaluation et à la prospective par le Comité de suivi des études en vie réelle, le Comité de prospectives des innovations thérapeutiques et l'utilisation des avis d'efficience,
- contribuer à la vie conventionnelle et à la transparence de la politique des produits de santé par la mise en œuvre l'accord cadre avec l'industrie pharmaceutique, la rédaction du rapport d'activité annuel et la vigilance sur les déclarations publiques d'intérêt,
- contribuer à l'élaboration de la politique des produits de santé par le fait d'être membre du Comité de pilotage de l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie et de gérer la base de données de référence des prix des médicaments MEDIMED,
- contribuer à l'amélioration du solde de l'assurance maladie par le biais de remises et de baisses de prix.<sup>41</sup>

Selon l'article L162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale, le prix de vente au public des médicaments délivrés en ville et à l'hôpital (listes en sus et rétrocession) est fixé par convention entre le CEPS et l'exploitant ou à défaut par décision du CEPS, sauf opposition des Ministres qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de 15 jours après décision du CEPS.<sup>42</sup>

Ce prix facial fait l'objet de mécanismes de remises, qui sont également négociées de façon confidentielle entre le CEPS et le laboratoire pour aboutir au prix net.<sup>41</sup>

Le prix d'un médicament tient compte de l'ASMR attribuée par la CT, des résultats de l'évaluation médico-économique établis par la CEESP, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.<sup>42</sup>

Le statut de médicament orphelin n'influence pas les critères de fixation du prix. Les spécificités des médicaments orphelins sont néanmoins prises en compte dans les accords financiers.<sup>2</sup> (Figure 3)

Figure 3 : Construction d'un modèle de prix pour les médicaments orphelins



Source : Leem

En effet, les médicaments orphelins sont dispensés de certains mécanismes de régulation économique du médicament au niveau européen (taxe sur la promotion des spécialités pharmaceutiques, taxe payée par l'industrie pharmaceutique, clause de sauvegarde, taxe sur les ventes directes, et taxe sur la distribution des médicaments) et au niveau national (taxe sur les ventes des grossistes, taxes sur la promotion des médicaments et clause de sauvegarde). Ces mesures ont été mises en place afin d'inciter les laboratoires à développer des médicaments orphelins. Néanmoins, dans le cadre de la loi de financement de la sécurité sociale 2011, ces exonérations fiscales ont été supprimées pour les médicaments orphelins dont le chiffre d'affaires est supérieur à 30 millions d'euros.<sup>2</sup>

De plus, l'article 15 de l'accord-cadre 2021 (anciennement l'article 14 de l'accord cadre 2016) « prévoit la possibilité d'un financement forfaitaire pour les médicaments orphelins dont le coût de traitement annuel est supérieur à 50 000 € par patient sur la base d'une enveloppe au-delà de laquelle l'entreprise rembourse l'intégralité des traitements supplémentaires. L'entreprise obtient en contrepartie un prix en cohérence avec les prix internationalement pratiqués. Il convient de souligner qu'il ne s'agit pas d'une garantie de prix européen au sens de l'article 11 (anciennement l'article 9 de l'accord cadre 2016). Le montant de l'enveloppe est généralement calculé par le produit du montant de 50 000 € par la population cible mais vise en tout état de cause à fixer une enveloppe pour un nombre de patients défini. Le Comité peut souhaiter nuancer cette approche en intégrant des comparateurs cliniquement pertinents s'ils existent ou le cas échéant des comparateurs économiques. » En plus de cette clause de « capping », l'article 15 de l'accord cadre 2021 prévoit également la possibilité de renégocier les conditions de remises en cas d'évolution de la population-cible. Par ailleurs, un nouvel article portant sur les médicaments orphelins a été ajouté dans l'accord cadre 2021 : l'article 11 stipule que le prix le prix facial d'un médicament orphelin ne peut être inférieur au prix le plus bas des 4 marchés européens de référence (Angleterre, Allemagne, Italie, Espagne) dans le cas d'une ASMR IV.<sup>30,41</sup>

En termes de dépenses de santé, les médicaments représentaient 15% des dépenses de santé en 2017. Parmi ces 15%, seul 0,7% de ces dépenses correspondent aux médicaments orphelins. La part des médicaments orphelins dans les dépenses du médicament remboursable a légèrement augmenté et était de 4% en 2014, de 5% en 2017 et 7% en 2019. Ainsi, la contribution des médicaments orphelins au sein des dépenses du médicament reste quasiment stable et relativement faible.<sup>2,41</sup>

En effet, sur le chiffre d'affaires global hors taxe généré par le marché des médicaments remboursables (27,3 milliards d'euros en 2019), le marché des médicaments orphelins, tout circuit de distribution confondu, représentait un chiffre d'affaires de 1,9 milliard d'euros en 2019, soit 7%. Ce marché en croissance est principalement hospitalier avec 70% des ventes de médicaments orphelins réalisées à l'hôpital en 2019.<sup>41</sup>

Enfin, les résultats des études post-inscription peuvent impacter le prix et/ou les conditions tarifaires d'un médicament. Par exemple, dans le cadre de la clause d'information, le CEPS peut solliciter des données d'utilisations dans un délai qu'il fixe. Ces données seront le cas échéant prises en compte dans un calcul de remise ou dans une nouvelle négociation du prix.<sup>41</sup>

Ce principe est renforcé par l'article 16 de l'accord cadre 2021 qui stipule comme suit : « lorsqu'il ressort de l'analyse de l'avis de la CT qu'une variable d'incertitude peut mettre en doute la transposabilité dans la vie réelle d'une donnée déterminante dans la fixation du prix d'un médicament, ou lorsque les performances d'un produit (l'efficacité, la tolérance, l'efficacité) peuvent être optimisées par une action apportée par l'entreprise (à titre d'exemple : une modalité de rémunération, un dispositif d'amélioration de l'observance...), un contrat entre l'entreprise et le CEPS peut être établi, à la demande du CEPS ou de l'entreprise, afin d'engager l'entreprise à produire à une date déterminée une analyse du résultat de la donnée du médicament sur lequel porte l'incertitude dans les conditions d'utilisation en vie réelle du médicament et d'établir les conditions de prix qui résulteront de ce résultat.<sup>30</sup> »

Ainsi, le CEPS et la HAS réalisent le suivi de la mise en œuvre et de la réalisation des études en pratique médicale réelle dans le cadre du Comité de suivi des études en vie réelle.<sup>41</sup>

Les données en vie réelle ont pris une place de plus en plus importante non seulement pour la fixation du prix mais également pour l'évaluation des médicaments. Nous allons nous intéresser à ces données dans cette seconde sous-partie.

## 1.2. Données en vie réelle

### 1.2.1. Définition

Les données de vie réelle, aussi appelées « Real World Data », répondent à différentes définitions.

Selon la Food and Drug Administration (FDA) et l'EMA, les données en vie réelle sont les données recueillies en routine sur l'état de santé d'un patient ou sur la prestation de soins de santé auprès de diverses sources, en dehors des essais cliniques.<sup>43</sup> Selon l'International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR), elles correspondent à toutes les données collectées en routine au cours d'études non interventionnelles, en dehors des essais cliniques.<sup>44,45</sup>

De façon générale, les données en vie réelle sont définies comme « des données qui sont sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (le cadre notamment des essais randomisés contrôlés), mais qui sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et qui reflètent donc *a priori* la pratique courante. De telles données peuvent provenir de multiples sources : elles peuvent être extraites des dossiers informatisés de patients, ou constituer un sous-produit des informations utilisées pour le remboursement des soins ; elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple dans le cadre de procédures de pharmacovigilance, ou pour constituer des registres ou des cohortes, ou plus ponctuellement dans le cadre d'études *ad-hoc* ; elles peuvent également provenir du web, des réseaux sociaux, des objets connectés, etc.<sup>1</sup> »

Ainsi, la collecte de données en pratique clinique courante est commune à la plupart de ces définitions. Néanmoins, certaines définitions restent vagues sur l'inclusion ou non des essais pragmatiques ou du recueil de données temporaires d'utilisation (ATU).<sup>46,47</sup>

### 2.2.2. Origine du besoin de données en vie réelle

Depuis toujours, les essais cliniques sont considérés comme un « gold standard » apportant le meilleur niveau de preuve pour documenter l'efficacité et la tolérance d'un médicament. Comme toute étude, ils peuvent présenter des biais spécifiques et connus tels que les biais de sélection et de confusion qui sont maîtrisés notamment par la randomisation et le double aveugle.<sup>1</sup>

Néanmoins, ce type d'essai comporte des limites qui sont inhérentes à sa méthodologie et sources d'incertitudes. En effet, les patients sont sélectionnés sur des critères stricts d'inclusion et d'exclusion selon un schéma posologique établi, ce qui rend difficile la transposabilité à une population plus large et plus hétérogène (présentant des comorbidités ou des formes sévères, personnes âgées, etc.). Les effectifs limités de patients inclus dans les essais ne permettent pas toujours de mettre en évidence les événements indésirables de faible ou très faible fréquence de

survenue. De plus, l'horizon temporel des essais cliniques est en général insuffisant pour confirmer l'efficacité et la tolérance d'un médicament à long terme.<sup>1</sup>

Ainsi, à l'issue de l'évaluation initiale d'un médicament par la CT, des questions peuvent subsister sur les modalités d'utilisation du médicament en conditions réelles d'utilisation (caractéristiques des patients traités, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, posologie, co-prescription, modalités d'arrêt ou de poursuite du traitement, mésusage, etc.), le bénéfice clinique du médicament en pratique courante, les effets à long terme du médicament en termes d'efficacité et/ou de tolérance, et l'impact sur l'organisation des soins.<sup>20</sup> Ces incertitudes sont d'autant plus marquées par l'arrivée massive de médicaments innovants dont les données cliniques sont parfois issues d'analyse intermédiaire, ou sur la base de critères de jugement prédictif (« surrogate endpoint ») et/ou non comparatives. En raison de ces limites, il est paru évident qu'il fallait d'autres données en complément de celles issues des essais cliniques pour répondre à ces interrogations. La génération de données obtenues en conditions réelles d'utilisation s'est par conséquent imposée.

Les données issues des études observationnelles sont d'un moindre niveau de preuve que celles issues des études pivots randomisées disponibles en raison de leurs nombreuses limites méthodologiques (biais d'indication et de confusion résiduelle difficilement contrôlable, défaut d'informations sur des variables médicales ou biologiques concernant certains facteurs de risque obligeant à approcher certaines variables d'intérêt connues ou suspectées d'être des facteurs de confusion de façon indirecte, exclusion de nombreux patients des analyses en cas d'appariement, multiplicité des tests). Cependant, ces données apportent un éclairage complémentaire sur les données issues d'essais cliniques.<sup>20,48</sup> En effet, le suivi des études en vie réelle est plus long par rapport aux essais cliniques, ce qui permet de confirmer l'efficacité et la tolérance d'un médicament à long terme. En plus de confirmer le bénéfice clinique en pratique courante, les études en vie réelle apportent des informations sur les paramètres d'utilisation réelle tels que la population rejointe, les conditions de prescription, les coûts directs et indirects, l'observance et le taux de prescription hors AMM. Enfin, les études en vie réelle permettent de positionner les traitements disponibles entre eux.<sup>1,49</sup>

Des données en vie réelle exploitables, pertinentes et de bonne qualité sont nécessaires aux Autorités qui cherchent à confirmer les promesses des essais cliniques. Ces données d'efficacité, de tolérance et d'efficience provenant d'études en vie réelle sont par conséquent acceptées par les Autorités à condition qu'elles soient réalisées selon une méthodologie stricte et rigoureuse, au même titre que les essais cliniques.<sup>1,20</sup> Il est ainsi recommandé de suivre la méthodologie établie par la HAS dans un guide méthodologique relatif aux études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux publié en juillet 2021.<sup>49</sup>

En 2020, 21 médicaments ont fait l'objet de demandes d'études post-inscription et 7 ont été réévalués à la lumière des résultats des études post-inscription.<sup>17</sup>

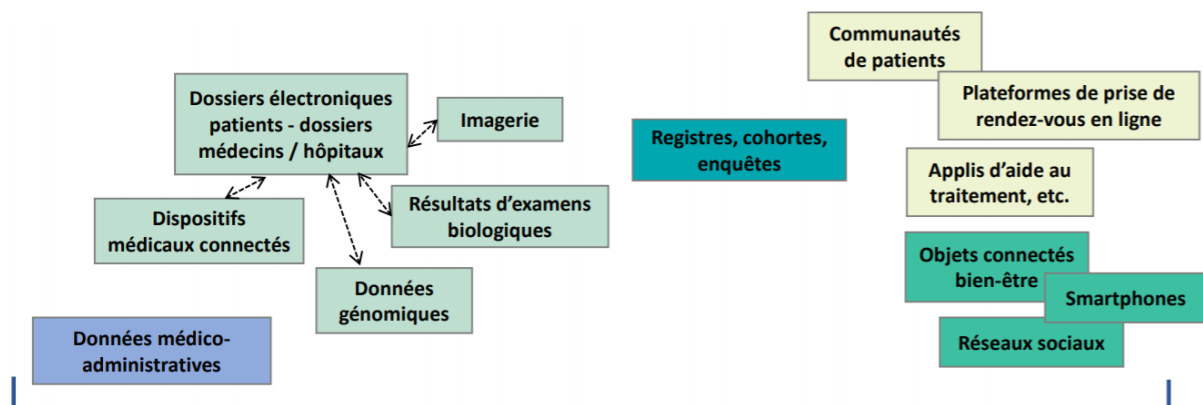


Le besoin de données en vie réelle a été renforcé par l'utilisation de ces données non seulement par les Autorités de santé mais également par les professionnels de santé et les établissements de soins. En effet, ces données permettent d'optimiser la prise en charge des patients en pratique réelle, d'améliorer les pratiques, les connaissances, la qualité et la pertinence de soins, d'autant plus que les résultats des essais cliniques peuvent devenir rapidement obsolètes et ainsi, entraîner des risques majeurs de perte de chance pour les patients.<sup>1</sup>

### 2.2.3. Types de données en vie réelle

Les données en vie réelle proviennent d'une multitude de sources variées tels que les registres, les ATU, les requêtes de bases de données publiques ou privées et les études post-inscription.<sup>20,47</sup> (Figure 4)

Figure 4 : Exemples de sources de données en vie réelle



Source : HAS

Les données de vie réelle sont le plus fréquemment issues d'essais cliniques pragmatiques, d'études observationnelles et de bases de données administratives.<sup>20,49</sup>

La HAS recommande de réaliser différents types d'études en vie réelle comparatives en fonction de l'objectif :

- décrire les conditions d'utilisation d'un produit de santé : études transversales (rétrospectives et prospectives) avec ou sans suivi du patient,
- mesurer l'impact d'un produit de santé sur la morbidité et la mortalité des patients dans des conditions réelles d'utilisation : essais pragmatiques, études épidémiologiques observationnelles, modélisation,
- mesurer l'impact d'un produit de santé sur la qualité de vie des patients : études observationnelles, modélisation.<sup>49</sup>

Pour répondre à une demande des autorités, il est possible de combiner les sources de données, les bases de données et le recueil *ad-hoc*.<sup>49</sup>

### 2.2.3.1. Les études observationnelles

Les études observationnelles correspondent à un recueil prospectif ou rétrospectif de données sur une longue période afin de mesurer l'efficacité et la tolérance d'un médicament.<sup>50</sup>

Les études observationnelles sont généralement des études de cohorte mais peuvent aussi être des études de phase IV, des études cas-témoins et des études transversales.<sup>49</sup>

#### Etude de cohorte :

L'étude de cohorte permet de mesurer la fréquence de survenue d'événements de santé dans le temps au sein d'une population définie. Dans l'étude de cohorte, les patients sont sélectionnés en fonction de leur exposition à un facteur de risque. Il existe des études de cohorte prospective (le plus souvent), rétrospective et ambispective.<sup>51,52</sup>

Les études de cohorte permettent :

- le recueil des données selon une chronologie respectée qui permet d'évaluer le lien de causalité entre l'exposition au facteur de risque et la survenue de la maladie,
- l'analyse d'une ou plusieurs maladies,
- l'étude de facteurs de risque rares,
- le calcul de l'incidence et du risque relatif chez les personnes exposées et non exposées au cours du temps.<sup>51,52</sup>

Néanmoins, ces études nécessitent un nombre important de patients et ne sont pas adaptées pour les maladies rares. Elles comportent un risque de biais de sélection et de perdus de vue. Elles peuvent également être coûteuses et longues.<sup>51,52</sup>

Dans le cas de ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec, cf. Annexe 1), une étude de cohorte prospective a été réalisée à partir de la base de données du *Pediatric Neuromuscular Clinical Research network*, afin de collecter des données sur l'histoire naturelle de l'amyotrophie spinale 5q.<sup>53</sup> Ainsi, les études de cohorte peuvent également permettre de documenter l'histoire naturelle d'une pathologie.

#### Etude de phase IV :

Les études de phase IV sont des études observationnelles réalisées après la mise sur le marché d'un médicament dans l'indication de l'AMM.<sup>54</sup>

Elles permettent de :

- surveiller la tolérance dans une population large et étudier la tolérance chez certaines populations de patients spécifiques (présentant des comorbidités, enfants, personnes âgées et femmes enceintes),
- repérer d'éventuels événements indésirables non détectés durant les essais cliniques,
- déterminer l'efficacité d'un médicament utilisé en routine,

- évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques.<sup>55</sup>

Par exemple, RAVICTI® (phénylbutyrate de glycérol, cf. Annexe 1) a fait l'objet d'une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle demandée par l'EMA pour établir les caractéristiques démographiques des patients atteints de troubles du cycle de l'urée et traités par ce médicament ainsi que pour documenter la sécurité et les résultats cliniques à long terme.<sup>56</sup>

#### Etude cas-témoins :

Les études cas-témoins « reposent sur la constitution d'un groupe de sujets présentant la pathologie étudiée ou un tout autre état (les « cas ») et d'un groupe témoin de sujets indemnes de la maladie (les « témoins »), appariés sur un certain nombre de critères. » Elles ont pour objectif de comparer la fréquence d'exposition antérieure des patients dans les deux groupes.<sup>49</sup>

Ces études mesurent l'odds-ratio qui est une estimation du degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives dans le cas de maladies rares. Elles sont adaptées pour les maladies rares et les expositions fréquentes. Néanmoins, elles ne permettent pas d'estimer le risque relatif de la pathologie chez les patients exposés par rapport aux patients non exposés.<sup>49,51</sup>

Dans le cadre du plan de gestion des risques de VERKAZIA® (ciclosporine, cf. Annexe 1), une étude cas-témoin liée aux registres de cancers existants est prévue afin d'évaluer le risque de tumeurs malignes de la peau périoculaire et de néoplasie de la conjonctive ou de la cornée chez l'enfant atteint de kérato-conjonctivite vernale traité par VERKAZIA®.<sup>57</sup>

#### Etude transversales :

Les études transversales correspondent à un recueil de données sur la maladie et l'exposition à un instant donné sans suivi ultérieur des patients. Elles sont utiles pour décrire les caractéristiques des patients ou les conditions initiales de prescription.<sup>49,51</sup>

Elles ne permettent pas d'évaluer le lien de causalité entre l'exposition au facteur de risque et la survenue de la maladie.<sup>51</sup>

Autre exemple, en réponse à une demande de la CT, PROCORALAN® (ivabradine) a fait l'objet d'une étude observationnelle transversale ayant pour objectif de décrire les conditions réelles d'utilisation de PROCORALAN® dans l'insuffisance cardiaque chronique, sur la base de données recueillies au cours de consultations.<sup>58</sup>

Parmi les études observationnelles, on distingue également les enquêtes et les registres.

#### Enquêtes :

Les enquêtes sont des études observationnelles qui permettent de décrire l'état de santé des patients, d'analyser les déterminants de la santé et d'évaluer les interventions à des fins épidémiologiques.<sup>50</sup>



Par exemple, dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance de PROLIA® (déno-sumab), une enquête de pharmacovigilance a été menée par l'ANSM à partir des cas provenant du laboratoire, des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance, des données de la détection automatisée du signal et des données issues de la bibliographie.<sup>59</sup>

#### Registres :

Les registres permettent un recueil continu et exhaustif de données nominatives des patients traités pour une pathologie spécifique donnée à des fins épidémiologiques et de santé publique.<sup>50</sup>

Cependant, les registres ont longtemps été *ad-hoc* et initiés en parallèle par les différents laboratoires présents dans une pathologie, ce qui représentait une perte d'information globale et en particulier comparative. Actuellement, la mutualisation par pathologie des registres sponsorisés par les différents laboratoires est encouragée.<sup>1</sup> Par exemple, le registre national SMA France, mis en place par l'AP-HP et alimenté par l'ensemble des centres de référence de la filière FILNEMUS, regroupe les traitements actuellement indiqués dans l'amyotrophie spinale 5q et commercialisés : SPINRAZA® (nusinersen, cf. Annexe 1) de BIOGEN et ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec, cf. Annexe 1) de NOVARTIS.<sup>60,61</sup>

Toutefois, la collecte de données restent très fragmentées, d'autant plus que de nombreux registres et de cohortes sont créés.<sup>47</sup> En France, il existait 62 registres dont 12 registres de maladies rares en 2016 (Banque Nationale de Données Maladies Rares, RaDiCo, etc.).<sup>2,62,63</sup>

#### 2.2.3.2. Les essais pragmatiques

Les essais pragmatiques sont des essais randomisés comparatifs réalisés dans des conditions effectives voisines de la pratique clinique courante. Ils permettent d'évaluer et de comparer le bénéfice clinique réel des stratégies thérapeutiques utilisées afin de valider une prise en charge.<sup>49,50</sup>

Bien qu'ils soient souvent assimilés aux essais cliniques traditionnels, les essais pragmatiques comportent des spécificités méthodologiques qui les distinguent des essais cliniques conventionnels. En effet, les patients inclus dans un essai pragmatique s'apparentent aux patients qui seront traités en pratique courante. Ils ne sont donc pas sélectionnés sur des critères aussi stricts (facteurs de risque, comorbidités, sévérité de leur pathologie, etc.) que dans les essais cliniques classiques. De plus, les conditions de l'essai (bras comparateur, critères de jugement, schéma de l'étude, examens et suivi) sont proches des conditions réelles. Par conséquent, ces essais sont descriptifs (absence de méthode statistique) ou comparatifs et réalisés en ouvert. Contrairement aux essais cliniques traditionnels, les essais pragmatiques ne sont pas toujours adaptés pour mettre en évidence des effets cliniquement significatifs. A l'issue de l'essai pragmatique, les traitements sont classés en fonction des différents critères de jugement (en général, la mortalité ou la

morbidité).<sup>49,64,65</sup> A titre d'exemple, une étude pragmatique, randomisée, comparative a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lithium par rapport à la quétiapine, en association à des traitements adjuvants chez des patients atteints de trouble bipolaire.<sup>66</sup>

#### 2.2.3.3. Données issues des dossiers médicaux électroniques

Ces données proviennent d'une analyse des dossiers médicaux des patients en particulier de leur diagnostic et de leur traitement afin d'établir des recommandations en fonction de la gestion de la maladie.<sup>50</sup>

Les données issues des dossiers médicaux électroniques sont considérées comme de bonne qualité. Ces dossiers présentent l'avantage de collecter des données de suivi au cours du temps. Néanmoins, il faut disposer d'outils statistiques adaptés pour les analyser, assurer la confidentialité des données et la compatibilité des bases.<sup>44</sup> Certaines sociétés privées sont en mesure de collecter et d'exploiter ces données.

Dans le cas d'IMNOVID® (pomalidomide, cf. Annexe 1), une étude nationale observationnelle, rétrospective et non comparative a été réalisée à partir des dossiers médicaux des patients, afin de fournir au CEPS des données d'efficacité d'IMNOVID® en vie réelle dans le myélome multiple.<sup>67</sup>

#### 2.2.3.4. Données issues des bases de données administratives

Le but principal des bases de données administratives est le suivi du remboursement des médicaments. Elles sont secondairement utilisées pour la collecte d'informations concernant le remboursement du médicament et les interventions utilisées. Ainsi, le Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) et le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) comprennent des informations médicales dont les données de prise en charge des patients, les médicaments dispensés, les examens biologiques et les actes techniques réalisés.<sup>49</sup> Le SNIIRAM et le PMSI font partie du Système National des Données de Santé (SNDS). Ce système permet une vision complète du parcours de soins du patient, regroupe 67 millions de personnes et retrace 13 ans d'historique. Il comporte peu de biais de sélection ou de perdus de vue et son codage est homogène. Néanmoins, les données du SNDS sont limitées (absence de données cliniques ou paracliniques, d'antécédents, de facteurs de risque, de données sociales, etc.). Cet outil est suffisant pour un certain nombre d'analyses et constitue un socle pour réaliser des appariements avec des données plus spécifiques. Depuis 2016, une unification de la gouvernance et des règles d'accès a été mise en place, accompagnée d'une ouverture large sous certaines conditions.<sup>47</sup>

A partir de ces données démographiques et/ou économiques accessibles sur autorisation, des études rétrospectives et transversales peuvent être réalisées.<sup>50</sup> Par exemple, RYDAPT® (midostaurine, cf. Annexe 1), a fait l'objet d'une étude observationnelle, descriptive, longitudinale réalisée à partir des données du

SNIRAM, dans le but de décrire les caractéristiques des patients traités par RYDAPT® et d'estimer leur survie globale.<sup>68</sup>

Le portail Epidémiologie - France recense et décrit le contenu des bases de données de santé et les cohortes françaises (publiques et privées).<sup>69</sup> La France a également créé une banque nationale de données sur les maladies rares à partir des données des centres de référence.<sup>2</sup>

Par ailleurs, des analyses supplémentaires (coûts, utilisations de ressources médicales ou schémas de traitement) peuvent être réalisées en parallèle des essais cliniques. Elles constituent également une source de données en vie réelle non négligeable.<sup>70,71</sup>

#### 2.2.4. Evolution de la génération et de la finalité des données en vie réelle

Dans les évaluations des autorités, la place des données en vie réelle a évolué au cours du temps, avec notamment le basculement de la confirmation de la preuve dans la phase post-AMM. En effet, ces données sont aujourd'hui attendues par les autorités alors qu'avant, elles constituaient un complément « nice to have ».<sup>20</sup>

Ces études en vie réelle sont demandées par les autorités de santé (Direction Générale de la Santé, CEPS et HAS) après la mise sur le marché des médicaments. Elles permettent de suivre l'efficacité du produit en vie réelle et ainsi, si besoin, de réévaluer les médicaments sur la base de ce qui est constaté dans la pratique courante.<sup>20</sup> L'intérêt de ces études est renforcé par l'article R163-18 du Code de la Sécurité Sociale qui stipule que la CT peut « indiquer les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation ultérieure du SMR ou de l'ASMR.<sup>72</sup> »

Une autre évolution majeure porte sur l'acteur à l'origine de la génération de données en vie réelle. Pendant longtemps, seules les autorités sollicitaient des études en vie réelle, et plus particulièrement dans un objectif de contrôle. Les laboratoires sont depuis plusieurs années de plus en plus proactifs à ce sujet, dans un objectif de génération de données pour défendre leur produit lors de l'inscription ou de la réévaluation, en levant les incertitudes sur un certain nombre de critères, tels que :

- l'épidémiologie pour quantifier la population cible,
- la prise en charge actuelle pour mieux appréhender la stratégie thérapeutique et comment le nouveau produit va s'y inscrire,
- l'efficacité en vie réelle avec un effort réalisé pour collecter un maximum de données dans le cadre des PUT mis en place lors des ATU.<sup>1</sup>

Les données générées ont longtemps été réservées aux Autorités qui les utilisent à des fins d'évaluation, de surveillance, de veille sanitaire, de pharmacovigilance, de sécurité, de monitoring de la performance du système et de gain d'efficacité. Bien que cela reste généralement le cas, les données en vie ont connu un intérêt

croissant pour les patients (observance, information) et pour les professionnels de santé (optimisation des traitements, outils d'aide à la décision clinique, amélioration continue de la qualité des soins par le retour d'information sur les pratiques et l'échange de données avec les pairs).<sup>47</sup>

Il est établi qu'une étude en vie réelle pertinente est considérée dans la prise de décision au même titre qu'un essai clinique randomisé. En effet, dans le cadre des médicaments, les données en vie réelle « apportent généralement des informations cruciales pour recommander les modalités de bon usage des médicaments » et contribuent aux évaluations que ce soit en termes de niveau et périmètre de SMR, de niveau d'ASMR, d'ISP, de population cible, de place dans la stratégie thérapeutique et de recommandations de prescriptions. Ces données peuvent être un des éléments utilisés pour valoriser ou maintenir un SMR ou une ASMR. Elles sont actuellement présentes dans les avis CT que ce soit dans le besoin médical, les résultats d'efficacité ou de tolérance, les résultats ATU, la population cible et l'ISP. Elles sont également retrouvées dans des contributions de patients. Néanmoins, la CT précise qu'elles sont « 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 ». <sup>20</sup>

En termes d'impact, deux situations se distinguent : l'inscription et la réévaluation. Lors des évaluations initiales, les données en vie réelle ont toujours été utilisées pour :

- estimer des populations cibles,
- identifier des comparateurs et la stratégie thérapeutique,
- documenter des éléments d'environnement produits (identifier les besoins médicaux non satisfaits, évaluer la progression d'une maladie ou sa prise en charge, mesurer le fardeau de la maladie, obtenir des données d'épidémiologie),
- alimenter les hypothèses posées lors de l'évaluation économique.

Mais, dans le cas d'une inscription, elles ont un rôle limité dans l'appréciation de l'efficacité et de la tolérance. Leur portée dans ce champ va dépendre de la méthodologie des études en vie réelle. Par exemple, si l'étude en vie réelle est randomisée, elle aura un impact important alors que si l'étude n'est pas randomisée, son impact sera modeste.

Lors de réévaluation par les Autorités ou par le laboratoire, les données en vie réelle ont souvent été exploitées pour améliorer les connaissances sur l'efficacité et la tolérance d'un produit mais aussi pour déterminer les conditions d'usage en vie réelle, valider les hypothèses retenues lors de l'évaluation économique initiale et établir les éléments pris en compte dans les éventuels contrats de prix conditionnels. Par exemple, les inhibiteurs de la pompe à protons ont fait l'objet d'une réévaluation du SMR et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la HAS sur la base de diverses données dont des données d'utilisation. Ces données ont permis de conclure que cette classe était utilisée de façon excessive en France.<sup>73</sup>

Bien qu'utilisées, ces données ne sont réellement acceptées que pour l'épidémiologie, la population cible et la prise en charge (ressources consommées, coûts). Il est encore difficile de les utiliser pour obtenir des données comparatives d'efficacité, et de tolérance car les études sont souvent non comparatives avec des données immatures. Même si ces données montent dans la hiérarchie de la preuve, il persiste un défi en termes de qualité des données (recueil, standardisation) et de méthode d'analyse de ces données afin d'améliorer leur acceptabilité.

Au niveau des limites soulevées, les données en vie réelle restent encore difficiles d'accès (système en place complexe et insuffisant), de faible niveau de preuve (erreurs, remise en cause de la qualité du codage, peu de données médico-économiques), fragmentées et difficiles à apparier entre les différentes bases (méthodes de couplage non optimales et ponctuelles).<sup>47</sup>

En termes de perspective, il est attendu une amélioration de la collecte, de la méthode et de l'enrichissement de ces données notamment par la mise en place du Health Data Hub. Le rôle des données en vie réelle dans l'évaluation va se renforcer, à condition qu'elles soient fiables et de qualité. De plus, l'anticipation de la génération de données devrait s'améliorer au cours du temps.

### 2.3. Intérêt des données en vie réelle dans le cadre des maladies orphelines

La place des données en vie réelle se dessine au fur et à mesure pour les maladies communes mais dans le cas des maladies rares, elle reste à déterminer du fait des spécificités méthodologiques de ces pathologies.

En effet, des problématiques liées aux maladies rares compliquent l'évaluation des médicaments orphelins :

- des populations de malades réduites parfois pédiatriques, hétérogènes et géographiquement dispersées, limitant la réalisation d'études comparatives randomisées de puissance statistique et de quantité d'effet suffisantes,
- des données limitées et évolutives sur la connaissance, l'évolution de la maladie et l'épidémiologie,
- l'absence de critères de jugement préalablement validés liée au nombre limité de données, entraînant le développement de nouveaux critères d'évaluation plus adaptés mais non validés,
- un besoin médical non couvert ou très partiellement couvert avec souvent une absence d'alternative thérapeutique, responsable de faibles quantités d'effet et rendant difficile la réalisation d'essais comparatifs pour des raisons éthiques,
- des données limitées en termes d'intérêt de santé publique et d'impact sur les aidants.<sup>2</sup>

Néanmoins, la doctrine de la HAS ne tient pas compte de ces particularités qui pénalisent l'évaluation mais également la fixation du prix des médicaments orphelins. Bien que ces spécificités rendent la démonstration de leur efficacité et de leur



efficience complexe, voire impossible, les médicaments orphelins sont évalués selon la même méthodologie que les médicaments destinés à des maladies plus fréquentes.<sup>2,20</sup>

En contrepartie, la HAS a annoncé « la mise en place d'avis conditionnels, le suivi des médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales ainsi qu'une implication systématique des patients et usagers » dans son plan d'actions pour les médicaments innovants.<sup>2,14</sup>

Ainsi, le besoin de données en vie réelle est renforcé pour les médicaments orphelins par la difficulté de réaliser des études cliniques comparatives de haut niveau de preuve et la chronicité de ces pathologies nécessitant un traitement à vie. Par exemple, des données en vie réelle peuvent être utilisées comme bras de contrôle externe pour pallier l'absence de bras de traitement comparatif. Par ailleurs, il est encouragé de mettre en place des études de suivi en vie réelle des données collectées dès l'ATU ou le post ATU et de les utiliser dans l'évaluation des médicament orphelins.<sup>2,24</sup>

Comme les données en vie réelle sont analysées au vu de l'ensemble des données d'efficacité disponibles pour un médicament, nous nous sommes demandé si les données en vie réelle avaient un impact majeur dans le cas des médicaments orphelins et si oui, dans quelle mesure. C'est ce que nous allons développer dans la seconde partie de cette thèse.



### 3. ANALYSE DE L'IMPACT DES DONNEES EN VIE REELLE SUR L'EVALUATION DE LA CT

Pour répondre à l'objectif de ce travail, deux analyses ont été réalisées :

- La première a permis d'étudier l'impact global des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, tous types de demande confondus ;
- Une deuxième a été conduite à partir des médicaments orphelins ayant fait l'objet d'une réévaluation par la CT afin de connaître l'impact des données en vie réelle, dans ce contexte.

#### 3.1. Méthode

##### 3.1.1. Première analyse – Analyse de l'impact global des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, tous types de demande confondus

A partir du document recensant les AMM des médicaments pour lesquels l'EMA a rendu un avis positif<sup>10</sup>, nous avons sélectionné les médicaments ayant reçu un statut de « médicament orphelin ».

Nous avons ensuite dû définir une période d'analyse. Notre choix s'est porté sur la période suivante : 01/01/2018 - 25/02/2021. L'année 2018 pour le début d'analyse s'explique par la publication du rapport d'activité CT 2018 stipulant explicitement la demande de données en conditions usuelles d'utilisation<sup>74</sup> et la publication de la LFSS 2019 permettant de conditionner le remboursement des médicaments aux données en vie réelle.<sup>75</sup>

Puis, nous avons recherché pour l'ensemble des spécialités sélectionnées (n = 96) les avis de la Commission de la Transparence correspondants sur le site de la HAS. Sur les 96 spécialités sélectionnées, 9 médicaments n'avaient pas d'avis CT disponible.

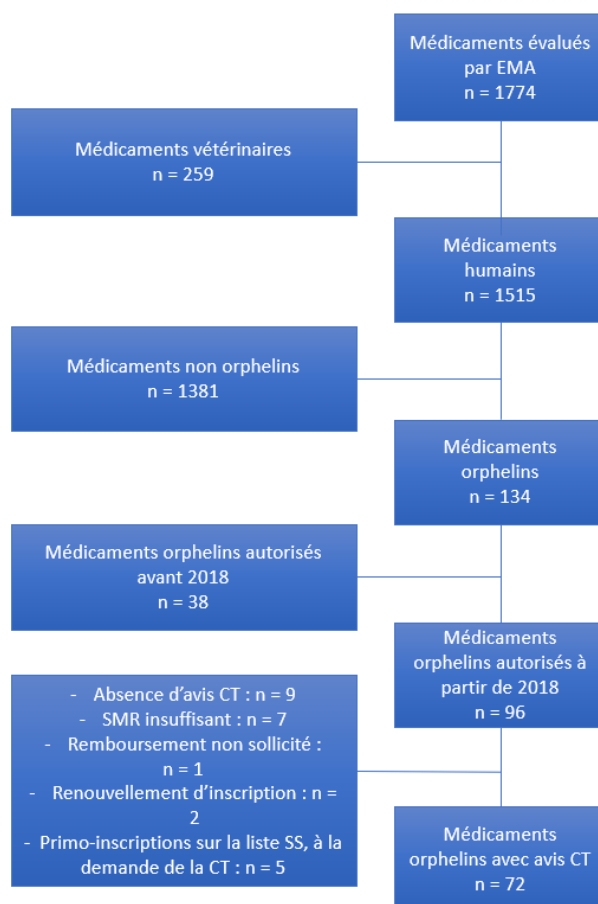
Parmi les 87 avis sélectionnés, 7 médicaments ayant un SMR insuffisant et 1 médicament pour lequel le remboursement n'a pas été sollicité ont été exclus car ils ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

De plus, 2 médicaments ayant fait l'objet de renouvellement d'inscription n'ont pas été pris en compte dans l'analyse étant donné que ces demandes n'existent plus.

Enfin, 5 médicaments ont également été exclus de l'analyse car il s'agissait de primo-inscriptions sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, à la demande de la CT, suite à une primo-inscription préalable uniquement sur la liste des Collectivités.

Dans cette première analyse, 72 avis CT ont été analysés. (Figure 5 et Annexe 1)

Figure 5 : Flow chart des avis CT sélectionnés et analysés - Première analyse



Ensuite, nous avons extrait les données administratives afin de déterminer les spécificités réglementaires dans le cas de médicaments orphelins :

- nom de spécialité,
- dénomination commune internationale,
- consultation EunetHTA (oui/non),
- rencontre précoce CT (oui/non),
- AMM,
- laboratoire exploitant,
- indication AMM,
- date AMM,
- procédure et type d'AMM (centralisée – classique, accélérée, sous circonstances exceptionnelles, conditionnelle),
- accès précoce (ATUc, ATUn, RTU, etc.),
- demande d'inscription,
- motif de la demande (primo-inscription, extension d'indication, réévaluation à la demande du laboratoire, réévaluation à la demande des Autorités),
- liste concernée (liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, et/ou liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics),
- date de l'avis,

- date de publication au Journal Officiel des arrêtés d'inscription,
- type de financement à l'hôpital (liste en sus, intra-GHS, rétrocession),
- recommandations de restriction de prescription (oui - centres de référence et de compétence, oui - type de prescripteurs, oui - les deux, non).

Nous avons également collecté les données en lien avec le contexte thérapeutique afin d'appréhender la pathologie concernée et sa gravité :

- type de thérapie (thérapie cellulaire, thérapie génique, CAR-T, thérapie de substitution, autre),
- voie d'administration (intraveineux, sous-cutané, intra-oculaire, intrathécale, orale, intramusculaire, etc.),
- monothérapie/association,
- aire thérapeutique,
- besoin médical (couvert, partiellement couvert, etc.),
- comparateurs cliniquement pertinents retenus par la CT (oui/non).

Puis, nous avons recueilli les conclusions sur les principaux critères d'évaluation par la CT pour établir des tendances dans le cas de médicaments orphelins :

- impact sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie (oui – attendu, oui – démontré, non),
- ISP (oui/non),
- SMR revendiqué (important, modéré, faible),
- ASMR revendiquée (I, II, III, IV, V),
- SMR obtenu (important, modéré, faible, insuffisant),
- SMR conditionnel explicite (oui/non),
- restriction de l'indication du remboursement *versus* l'indication de l'AMM (oui/non),
- ASMR obtenue (I, II, III, IV, V),
- ASMR *versus* [X] (dans la stratégie thérapeutique, *versus* comparateurs),
- libellé ASMR,
- population cible,

Enfin, nous avons analysé les données disponibles, leur méthodologie et leur impact dans l'évaluation, en particulier pour les données en vie réelle :

- Données de qualité de vie : contribution d'associations de patients (oui/non), qualité de vie (oui/non), impact des données de qualité de vie (oui/non),
- Données cliniques : phase maximale prise en compte (phase I, II, III ou IV), design de l'étude pivot (en double-aveugle, en ouvert), caractère comparatif de l'étude pivot (non comparative, comparative *versus* placebo, comparative *versus* comparateur actif),
- Comparaisons indirectes : comparaison indirecte présentée (oui/non), méthodologie de la comparaison indirecte (comparaison naïve, méta-analyse, méta-analyse en réseau, méthode de Bucher, *indirect treatment comparison*, *matching-adjusted indirect comparison*, score de propension, modèle à effet fixe, non),
- Données en vie réelle fournies : données en vraie vie fournies (oui/non), types de données en vie réelle associées aux types de sources fournies (registre,

ATU, etc.), sources de données en vie réelle fournies (registre, recueil, base de données, dossiers médicaux des patients etc.), impact des données en vie réelle fournies (population cible, efficacité, tolérance, qualité de vie, etc.), partie prenant à l'initiative de la génération de données fournies (laboratoire, CEPS, CT, ANSM, EMA),

- Données en vraie vie générées et/ou demandées : demande de génération de données (oui – nouvelles données, oui – étude en cours, oui – les deux, non), types de données en vie réelle associées aux types de sources générées et/ou demandées (registre, étude observationnelle, ATU, post-ATU, SNIIRAM, PMSI, SNDS, recueil, dossiers médicaux des patients, etc.), sources de données en vie réelle générées et/ou demandées (registre, recueil, base de données, dossiers médicaux des patients etc.), impact des données en vie réelle générées et/ou demandées (AMM, population cible, efficacité, tolérance, etc.), partie prenant à l'initiative de la génération de données générées et/ou demandées (laboratoire, CEPS, CT, ANSM, EMA),
- Demande de réévaluation par la CT (oui – échéance, oui - échéance non précisée, non).

Nous avons également complété ce recueil de données avec les transcriptions de la CT. Dans les transcriptions, nous avons collecté le niveau de SMR revendiqué, le niveau d'ASMR revendiqué et le type de données en vie réelle de façon plus précise que dans les avis CT.

### 3.1.2. Deuxième analyse – Analyse de l'impact des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, lors de réévaluations du SMR et de l'ASMR

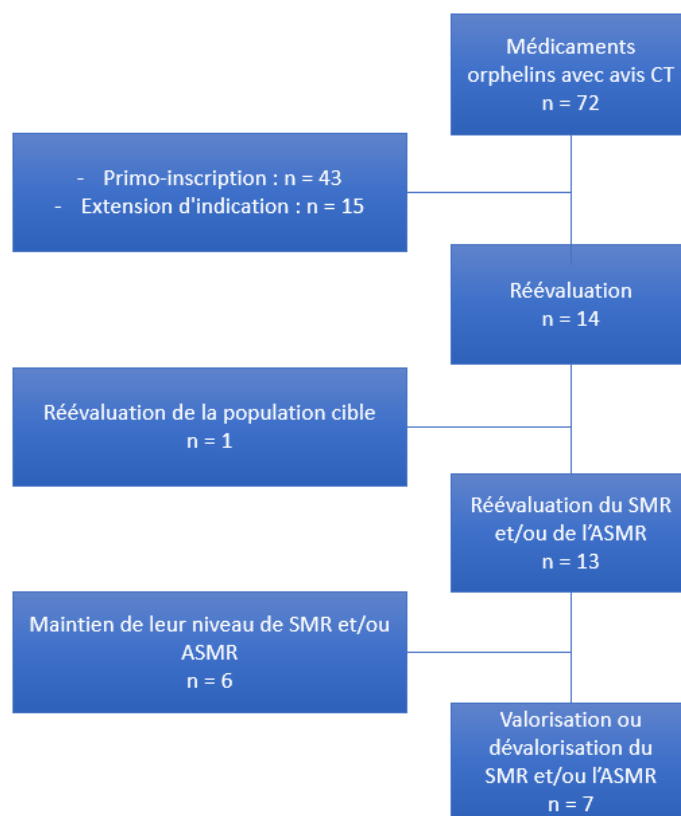
A partir des médicaments orphelins identifiés dans l'analyse précédente ayant fait l'objet d'une réévaluation par la CT, une deuxième analyse a été conduite afin de connaître l'impact des données en vie réelle dans ce contexte.

Parmi les 72 avis de la première étude, seuls 14 médicaments orphelins ayant eu un SMR suffisant ont été réévalués par la CT depuis 2018, dont 1 en termes de population cible (ICLUSIG®) et 13 en termes de SMR et d'ASMR.

Parmi ces derniers, 6 médicaments (RYDAPT®, BLINCYTO®, ADEMPAS®, DELTYBA®, NINLARO®, OCALIVA®) ont eu un maintien de leur niveau de SMR et d'ASMR. Ces médicaments ont été exclus de l'analyse étant donné que l'objectif était de déterminer dans quelle mesure les données en vie réelle pouvaient impacter positivement ou négativement le niveau de SMR et/ou d'ASMR des médicaments orphelins lors de la réévaluation par la CT.

Dans cette deuxième analyse, 7 avis CT ont été analysés. (Figure 6 et Annexe 1)

Figure 6 : Flow chart des avis CT sélectionnés et analysés - Deuxième analyse



## 3.2. Résultats

Au total, les 72 avis retenus correspondent à 54 médicaments. Sur ces 72 avis, 48 médicaments avaient un SMR important (63 avis), 4 un SMR modéré (5 avis) et 4 un SMR faible (5 avis). Parmi ces médicaments, 3 médicaments avaient une ASMR II (3 avis), 16 une ASMR III (17 avis), 29 une ASMR IV (32 avis) et 21 une ASMR V (25 avis).

Ainsi, aucun médicament orphelin n'a obtenu un SMR conditionnel explicite.

### 3.2.1. Première analyse – Analyse de l'impact global des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, tous types de demande confondus

#### 3.2.1.1. Types de demande

La Figure 7 présente la répartition des 72 avis CT sélectionnés en fonction du type de demande.

Figure 7 : Analyse des types de demande des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



Parmi les 72 avis analysés, la primo-inscription était le principal motif (60%), suivi de l'extension d'indication (21%). Au total, 19% des avis correspondaient à une réévaluation dont 11% à la demande du laboratoire et 8% à la demande des Autorités.

**Ainsi, l'analyse globale sera principalement influencée par les données des avis de primo-inscription/extension d'indication (81%) et dans une moindre mesure par les avis de réévaluation (19%).**

#### 3.2.1.2. Demande de remboursement sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

La répartition des avis CT des médicaments orphelins en fonction du type de liste concernée par la demande de remboursement est décrite dans le Tableau II.

Tableau II : Analyse des types de liste concernée par la demande de remboursement pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Type de liste concernée par la demande de remboursement, n (%)	
Liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics	44 (61%)
Listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics	28 (39%)
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>

La majorité des demandes de remboursement portaient sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (61%). Environ 39% des demandes portaient sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.



**Les médicaments orphelins font principalement l'objet d'une inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, ce qui signifie qu'il s'agit essentiellement de produits réservés à l'usage hospitalier.**

### 3.2.1.3. Aires thérapeutiques

Comme le montre le Tableau III, la majorité des médicaments orphelins était indiqué dans la classe « sang et organes hématopoïétiques » (51%). Ensuite, ils étaient principalement indiqués dans la classe voies digestives et métabolisme (18%), dans la classe système nerveux (7%) et dans la classes des anti-infectieux généraux à usage systémique (6%). Le système cardiovasculaire représentait 4% des indications des médicaments orphelins.

Les autres aires thérapeutiques correspondaient à  $\leq 3\%$  des indications des médicaments orphelins (système respiratoire : 3%, organes sensoriels : 3%, antinéoplasiques et immunomodulateurs : 3%, hormones systémiques (hormones sexuelles exclues) : 3%, muscle et squelette : 2%).

*Tableau III : Analyse des aires thérapeutiques des médicaments orphelins ayant un avis CT entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021*

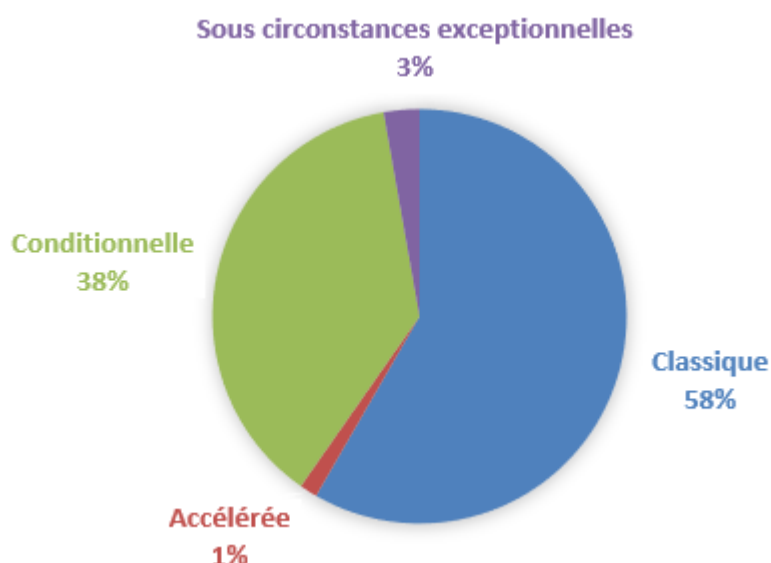
Aire thérapeutique, n (%)	
Sang et organes hématopoïétiques	37 (51%)
Voies digestives et métabolisme	13 (18%)
Système nerveux	5 (7%)
Anti-infectieux généraux à usage systémique	4 (6%)
Système cardiovasculaire	3 (4%)
Système respiratoire	2 (3%)
Organes sensoriels	2 (3%)
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	2 (3%)
Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	2 (3%)
Muscle et squelette	2 (2%)
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>

**Ainsi, les médicaments orphelins sur la période considérée sont majoritairement indiqués en hématologie.**

### 3.2.1.4. Types d'AMM

La Figure 8 décrit répartition des 72 avis CT en fonction du type d'AMM octroyée par l'EMA selon une procédure centralisée.

Figure 8 : Analyse des types d'AMM des médicaments orphelins ayant un avis CT entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



La majorité des médicaments orphelins ont reçu une AMM classique (58%). Environ 38% des médicaments orphelins ont eu une AMM conditionnelle, c'est-à-dire une AMM accordée lorsque le nouveau médicament concerné répond à un besoin médical non couvert et lorsque les données accumulées sur le nouveau médicament permettent d'envisager un rapport bénéfice favorable mais que des données complémentaires sont nécessaires pour le confirmer.<sup>76</sup> Seuls 3% des médicaments orphelins avaient une AMM sous circonstances exceptionnelles, c'est-à-dire une AMM octroyée de façon exceptionnelle, réévaluable chaque année lorsque le dossier d'évaluation du médicament n'est pas complet. Seul 1% des médicaments orphelins avait une AMM dont la procédure d'évaluation est accélérée (150 jours au lieu de 210 jours) lorsqu'un médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique.

**La majorité des médicaments orphelins font l'objet d'une procédure d'AMM classique, même si la proportion d'AMM conditionnelle est importante, témoignant du besoin médical dans les maladies rares visées.**

#### 3.2.1.5. Consultation de l'EunetHTA

Parmi les 72 avis sélectionnés, seuls 4 médicaments orphelins ont fait l'objet d'une consultation de l'EunetHTA, réseau européen d'agences HTA permettant une évaluation commune des technologies innovantes de la santé.<sup>77</sup> L'ensemble de ces médicaments a obtenu une AMM classique. (Tableau IV)

Tableau IV : Analyse des consultations de l'EunetHTA des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

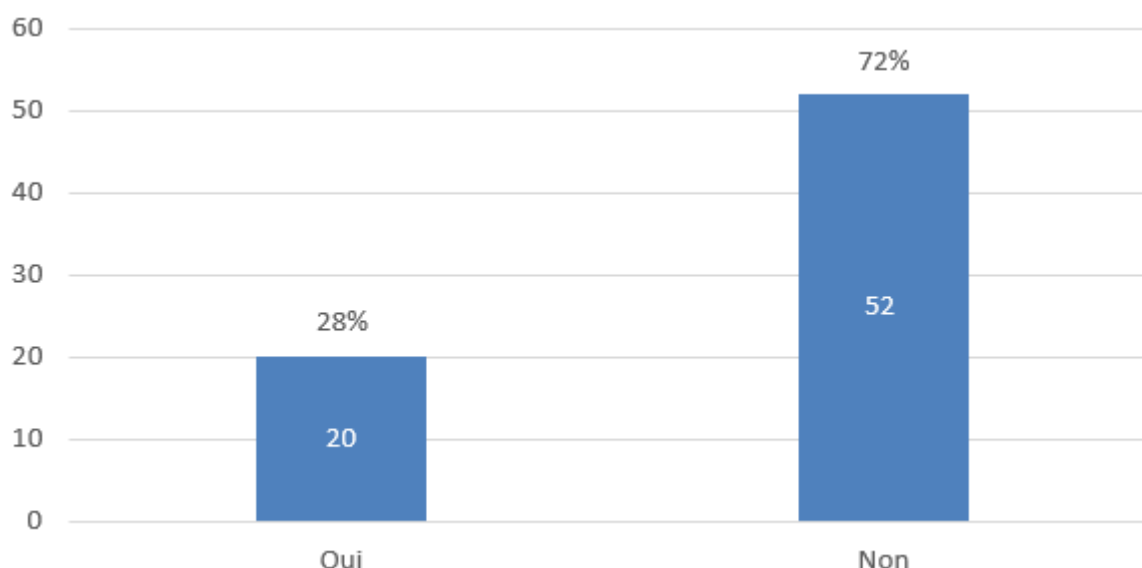
Consultations de l'EunetHTA, n (%)	
Non	68 (94%)
Oui	4 (6%)
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>

**Les médicaments orphelins ne font majoritairement pas l'objet de consultations EunethTA.**

#### 3.2.1.6. Restriction de l'indication du remboursement *versus* l'indication de l'AMM

La Figure 9 présente la répartition des avis CT des médicaments orphelins en fonction de la restriction de l'indication du remboursement *versus* l'indication de l'AMM.

Figure 9 : Analyse de la restriction du remboursement des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



Sur les 72 avis considérés, 20 médicaments orphelins (28%) ont fait l'objet d'une restriction d'indication pour le remboursement alors que la majorité des médicaments orphelins (72%) ont été remboursables dans le périmètre de l'indication de l'AMM.

L'ensemble des médicaments ayant fait l'objet d'une restriction d'indication pour le remboursement a obtenu un SMR important.

**Ainsi, la majorité des médicaments orphelins ne fait pas l'objet de restrictions d'indication pour le remboursement.**

#### 3.2.1.7. Accès précoce

La répartition des avis CT des médicaments orphelins en fonction de la mise à disposition du médicament aux patients via un accès précoce (ATU) est décrite dans le Tableau V.

Tableau V : Analyse de l'accès précoce des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Accès précoce, n (%)	
<b>Oui</b>	<b>39 (54%)</b>
ATU suivie d'ATUc	22 (30%)
ATU de cohorte (ATUc)	10 (14%)
ATU nominative (ATUn)	7 (10%)
<b>Non</b>	<b>33 (46%)</b>
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>

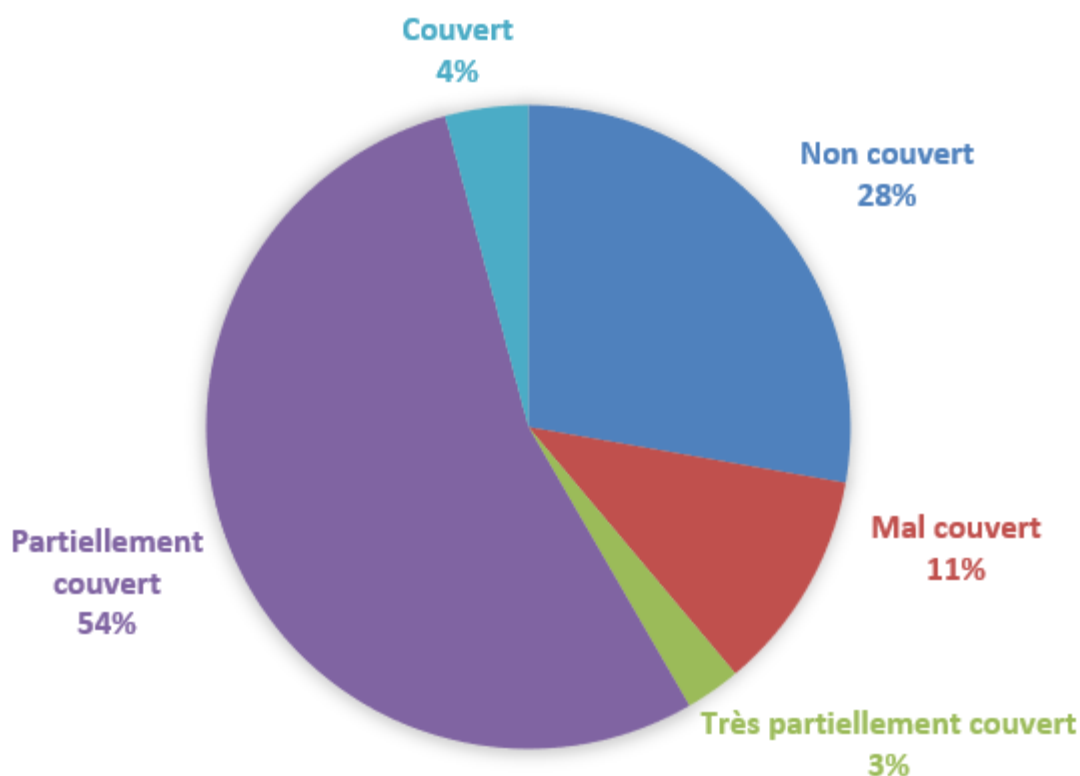
Dans 54% des cas, les médicaments orphelins ont fait l'objet d'accès précoce en France. Parmi ces médicaments, 30% des médicaments ont fait l'objet d'une ATU nominative suivie d'une ATU de cohorte, 14% ont fait l'objet d'une ATU de cohorte et 10% ont fait l'objet d'une ATU nominative.

**Les médicaments orphelins font majoritairement l'objet d'accès précoce en France et le plus souvent assez largement comme en témoigne le recours à l'ATU de cohorte plutôt que nominative.**

#### 3.2.1.8. Besoin médical

Comme le montre la Figure 10, le besoin était partiellement couvert, très partiellement couvert ou mal couvert dans 68% des cas, suivi de non couvert dans 28% des cas. Il a été considéré comme couvert dans seulement 4% des cas.

Figure 10 : Analyse du besoin médical pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



**Cette analyse confirme que le besoin médical est principalement partiellement couvert ou non couvert dans le cas de maladies rares.**

#### 3.2.1.9. Qualité de vie et impact des données de qualité de vie

La majorité des avis (60%, n = 43) comportaient des données de qualité de vie. (Tableau VI)

Tableau VI : Analyse de la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Qualité de vie, n (%)	
Oui	43 (60%)
Non	29 (40%)
<b>Total</b>	<b>72 (100%)</b>

Une analyse en sous-groupe sur les avis CT disposant de données de qualité de vie a été effectuée en fonction de l'impact de ces données sur les conclusions de la CT. (Tableau VII)

Parmi les 43 avis ayant présenté des données de qualité de vie, ces données ont impacté le niveau de SMR ou d'ASMR dans 9% des cas.

Tableau VII : Analyse de l'impact de la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Impact de la qualité de vie, n (%)	
Non	39 (91%)
Oui	4 (9%)
<b>Total</b>	<b>43 (100%)</b>

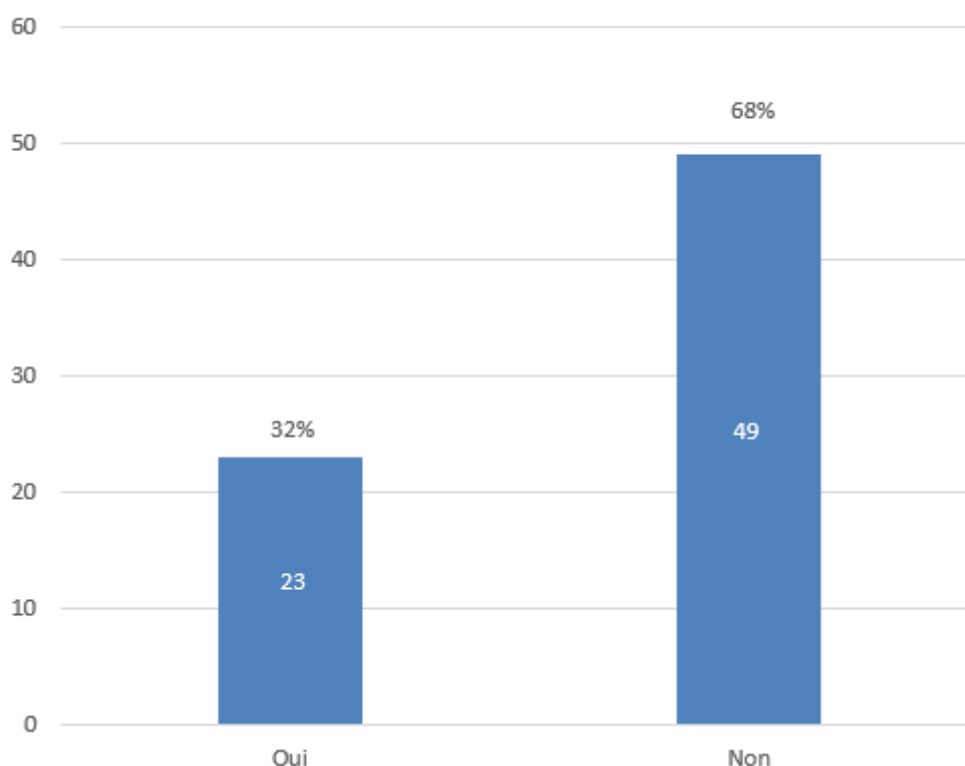
**Ainsi, les demandes déposées à la Commission pour des médicaments orphelins présentent majoritairement des données de qualité de vie. Elles ont directement impacté les conclusions de la CT en termes de SMR et d'ASMR.**

#### 3.2.1.10. Contribution d'association de patients

La Figure 11 présente la répartition des 72 avis CT en fonction de la sollicitation de contributions d'association de patients. Des contributions d'associations de patients ont été fournies dans 32% des cas.

**La majorité des médicaments orphelins ne fait pas l'objet de contributions d'associations de patients.**

Figure 11 : Analyse de la sollicitation de contributions d'association de patients pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021





### 3.2.1.11. Impact sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie

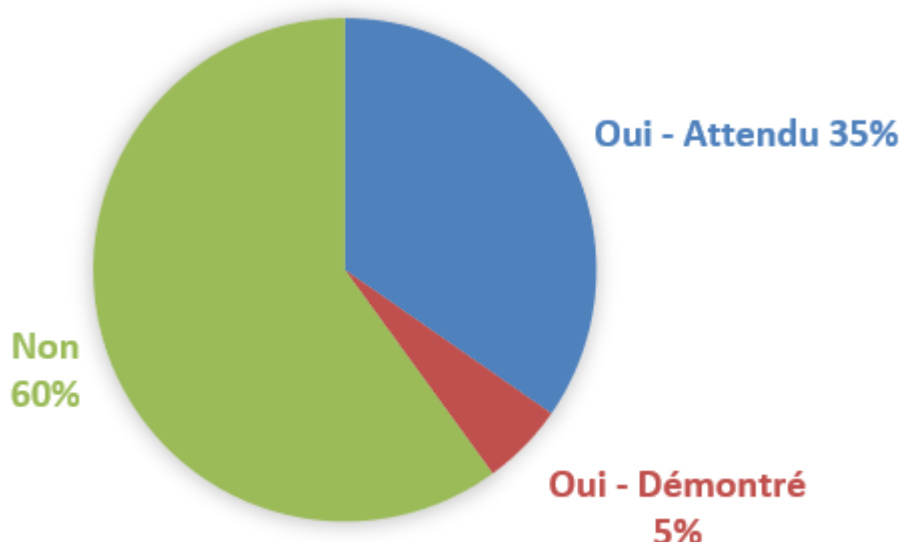
La Figure 12 décrit la répartition des 72 avis CT en fonction de l'impact sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie. La majorité des avis mettait en évidence une absence d'impact sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie (60%). Un impact était attendu dans 35% des cas ( $n = 26$ ) alors qu'il a été démontré dans seulement 5% des cas ( $n = 4$ ).

A noter que trois médicaments avaient un impact attendu et un impact démontré :

- un médicament avait un impact attendu sur l'organisation des soins et démontré sur la qualité de vie,
- un autre avait un impact attendu sur le parcours de soins et de vie et démontré sur la qualité de vie,
- un dernier avait un impact attendu sur l'organisation des soins et démontré sur la qualité de vie.

**Les médicaments orphelins n'avaient généralement pas de données en termes d'impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie.**

Figure 12 : Analyse de l'impact sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

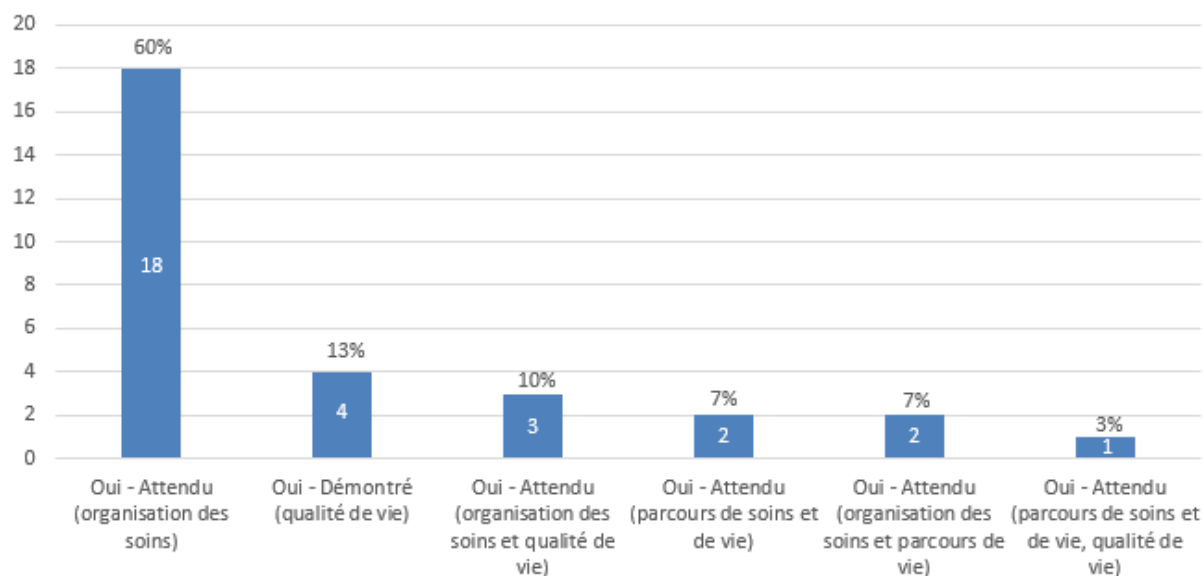


Une analyse en sous-groupe sur les avis CT ayant un impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie a été réalisée en fonction du type d'impact attendu et/ou démontré. (Figure 13)

Sur les 30 avis ayant un impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie, un impact était principalement attendu sur l'organisation des soins (60%). Un impact a été démontré sur la qualité de vie dans

13% des cas. Ensuite, il était attendu sur l'organisation de soins et la qualité de vie (10%), sur le parcours de soins et de vie (7%), sur l'organisation des soins et le parcours de vie (7%), sur la qualité de vie et le parcours de soins et de vie (3%).

*Figure 13 : Analyse du type d'impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021*



**Lorsque les médicaments orphelins avaient un impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie, il était principalement attendu sur l'organisation des soins et démontré sur la qualité de vie.**

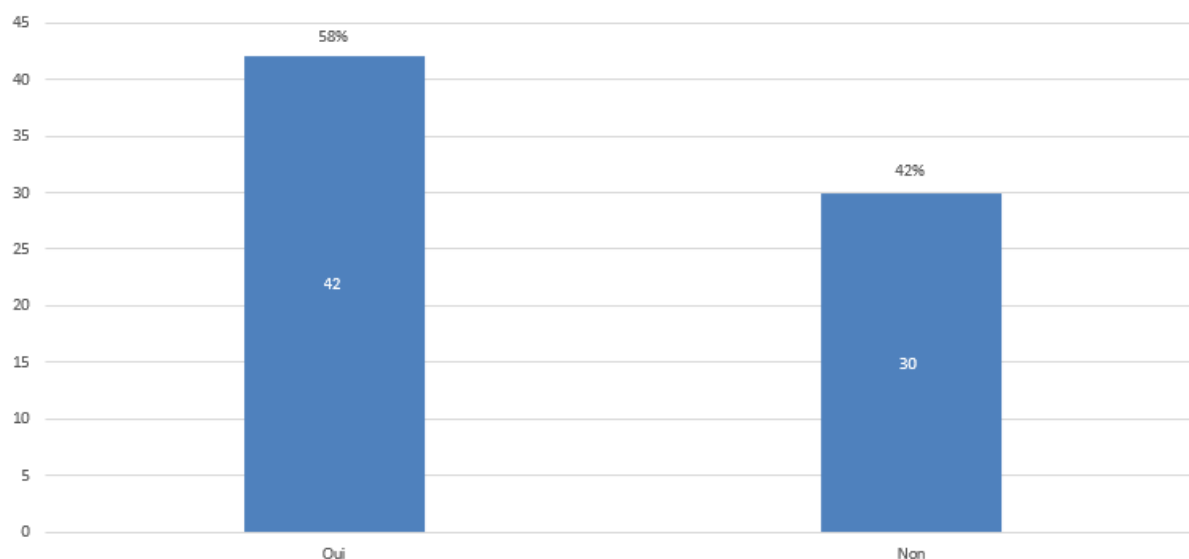
#### 3.2.1.12. Données en vie réelle fournies

##### 3.2.1.12.1. Présence de données en vie réelle

D'après la Figure 14, des données en vie réelle ont été fournies dans 58% des cas.

**Les demandes relatives aux médicaments orphelins présentent majoritairement des données en vie réelle.**

Figure 14 : Analyse de la présence de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



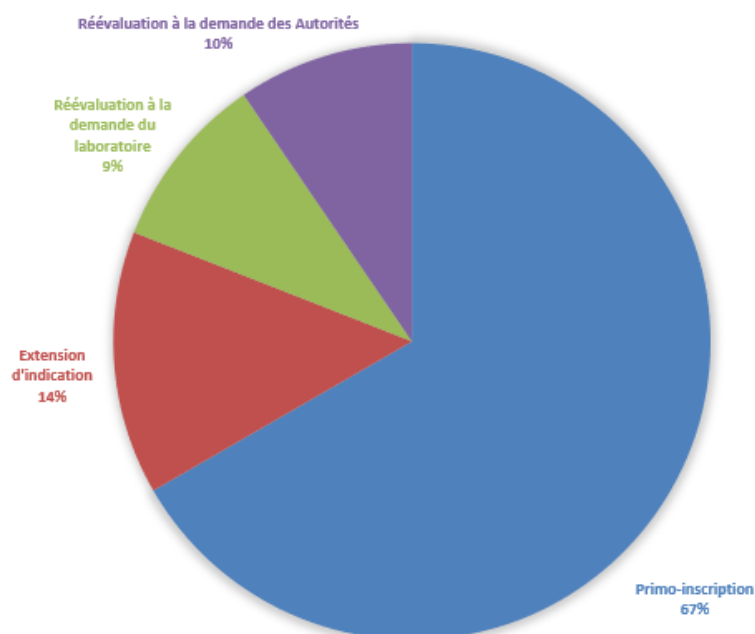
Sur les 72 avis analysés, 30 avis ne comportaient pas de données en vie réelle fournies. Ils ne feront donc pas partie de la suite des analyses sur les données en vie réelle fournies.

Des analyses en sous-groupe sur les avis CT comportant des données en vie réelle ( $n = 42$ ) ont été menées en fonction du type de demande, du type d'AMM et des données cliniques fournies.

- **Types de demandes**

La répartition des avis CT des médicaments orphelins comportant des données en vie réelle en fonction du type de demande est décrite dans la Figure 15.

Figure 15 : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du type de demande



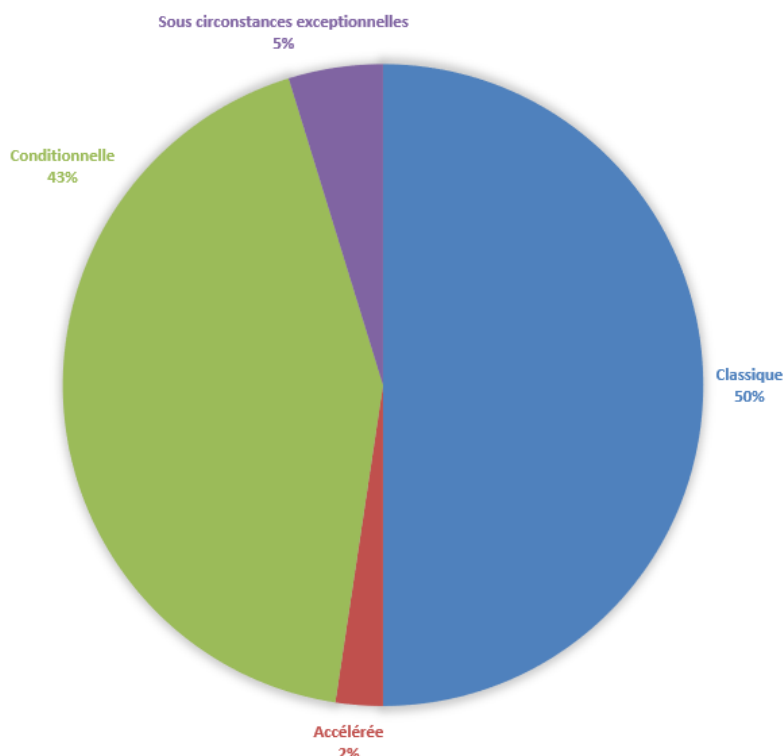
Les données en vie réelle étaient majoritairement présentes à la primo-inscription (67%). Des données en vie réelle étaient déposées également dans les extensions d'indication (14%), les réévaluations à la demande des Autorités (10%) et les réévaluations à la demande du laboratoire (9%).

**Pour les médicaments orphelins, des données en vie réelle sont générées dès l'inscription (primo-inscription ou extension d'indication), c'est-à-dire avant la commercialisation du médicament avec un statut remboursable.**

- **Types d'AMM**

La Figure 16 présente la répartition des 42 avis CT des médicaments orphelins comportant des données en vie réelle en fonction du type d'AMM.

Figure 16 : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du type d'AMM



Les médicaments orphelins concernés avaient principalement fait l'objet d'AMM classique (50%) et conditionnelle (43%). Certains médicaments orphelins ayant fournis des données en vie réelle avaient reçu des AMM sous circonstances exceptionnelles (5%) et un avait obtenu une AMM accélérée (2%).

**Des données en vie réelle sont générées très fréquemment pour les médicaments orphelins bénéficiant d'une AMM conditionnelle.**

- **Types d'études cliniques**

Comme le montre le Tableau VIII, la plupart des médicaments orphelins concernés avait fait l'objet d'études de phase III (62%) avec 33% des études en double aveugle et comparatives *versus* placebo et 17% des études en ouvert et comparatives *versus* comparateur actif. Des études de phase II ont également été fournies dans 29% des cas avec 24% des études en ouvert et non comparatives.

A noter que pour les 30 avis ne comportant pas de données en vie réelle fournies, la proportion d'études de phase II était plus faible (3%). Par ailleurs, des études de phase III ont été déposées dans 83% des cas avec 47% des études en ouvert et comparatives *versus* comparateur actif et 30% des études en double aveugle et comparatives *versus* placebo.

**Ainsi, des données en vie réelle sont fournies dans la demande que ce soit dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de**

phase maximale II et même de phase III, y compris en cas d'essai comparatif. Néanmoins, des données en vie réelle ont été plus fréquemment fournies dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II.

Tableau VIII : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction de la phase maximale et du design des données cliniques

Données en vie réelle fournies en fonction de la phase maximale* et du design des données cliniques, n (%)	
<b>Etude de phase III</b>	<b>26 (62%)</b>
Etude de phase III en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo	14 (33%)
Etude de phase III en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif	7 (17%)
Etude de phase III en ouvert et comparative <i>versus</i> placebo	2 (5%)
Etude de phase III en double aveugle et non comparative	1 (3%)
Etude de phase III en double aveugle et comparative <i>versus</i> comparateur actif	1 (2%)
Etude de phase III en ouvert et non comparative	1 (2%)
<b>Etude de phase II</b>	<b>12 (29%)</b>
Etude de phase II en ouvert et non comparative	10 (24%)
Etude de phase II en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif	1 (3%)
Etude de phase II en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo	1 (2%)
<b>Etude de phase I/II</b>	<b>2 (5%)</b>
Etude de phase I/II en ouvert et non comparative	2 (5%)
<b>Etude de phase II/III</b>	<b>1 (2%)</b>
Etude de phase II/III en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo	1 (2%)
<b>Aucune étude fournie</b>	<b>1 (2%)</b>
<b>Total</b>	<b>42 (100%)</b>

\*seule la phase du plus haut niveau de preuve a été prise en compte.

### 3.2.1.12.2. Types de données en vie réelle fournies et sources associées

Ensuite, les types de données en vie réelle fournies ont été analysés. Au total, 59 études en vie réelle ont été fournies dans les 42 avis CT concernés. (Tableau IX)

Tableau IX : Analyse du type de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Type de données en vie réelle fournies, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>40 (68%)</b>
ATU Early Access Program Expanded Access Program Expand new drug markets Etude de type early access	38 (64%)
Etude non comparative en ouvert	2 (4%)
<b>Post – AMM</b>	<b>19 (32%)</b>
Etudes observationnelles (étude de cohorte, registre, étude post-inscription)	14 (24%)
Etude Permanente sur la Prescription Médicale Données d'utilisation	4 (6%)
Observations de pharmacovigilance	1 (2%)



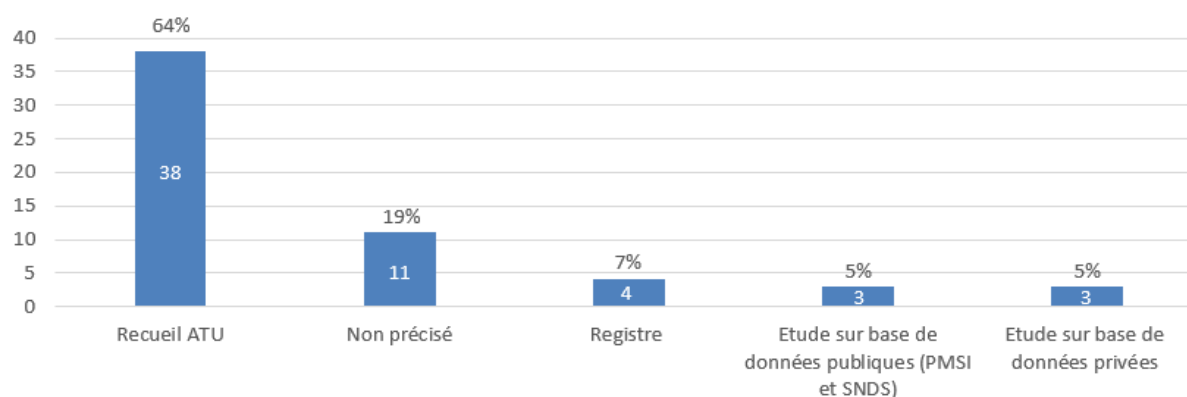
<b>Total</b>	<b>59 (100%)</b>
--------------	------------------

Les données en vie réelle étaient plus fréquemment fournies avant AMM (68%) avec 64% des données provenant d'ATU. Au total, 32% des données en vie réelle étaient générées post-AMM avec majoritairement des études observationnelles (24%) dans le cas de médicaments orphelins.

**Les données en vie réelle fournies sont majoritairement des données provenant d'ATU, en cohérence avec la grande proportion de médicaments orphelins en bénéficiant.**

Les sources de ces données en vie réelle ont été déterminées dans la Figure 17.

*Figure 17 : Analyse du type de sources de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021*



Le recueil de données type ATU était le type de source la fréquemment utilisée (64%).

**Les données en vie réelle fournies sont majoritairement issues du protocole d'utilisation thérapeutique accompagnant la mise en place de l'ATU, en cohérence avec la plus grande proportion de données provenant d'ATU dans l'analyse.**

Afin de déterminer si les données en vie réelle étaient fournies pour compenser une étude de méthodologie peu robuste, deux analyses en sous-groupes ont été menées.

- **Types de données en vie réelle fournis en fonction du design des études**

Ces analyses portent sur les types de données en vie réelle fournis en fonction du design des études de phase maximale II (Tableau X) et III (Tableau XI).

Tableau X : Analyse des types de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase II

Type de données en vie réelle fournies en fonction du design des études de phase II, n (%)	
<b>Etude de phase II en ouvert et non comparative</b>	<b>21 (92%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>11 (48%)</b>
ATU	10 (44%)
Early Access Program	1 (4%)
Etude de type early access	1 (4%)
<b>Post – AMM</b>	<b>10 (44%)</b>
Etudes observationnelles (étude de cohorte, registre, étude post-inscription)	7 (30%)
Etude non comparative en ouvert	2 (10%)
Observations de pharmacovigilance	1 (4%)
<b>Etude de phase II en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>1 (4%)</b>
ATU	1 (4%)
<b>Etude de phase II en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo</b>	<b>1 (4%)</b>
<b>Post – AMM</b>	<b>1 (4%)</b>
Etude observationnelle (registre)	1 (4%)
<b>Total</b>	<b>23 (100%)</b>

Au total, 23 études en vie réelle ont été fournies dans le cas d'études de phase maximale II. Des données type ATU (44%) et des études observationnelles (30%) étaient plus fréquemment fournies dans le cas d'études de phase II en ouvert et non comparatives. Dans le cas d'une étude de phase II en ouvert et comparative *versus* comparateur actif, des données d'ATU (4%) ont été fournies et dans le cas d'une étude de phase II en double aveugle et comparative *versus* placebo, un registre (4%) a été fourni.

**Des données en vie réelle ont été majoritairement fournies dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II avec une faiblesse méthodologique au vue des attentes de la CT (phase II, caractère en ouvert et non comparatif). Pour y palier, des données type ATU et des études observationnelles ont été fournies, en proportion équivalente.**

Tableau XI : Analyse des types de données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase III

Type de données en vie réelle fournies en fonction du design des études de phase III, n (%)	
<b>Etude de phase III en double aveugle et comparative versus placebo</b>	<b>17 (57%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>12 (40%)</b>
ATU Early Access Program Expand new drug markets	12 (40%)
<b>Post – AMM</b>	<b>5 (17%)</b>
Etudes observationnelles	3 (10%)
Données d'utilisation/de prescription Etude Permanente sur la Prescription Médicale	2 (7%)
<b>Etude de phase III en ouvert et comparative versus comparateur actif</b>	<b>8 (27%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>7 (23%)</b>
ATU Expanded Access Program	7 (23%)
<b>Post – AMM</b>	<b>1 (4%)</b>
Etude observationnelle (registre)	1 (4%)
<b>Etude de phase III en ouvert et comparative versus placebo</b>	<b>2 (7%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>2 (7%)</b>
ATU	2 (7%)
<b>Etude de phase III en double aveugle et non comparative</b>	<b>1 (3%)</b>
<b>Post – AMM</b>	<b>1 (3%)</b>
Etude observationnelle (registre)	1 (3%)
<b>Etude de phase III en double aveugle et comparative versus comparateur actif</b>	<b>1 (3%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>1 (3%)</b>
ATU	1 (3%)
<b>Etude de phase III en ouvert et non comparative</b>	<b>1 (3%)</b>
<b>Avant AMM</b>	<b>1 (3%)</b>
ATU	1 (3%)
<b>Total</b>	<b>30 (100%)</b>

Au total, 30 données en vie réelle ont été fournies dans le cas d'études de phase III. De même que pour l'analyse précédente, des données type ATU (40%) et des études observationnelles (10%) étaient plus fréquemment fournies dans le cas d'études de phase III en double aveugle et comparatives *versus* placebo. Des données type ATU ont été fournies dans le cas d'études de phase III en ouvert et comparatives *versus* comparateur actif (23%), d'études de phase III en ouvert et comparatives *versus* placebo (7%), d'une étude de phase III en double aveugle et comparative *versus* comparateur actif (3%) et d'une étude de phase III en ouvert et non comparative (3%). Dans le cas d'une étude de phase III en double aveugle et non comparative, un registre a été fourni (3%).

**Des données en vie réelle sont fournies dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale III quelle que soit leur**

méthodologie. Elles sont cependant plus nombreuses en cas d'absence de comparaison *versus* un comparateur actif. De façon générale, il s'agit principalement de données pré-AMM.

A noter que des données type ATU (67%) et une étude observationnelle (33%) ont également été soumises pour une étude de phase I/II en ouvert et non comparative. Dans le cas d'une étude de phase II/III en double aveugle et comparative *versus* placebo, des données d'ATU ont été fournies. En l'absence d'essai clinique, le laboratoire a présenté une étude observationnelle.

### 3.2.1.12.3. Finalité des données en vie réelle fournies

La finalité des données en vie réelle a fait l'objet de plusieurs analyses dont une sur l'ensemble des avis comportant des données en vie réelle (Tableau XII) et une pour chaque finalité identifiée afin d'étudier le type de donnée fournie pour chaque objectif (Tableau XIII, Tableau XVI, Tableau XV et Tableau XVI).

Pour cette analyse, 5 buts différents ont été observés à partir des 42 avis comportant des données en vie réelle. Dans l'ensemble, les données de vie réelle documentaient principalement la tolérance (30%) et la population cible (29%), suivi de l'efficacité (19%). (Tableau XII)

Tableau XII : Analyse de la finalité des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Finalité des données en vie réelle fournies, n (%)	
Documentation de la tolérance	25 (30%)
Documentation de la population cible (caractéristiques patients, évolution, prévalence)	24 (29%)
Documentation de l'efficacité	16 (19%)
Non précisé	11 (13%)
Documentation du besoin médical et de l'organisation des soins (prise en charge, pratique clinique, schéma thérapeutique, durées de traitement, histoire naturelle de la maladie, qualité de vie)	4 (5%)
Documentation des conditions d'utilisation dont les conditions d'utilisation hors AMM et de la prescription	3 (4%)
<b>Total</b>	<b>83 (100%)</b>

**Les données en vie réelle fournies ont été recevables dans la majorité des avis et prises en compte par la CT mais n'ont pas eu d'impact sur l'évaluation du niveau de SMR (y compris SMR conditionnel) ou du niveau d'ASMR. Ainsi, les données en vie réelle fournies dans le cas de maladies rares impactaient principalement la population cible et documentaient la tolérance.**

Pour documenter les conditions d'utilisation, des études observationnelles (75%) et une étude permanente sur la prescription médicale (25%) ont été soumises dans les 3 avis concernés par cette finalité.

**Des études observationnelles ont été majoritairement fournies pour documenter les conditions d'utilisation dont les conditions d'utilisation hors AMM et la prescription des médicaments orphelins.**

Parmi les 24 avis documentant la population cible qualitativement et/ou quantitativement, 32 types de données ont été pris en compte pour cette analyse. Les données le plus fréquemment fournies pour documenter la population cible étaient les données de type ATU (56%), suivi des études observationnelles (32%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XIII)

*Tableau XIII : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la population cible*

Type de données en vie réelle fournies ayant une finalité sur la population cible, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>20 (62%)</b>
ATU	
Expanded Access Program	18 (56%)
Expand new drug markets	
Etude de type early access	1 (3%)
Etude non comparative en ouvert	1 (3%)
<b>Post - AMM</b>	<b>12 (38%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude post-inscription)	10 (32%)
Données d'utilisation/de prescription	2 (6%)
<b>Total</b>	<b>32 (100%)</b>

L'analyse suivante s'est appuyée sur 28 types de données différentes extraites des 16 avis concernés par cet objectif. Les données de type ATU sont les données le plus fréquemment fournies (46%) pour documenter l'efficacité, suivi des études observationnelles (22%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XIV)

*Tableau XIV : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur l'efficacité*

Type de données en vie réelle fournies ayant une finalité sur l'efficacité, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>16 (57%)</b>
ATU	
Expand new drug markets	13 (46%)
Expanded Access Program	
Etude non comparative en ouvert	2 (7%)
Etude de type early access	1 (4%)
<b>Post - AMM</b>	<b>12 (43%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude post-inscription)	10 (22%)
Données d'utilisation/de prescription	2 (7%)
<b>Total</b>	<b>28 (100%)</b>

Parmi les 25 avis documentant la tolérance, 39 types de données ont été analysés. Les données de type ATU sont les données le plus fréquemment fournies (59%) pour

documenter la tolérance, suivi des études observationnelles (26%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XV)

Tableau XV : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la tolérance

Type de données en vie réelle fournies ayant une finalité sur la tolérance, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>26 (67%)</b>
ATU Early Access Program Expanded Access Program Expand new drug markets	23 (59%)
Etude non comparative en ouvert	2 (5%)
Etude de type early access	1 (3%)
<b>Post - AMM</b>	<b>13 (33%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude post-inscription)	10 (26%)
Données d'utilisation/de prescription	2 (5%)
Observations de pharmacovigilance	1 (2%)
<b>Total</b>	<b>39 (100%)</b>

**Des données issues des ATU ont été majoritairement fournies pour documenter la population cible, l'efficacité et la tolérance en vie réelle des médicaments orphelins.**

L'analyse suivante s'est basée sur 4 avis comportant 12 types de données différentes. Les études observationnelles sont les données le plus fréquemment fournies (67%) pour documenter le besoin médical et l'organisation des soins, suivi des études non comparatives en ouvert (17%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XVI)

Tableau XVI : Analyse des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur le besoin médical et l'organisation des soins

Type de données en vie réelle fournies ayant une finalité sur le besoin médical et l'organisation des soins, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>4 (33%)</b>
Etude non comparative en ouvert	2 (17%)
ATU	1 (8%)
Etude de type early access	1 (8%)
<b>Post - AMM</b>	<b>8 (67%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude post-inscription)	8 (67%)
<b>Total</b>	<b>12 (100%)</b>

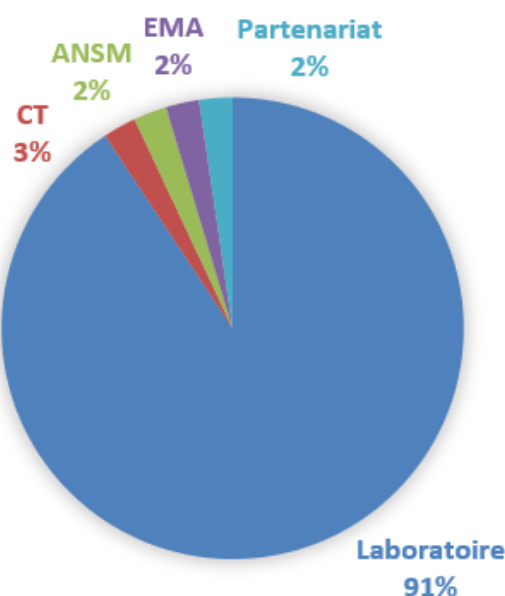
**Des études observationnelles post-AMM ont été généralement fournies pour documenter le besoin médical et l'organisation des soins.**



#### 3.2.1.12.4. *Partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle fournies*

Enfin, la Figure 18 présente la répartition des 42 avis CT des médicaments orphelins comportant des données en vie réelle en fonction de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle fournies. A noter que dans un avis, deux acteurs étaient à l'origine de la génération des données en vie réelle fournies.

Figure 18 : Analyse de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle fournies pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



Les laboratoires étaient les principaux initiateurs de la génération de données en vie réelle (91%). La CT a permis la génération de données en vie réelle dans 3% des cas. Dans le cas de la demande par la CT, le laboratoire a proposé une étude en remplacement du registre sollicité par la CT.

L'ANSM, l'EMA et une collaboration entre des acteurs publics (Partners in Health, Médecins sans Frontières, Interactive Research & Development, UNITAID) ont chacun été à l'origine de la génération de données en vie réelle dans 2% des cas.

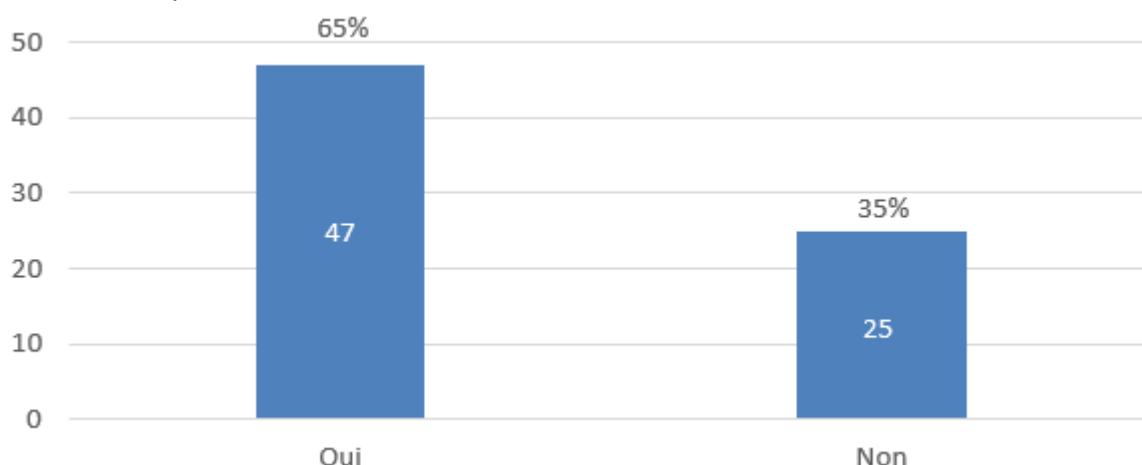
**La génération de données en vie réelle est très largement initiée par les laboratoires qui développent les médicaments orphelins.**

### 3.2.1.13. Données en vie réelle générées par les laboratoires et/ou demandées par les Autorités

#### 3.2.1.13.1. Présence de données en vie réelle générées et/ou demandées

Comme l'illustre la Figure 19, des données en vie réelle ont été générées par les laboratoires et/ou demandées par les Autorités dans 65% des cas.

Figure 19 : Analyse de la présence de données en vie réelle générées/demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



**Dans le cas de médicaments orphelins, des données en vie réelle étaient fréquemment générées par les laboratoires et/ou demandées par les Autorités.**

Sur les 72 avis analysés, 25 avis ne comportaient pas de données en vie réelle générées et/ou demandées. Ils ne feront donc pas partie de la suite des analyses sur les données en vie réelle générées et/ou demandées.

#### 3.2.1.13.2. Types de données en vie réelle générées et/ou demandées et sources associées

Les types de données en vie réelle générées et/ou demandées ont été analysés. Au total, 82 études en vie réelle ont été générées et/ou demandées dans les 47 avis CT concernés.

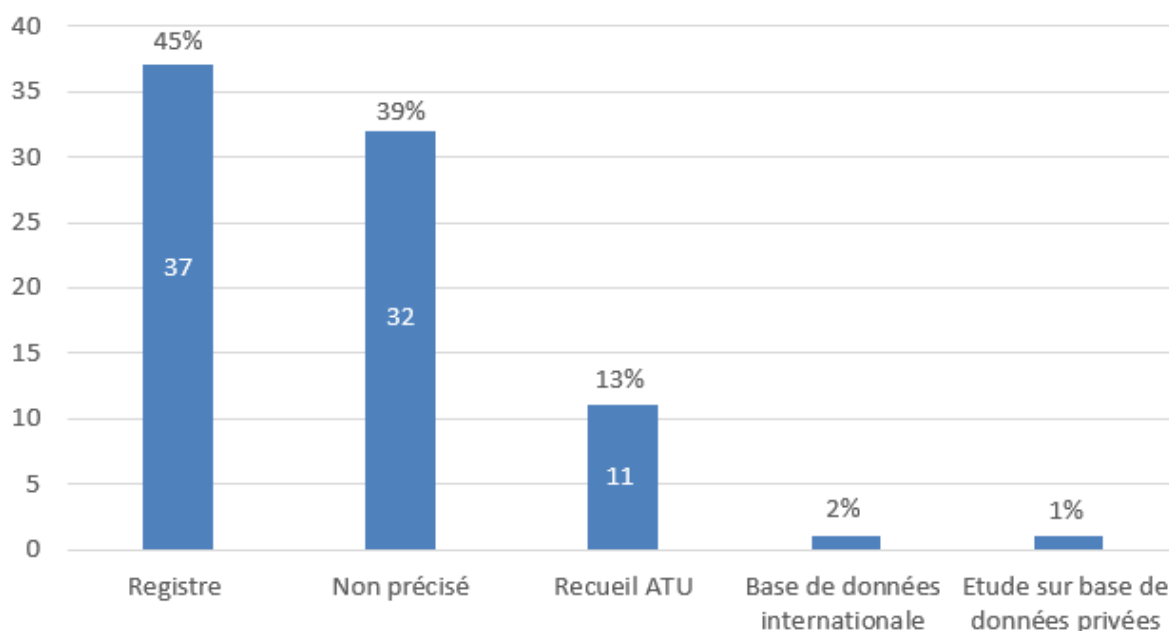
D'après le Tableau XVII, les études observationnelles sont les données le plus fréquemment générées et/ou demandées (66%) dont 30% sont des registres et 15% sont des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles. Les données en vie réelle les plus fréquemment générées et/ou demandées étaient les données d'accès précoce (13%), les études de phase IV (10%) et les études d'efficacité post-autorisation ou de suivi à long terme (7%) dans le cas de médicaments orphelins.

Tableau XVII : Analyse du type de données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Type de données en vie réelle générées et/ou demandées, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>11 (13%)</b>
ATU Post-ATU Expand new drug markets	11 (13%)
<b>Post - AMM</b>	<b>71 (87%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude non interventionnelle, étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle, étude prospective, étude rétrospective)	54 (66%)
Etude de phase IV	8 (10%)
Etude de suivi à long terme Etude d'efficacité post-autorisation (PAES)	6 (7%)
Etude post - AMM non spécifiée	3 (4%)
<b>Total</b>	<b>82 (100%)</b>

La Figure 20 décrit la répartition des 47 avis CT des médicaments orphelins comportant des données en vie réelle générées et/ou demandées en fonction du type de sources de données.

Figure 20 : Analyse du type de sources de données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



Les données de vie réelle générées et/ou demandées seront principalement issues d'un registre (45%), suivi d'un recueil de données type ATU (13%).

**Les données en vie réelle générées par les laboratoires et/ou demandées par les Autorités sont majoritairement des données post-AMM et plus particulièrement des études observationnelles, notamment la mise en place de registres.**

### 3.2.1.13.3. Finalité des données en vie réelle générées et/ou demandées

Ensuite, la finalité des données en vie réelle générées et/ou demandées a été analysée. Au total, 11 objectifs différents ont été observés à partir des 47 avis avec des données en vie réelle générées et/ou demandées. (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Analyse de la finalité des données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Finalité des données en vie réelle générées et/ou demandées, n (%)	
Documentation de la tolérance	50 (20%)
Documentation de l'efficacité	45 (18%)
Documentation de la population cible (caractéristiques patients, évolution)	31 (12%)
Impact sur le SMR	29 (12%)
Impact sur l'ASMR	29 (12%)
Documentation du besoin médical et de l'organisation des soins (stratégie thérapeutique, schéma thérapeutique, pratique clinique, prise en charge, histoire naturelle de la maladie, qualité de vie)	21 (8%)
Impact sur l'AMM	21 (8%)
Documentation des conditions d'utilisation, des conditions de mise sous traitement, de l'observance ou du schéma posologique	18 (7%)
Documentation des délais de fabrication	3 (1%)
Documentation des populations particulières	2 (1%)
Documentation de la résistance	1 (1%)
<b>Total</b>	<b>250 (100%)</b>

Les données de vie réelle générées et/ou demandées devraient documenter principalement la tolérance (20%), l'efficacité (18%), suivi de la population cible (12%). Les données de vie réelle générées et/ou demandées devraient impacter le niveau de SMR (12%), le niveau d'ASMR (12%), le maintien de l'AMM (8%) mais également documenter le besoin médical et de l'organisation des soins (8%) ainsi que l'utilisation (7%).

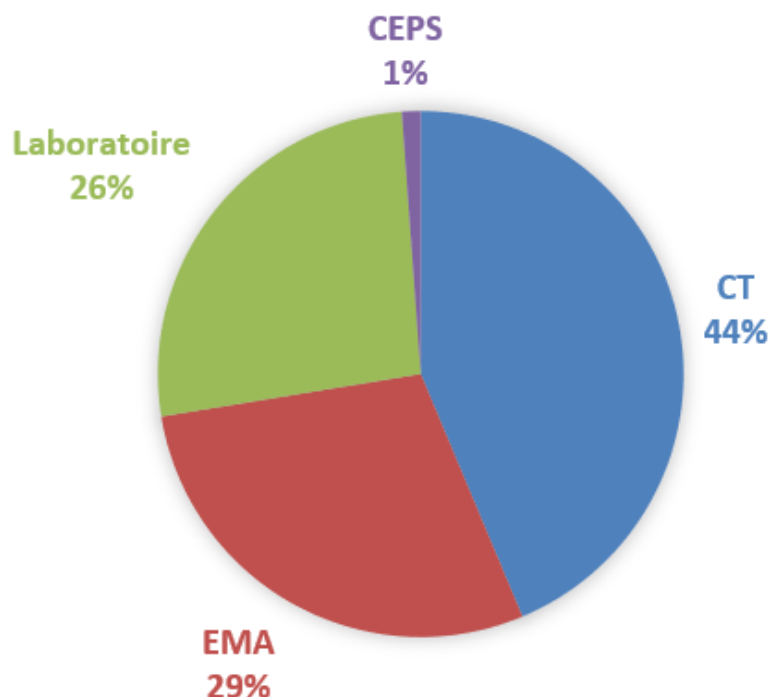
**Ainsi, les données en vie réelle générées et/ou demandées dans le cas de maladies rares documentent principalement la tolérance, l'efficacité et la population cible.**

### 3.2.1.13.4. Partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle générées et/ou demandées

La Figure 21 présente la répartition des 47 avis CT des médicaments orphelins avec des données en vie réelle générées et/ou demandées en fonction de la partie prenante à l'origine de la génération de ces données en vie réelle. A noter que dans

plusieurs avis, au moins deux acteurs étaient à l'origine de la génération des données en vie réelle générées et/ou demandées.

*Figure 21 : Analyse de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle générées et/ou demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021*



La CT était le principal acteur à l'origine de la génération de données en vie réelle (44%), suivi de l'EMA (29%) et des laboratoires (26%). Le CEPS peut également être à l'origine de la demande.

**La génération de données en vie réelle est majoritairement demandée par la CT.**

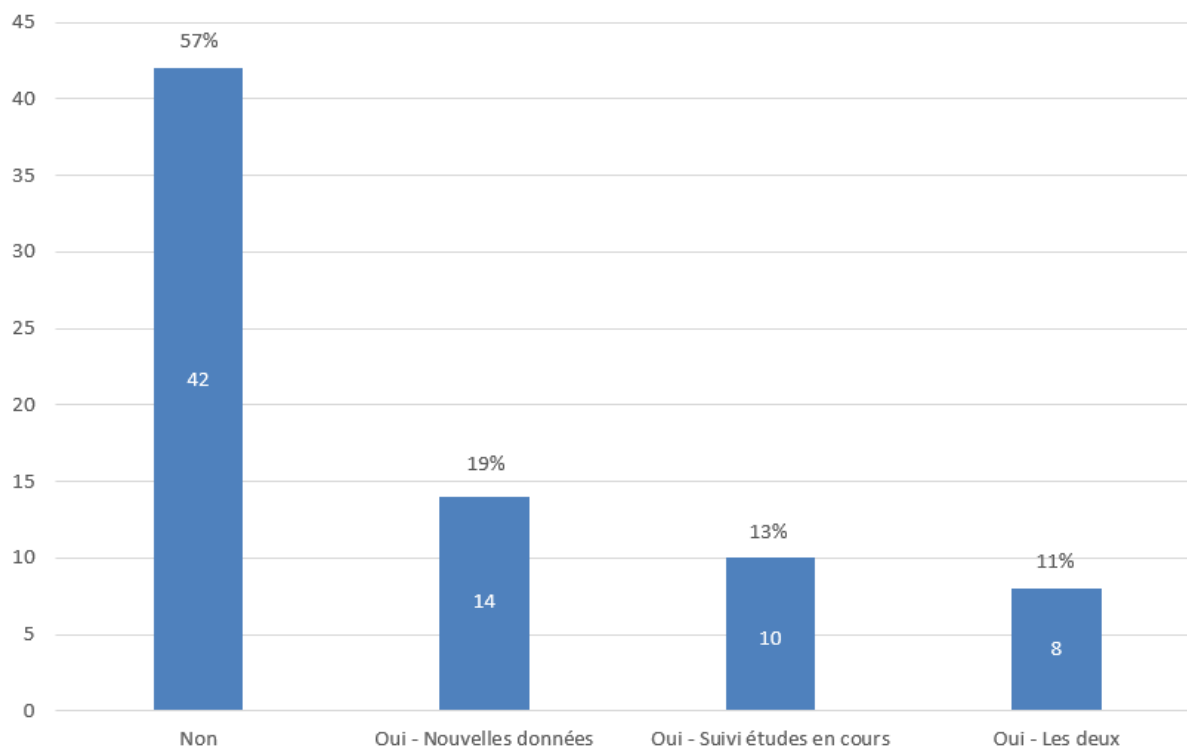
#### 3.2.1.14. Données en vie réelle demandées par les Autorités

##### 3.2.1.14.1. Présence de données en vie réelle demandées

Comme le montre la Figure 22, aucune demande de données en vie réelle n'a été réalisée dans 57% des cas. Parmi ces avis, des données autres qu'en vie réelle ont été demandées dans 7% des cas.

Des données en vie réelle ont été demandées dans 43% des cas. De nouvelles données en vie réelle ont été sollicitées dans 19% des cas alors qu'un suivi des données en vie réelle générées a été demandé dans 13% des cas. Une demande conjointe de nouvelles données en vie réelle et d'un suivi des données en vie réelles générées a été sollicitée dans 11% des cas.

Figure 22 : Analyse des demandes de données en vie réelle des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



**La grande majorité des médicaments orphelins ne font pas l'objet de demande de données en vie réelle particulières de la part des Autorités. La pro-activité des laboratoires sur leur génération peut l'expliquer. En effet, elles ne sollicitent de nouvelles données que dans 30% des cas.**

Sur les 72 avis analysés, 42 avis ne comportaient pas de données en vie réelle demandées. Ils ne feront donc pas partie de la suite des analyses sur les données en vie réelle demandées.

Des analyses en sous-groupe sur les avis CT avec des données en vie réelle demandées (n = 32) ont été réalisées en fonction du niveau de SMR et des données cliniques fournies.

- **Niveaux de SMR**

La répartition des avis CT des médicaments orphelins ayant eu une demande de données en vie réelle en fonction du niveau de SMR obtenu est décrite dans le Tableau XIX.



Tableau XIX : Analyse des demandes de données en vie réelle des médicaments orphelins en fonction du niveau de SMR obtenu entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Demande de données en vie réelle, n (%)	
<b>Oui - Nouvelles données</b>	<b>14 (44%)</b>
SMR important	9 (28%)
SMR faible	3 (10%)
SMR modéré	2 (6%)
<b>Oui - Suivi études en cours</b>	<b>10 (31%)</b>
SMR important	10 (31%)
<b>Oui - Les deux</b>	<b>8 (25%)</b>
SMR important	7 (22%)
SMR faible	1 (3%)
<b>Total</b>	<b>32 (100%)</b>

Le niveau de SMR le plus fréquemment concerné par cette demande de données était le SMR important (28% des demandes de nouvelles données, 31% des demandes de données de suivi, 22% demandes de nouvelles données et de données de suivi).

**La demande de nouvelles données en vie réelle est fréquente dans l'optique de réévaluer le SMR et ce, quelque soit le niveau de SMR obtenu.**

- **Types d'études cliniques**

D'après le Tableau XX, les médicaments orphelins concernées avaient principalement fait l'objet d'études de phase III (66%) avec 41% des études en double aveugle et comparatives *versus* placebo et 10% des études en ouvert et comparatives *versus* comparateur actif. Des études de phase II ont également été déposées dans 28% des cas avec 25% des études en ouvert et non comparatives.

A noter que pour les 42 avis ne comportant pas de données en vie réelle demandées, la proportion d'études de phase II était plus faible (12%). Par ailleurs, des études de phase III ont été fournies dans 74% des cas avec 43% des études en ouvert et comparatives *versus* comparateur actif et 24% des études en double aveugle et comparatives *versus* placebo.

Tableau XX : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins en fonction de la phase maximale et du design des données cliniques

Données vie réelle demandées en fonction de la phase maximale* et du design des données cliniques, n (%)	
<b>Etude de phase III</b>	<b>21 (66%)</b>
Etude de phase III en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo	13 (41%)
Etude de phase III en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif	3 (10%)
Etude de phase III en ouvert et comparative <i>versus</i> placebo	2 (6%)
Etude de phase III en ouvert et non comparative	2 (6%)
Etude de phase III en double aveugle et comparative <i>versus</i> comparateur actif	1 (3%)
<b>Etude de phase II</b>	<b>9 (28%)</b>
Etude de phase II en ouvert et non comparative	8 (25%)
Etude de phase II en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif	1 (3%)
<b>Etude de phase I/II</b>	<b>1 (3%)</b>
Etude de phase I/II en ouvert et non comparative	1 (3%)
<b>Etude de phase II/III</b>	<b>1 (3%)</b>
Etude de phase II/III en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo	1 (3%)
<b>Total</b>	<b>32 (100%)</b>

\*seule la phase du plus haut niveau de preuve a été prise en compte.

Des données en vie réelle sont demandées que ce soit dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II et même de phase III, y compris en cas d'essai comparatif. Néanmoins, des données en vie réelle ont été plus fréquemment demandées dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II.

#### 3.2.1.14.2. Types de données en vie réelle demandées et sources associées

Ensuite, une analyse a été réalisée sur les types de données en vie réelle demandées. Au total, 60 études en vie réelle ont été demandées dans les 32 avis CT concernés. (Tableau XXI)

Tableau XXI : Analyse du type de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

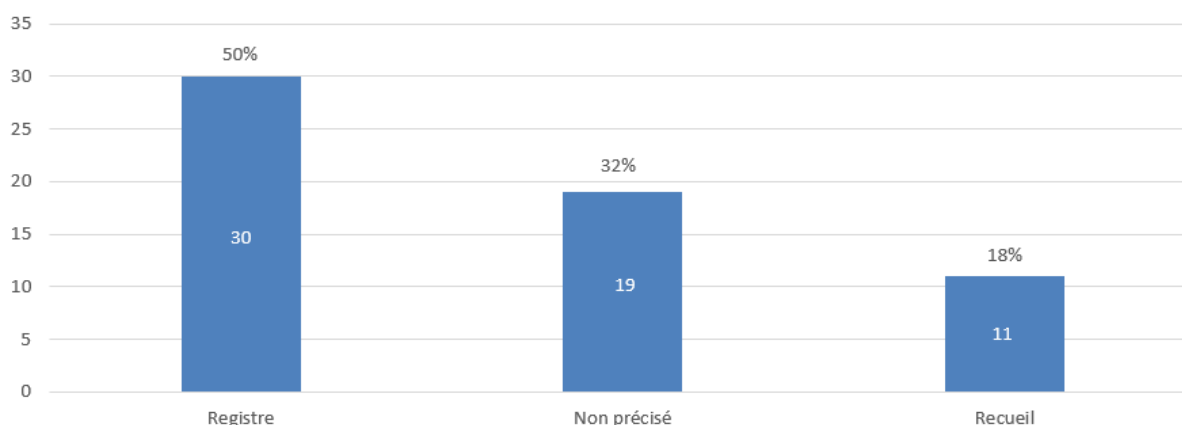
Type de données en vie réelle demandées, n (%)	
<b>Avant AMM</b>	<b>11 (18%)</b>
ATU	11 (18%)
Post-ATU	
Expand new drug markets	
<b>Post - AMM</b>	<b>49 (82%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle)	38 (64%)
Etude de suivi à long terme	5 (8%)
Etude d'efficacité post-autorisation	
Etude de phase IV	4 (7%)
Etude post - AMM non spécifiée	2 (3%)
<b>Total</b>	<b>60 (100%)</b>

Les études observationnelles sont les données le plus fréquemment demandées (64%) dont 38% sont des registres et 12% sont des études de sécurité post-autorisation non interventionnelles, suivi des données d'accès précoce (18%) dans le cas de médicaments orphelins.

**Les données en vie réelle demandées par les Autorités sont majoritairement des données post-AMM, avec la mise en place d'études observationnelles.**

La Figure 23 décrit les sources de données en vie réelle demandées.

*Figure 23 : Analyse du type de sources de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021*



Le registre (50%) est le type de source le plus fréquemment demandé, suivi d'un recueil de données type ATU (18%).

**Les données en vie réelle demandées par les Autorités doivent s'appuyer sur des registres.**

Deux analyses en sous-groupes ont été menées afin d'établir si les données en vie réelle étaient demandées pour compenser une étude de méthodologie peu robuste.

- **Types de données en vie réelle demandées en fonction du design des études**

Ces analyses portent sur les types de données en vie réelle demandées en fonction du design des études de phase maximale II (Tableau XXII) et III (Tableau XXIII).

Tableau XXII : Analyse des types de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase II

Type de données en vie réelle demandées en fonction du design des études de phase II, n (%)	
<b>Etude de phase II en ouvert et non comparative</b>	<b>17 (90%)</b>
Etudes observationnelles (étude de cohorte, registre, étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle)	9 (48%)
ATU Post-ATU	5 (26%)
Etude d'efficacité post-autorisation (PAES)	2 (11%)
Etude non spécifiée	1 (5%)
<b>Etude de phase II en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif</b>	<b>2 (10%)</b>
ATU	1 (5%)
Etude observationnelle (registre)	1 (5%)
<b>Total</b>	<b>19 (100%)</b>

Au total, 19 études en vie réelle ont été demandées dans le cas d'études de phase II. Des études observationnelles (48%) et des données type ATU et de post-ATU (26%) étaient plus fréquemment demandées dans le cas d'études de phase II en ouvert et non comparatives. Dans le cas d'une étude de phase II en ouvert et comparative *versus* comparateur actif, des données d'ATU (5%) et un registre (5%) ont été demandés.

**Des données en vie réelle sont majoritairement demandées dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II avec une faiblesse méthodologique au vue des attentes de la CT (phase II, caractère en ouvert et non comparatif). Pour y palier, des études observationnelles ont été principalement demandées.**

Tableau XXIII : Analyse des types de données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins en fonction du design des études de phase III

Type de données en vie réelle demandées en fonction du design des études de phase III, n (%)	
<b>Etude de phase III en double aveugle et comparative <i>versus</i> placebo</b>	<b>19 (55%)</b>
Etudes observationnelles (étude de cohorte, registre, étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle, étude observationnelle de phase IV, étude cas-témoin de phase IV)	16 (46%)
Etude de suivi à long terme	2 (6%)
Etude de suivi en ouvert	2 (6%)
Expand new drug markets	1 (3%)
<b>Etude de phase III en ouvert et comparative <i>versus</i> placebo</b>	<b>5 (14%)</b>
Etudes observationnelles (registre, étude observationnelle de suivi)	4 (11%)
Etude de suivi à long terme	1 (3%)
<b>Etude de phase III en ouvert et comparative <i>versus</i> comparateur actif</b>	<b>4 (11%)</b>
Etude observationnelle (registre)	3 (9%)
Post-ATU	1 (2%)
<b>Etude de phase III en ouvert et non comparative</b>	<b>4 (11%)</b>
Etude observationnelle (registre)	3 (9%)
Etude de phase IV	1 (2%)
<b>Etude de phase III en double aveugle et comparative <i>versus</i> comparateur actif</b>	<b>3 (9%)</b>
Etude non spécifiée	2 (6%)
ATU	1 (3%)
<b>Total</b>	<b>35 (100%)</b>

Au total, 35 données en vie réelle ont été demandées dans le cas d'études de phase III. Des études observationnelles (46%) étaient plus fréquemment demandées dans le cas d'études de phase III en double aveugle et comparatives *versus* placebo. Des études observationnelles ont également été demandées dans le cas d'études de phase III en ouvert et comparatives *versus* placebo (11%), d'études de phase III en ouvert et comparatives *versus* comparateur actif (9%), d'études de phase III en ouvert et non comparatives (9%).

**Des données en vie réelle sont demandées dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase III quelle que soit leur méthodologie, mais principalement en l'absence de comparaison *versus* un comparateur actif. De façon générale, il s'agit principalement d'études observationnelles.**

A noter qu'un registre, une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle, des données type ATU et de post-ATU ont été demandés pour une étude de phase I/II en ouvert et non comparative. Dans le cas d'une étude de phase II/III en double aveugle et comparative *versus* placebo, une étude de cohorte et une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle ont été demandées.

### 3.2.1.14.3. Finalité des données en vie réelle demandées

Dans le cadre de l'analyse sur la finalité des données en vie réelle demandées, 11 buts différents ont été observés à partir des 32 avis ayant eu une demande de données en vie réelle. (Tableau XXIV)

Dans l'ensemble, les données de vie réelle demandées devraient documenter principalement la tolérance (18%), l'efficacité (16%) mais également impacter le niveau de SMR (15%) et d'ASMR (15%). Les données de vie réelle demandées devraient également documenter la population cible (12%), le besoin médical et l'organisation des soins (7%).

Tableau XXIV : Analyse de la finalité des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Finalité des données en vie réelle demandées, n (%)	
Documentation de la tolérance	36 (18%)
Documentation de l'efficacité	32 (16%)
Impact sur le SMR	29 (15%)
Impact sur l'ASMR	29 (15%)
Documentation de la population cible (caractéristiques patients)	24 (12%)
Impact sur l'AMM	15 (8%)
Documentation du besoin médical et de l'organisation des soins (stratégie thérapeutique, schéma thérapeutique, pratique clinique, prise en charge, schéma posologique, histoire naturelle, qualité de vie)	14 (7%)
Documentation des conditions d'utilisation, des conditions de mise sous traitement et de l'observance	12 (6%)
Documentation des délais de fabrication	3 (1,5%)
Documentation des populations particulières	2 (1%)
Documentation de la résistance	1 (0,5%)
<b>Total</b>	<b>197 (100%)</b>

**Les données en vie réelle demandées dans le cas de maladies rares documentent la tolérance et l'efficacité mais également la population cible, le besoin médical et l'organisation des soins. Elles ont un impact direct sur le SMR et l'ASMR.**

Pour documenter le besoin médical et l'organisation des soins dans les 14 avis concernés par cette finalité, des études observationnelles tels que des registres, des études de cohorte et des études de sécurité non interventionnelle (90%) ont été demandées ainsi que des données d'accès précoce (5%) et des études non spécifiées (5%).

Des études observationnelles (registre, étude de cohorte, études d'efficacité post-autorisation) ont été demandées afin de documenter les conditions d'utilisation dans 12 avis.



Sur les 3 avis ayant des données en vie réelle demandées et une documentation des délais de fabrication, des études observationnelles (étude de sécurité non interventionnelle, étude d'efficacité post-autorisation, registre) ont été demandées.

Afin de documenter des populations particulières, des études observationnelles et un registre ont été demandés dans les 2 avis concernés par cette finalité. Concernant l'avis comportant des données en vie réelle demandées et une documentation de la résistance, un registre a été demandé.

**Des études observationnelles ont été majoritairement demandées pour documenter le besoin médical et l'organisation des soins, les conditions d'utilisation, les délais de fabrication, les populations particulières, l'observance et la résistance aux médicaments orphelins.**

L'analyse suivante s'est appuyée sur 28 types de données différentes extraites des 24 avis concernés par cet objectif. Pour documenter la population cible qualitativement et/ou quantitativement, les études observationnelles sont les données le plus fréquemment demandées (64%), suivi des données d'ATU et de post-ATU (32%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XXV)

Tableau XXV : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la population cible

Type de données en vie réelle demandées ayant une finalité sur la population cible, n (%)	
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte)	18 (64%)
ATU Post-ATU	9 (32%)
Etude non spécifiée	1 (4%)
<b>Total</b>	<b>28 (100%)</b>

Parmi les 32 avis documentant l'efficacité, 40 types de données ont été pris en compte pour cette analyse. Les données le plus fréquemment demandées pour documenter l'efficacité étaient les études observationnelles (68%), suivi des données d'ATU et de post-ATU (23%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XXVI)

Tableau XXVI : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur l'efficacité

Type de données en vie réelle demandées ayant une finalité sur l'efficacité, n (%)	
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude de sécurité non interventionnelle, études d'efficacité post-autorisation)	27 (68%)
ATU Post-ATU	9 (23%)
Etude non spécifiée	3 (7%)
Etude de phase IV	1 (2%)
<b>Total</b>	<b>40 (100%)</b>

L'analyse suivante s'est basée sur 36 avis comportant 45 types de données différentes. Les études observationnelles sont les données les plus fréquemment

demandées (69%) pour documenter la tolérance, suivi des données d'ATU et de post-ATU (20%) dans le cas de médicaments orphelins. De plus, des études de suivi ont été demandées dans 5% des cas. (Tableau XXVII)

Tableau XXVII : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur la tolérance

Type de données en vie réelle demandées ayant une finalité sur la tolérance, n (%)	
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude de sécurité non interventionnelle, études d'efficacité post-autorisation, étude cas-témoin de phase IV)	31 (69%)
ATU Post-ATU	9 (20%)
Etude de suivi en ouvert Etude de suivi à long terme	2 (5%)
Etude non spécifiée	2 (4%)
Etude de phase IV	1 (2%)
<b>Total</b>	<b>45 (100%)</b>

**Des études observationnelles ont été majoritairement demandées pour documenter la population cible qualitativement et/ou quantitativement, l'efficacité et la tolérance des médicaments orphelins.**

Parmi les 29 avis ayant un impact potentiel sur le SMR et/ou l'ASMR, 35 types de données ont été pris en compte pour cette analyse. Les données le plus fréquemment demandées pour réévaluer le niveau de SMR et/ou d'ASMR étaient les études observationnelles (71%), suivi des données d'ATU et de post-ATU (23%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XXVIII)

Tableau XXVIII : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur le SMR et/ou l'ASMR

Type de données en vie réelle demandées ayant une finalité sur le SMR et/ou l'ASMR, n (%)	
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude de sécurité non interventionnelle, études d'efficacité post-autorisation, étude observationnelle de phase IV)	25 (71%)
ATU Post-ATU	8 (23%)
Etude non spécifiée	2 (6%)
<b>Total</b>	<b>35 (100%)</b>

**Ainsi, des études observationnelles ont été majoritairement demandées pour réévaluer le niveau de SMR et d'ASMR des médicaments orphelins.**

Sur les 15 avis ayant des données en vie réelle demandées et un impact potentiel sur l'AMM, les études observationnelles sont les données le plus fréquemment demandées (94%) dans le cas de médicaments orphelins. (Tableau XXIX)

Tableau XXIX : Analyse des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021 ayant une finalité sur l'AMM

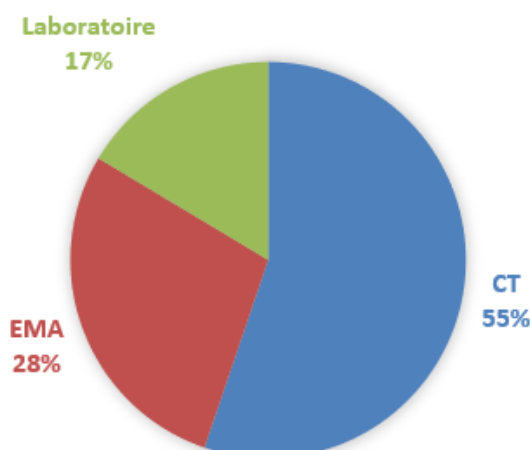
Type de données en vie réelle demandées ayant une finalité sur l'AMM, n (%)	
Etudes observationnelles (registre, étude de cohorte, étude de sécurité non interventionnelle, études d'efficacité post-autorisation, étude cas-témoin de phase IV)	16 (94%)
Etude de phase IV	1 (6%)
<b>Total</b>	<b>17 (100%)</b>

**Des études observationnelles ont également été majoritairement demandées pour maintenir ou lever la conditionnalité de l'AMM des médicaments orphelins.**

#### 3.2.1.14.4. Partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle demandées

Enfin, la Figure 24 présente la répartition des 32 avis CT des médicaments orphelins concernés par une demande de données en vie réelle en fonction de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle fournies. A noter que dans plusieurs avis, au moins deux acteurs étaient à l'origine de la génération des données en vie réelle demandées.

Figure 24 : Analyse de la partie prenante à l'origine de la génération des données en vie réelle demandées pour les médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



La CT était le principal acteur à l'origine de la génération de données en vie réelle (55%), suivi de l'EMA (28%) et des laboratoires (17%).

**La génération de données en vie réelle est majoritairement demandée par la CT et l'EMA.**

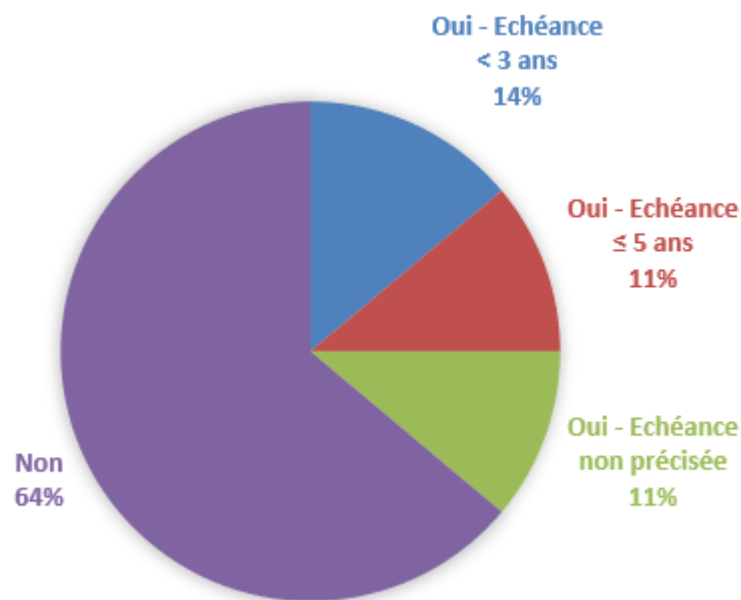
### 3.2.1.15. Demande de réévaluation

Comme l'illustre la Figure 25, aucune réévaluation sur la base de données en vie réelle n'a été demandée dans 64% des cas. Parmi ces avis, des réévaluations sur la base de données autres qu'en vie réelle ont été demandées dans 6% des cas.

Une réévaluation sur la base de données en vie réelle a été sollicitée dans 36% des cas ( $n = 26$ ) dont 14% dans les 3 ans, 11% dans les 5 ans et 11% dans un délai non précisé.

**Une réévaluation sur la base de données en vie réelle est explicitement sollicitée par la CT dans un tiers des cas avec une échéance à court ou moyen terme.**

Figure 25 : Analyse des demandes de réévaluation sur la base de données en vie réelle des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021



Une analyse en sous-groupe portant sur les médicaments ayant fait l'objet d'une réévaluation sur la base de données en vie réelle a été effectuée en fonction du niveau de SMR obtenu. (Tableau XXX)

Sur les 26 avis ayant eu une demande réévaluation sur la base de données en vie réelle, le niveau de SMR le plus fréquemment concerné par cette demande de réévaluation était le SMR important (35% des réévaluations à 3 ans, 19% des réévaluations à 5 ans et 27% des réévaluations dans un délai non précisé).

**Les réévaluations sur la base de données en vie réelle sont demandées quel que soit le niveau de SMR obtenu.**

Tableau XXX : Analyse des demandes de réévaluation sur la base de données en vie réelle des médicaments orphelins en fonction du niveau de SMR obtenu entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021

Demande de réévaluation sur la base de données en vie réelle en fonction du niveau de SMR obtenu, n (%)	
<b>Oui - Echéance &lt; 3 ans</b>	<b>10 (39%)</b>
SMR important	9 (35%)
SMR faible	1 (4%)
<b>Oui - Echéance ≤ 5 ans</b>	<b>8 (31%)</b>
SMR important	5 (19%)
SMR faible	2 (8%)
SMR modéré	1 (4%)
<b>Oui - Echéance non précisée</b>	<b>8 (30%)</b>
SMR important	7 (27%)
SMR faible	1 (3%)
<b>Total</b>	<b>26 (100%)</b>

### 3.2.1.16. Délai d'accès au marché

Le délai d'accès au marché calculé ci-après correspond au délai entre la date d'AMM et la date de publication au JO. La date de dépôt de la demande n'étant pas publiquement disponible, l'hypothèse que cette dernière coïncide avec celle de l'AMM a été prise.

A été calculé le délai d'accès au marché pour les médicaments orphelins ayant sollicité une AMM entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021, ayant fait l'objet d'une demande de primo-inscription sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics et ayant eu un SMR suffisant.

Le délai moyen d'accès au marché des médicaments orphelins concernés était de 676 jours, délai relativement long par rapport aux autres médicaments remboursables dont le délai moyen d'accès au marché est de 566 jours.<sup>4</sup>

Ensuite, nous avons cherché à calculer les délais suivants :

- le délai de traitement par la CT défini comme le délai entre la date d'AMM et la date de publication de l'avis CT,
- le délai de traitement par le CEPS défini comme le délai entre la date de publication de l'avis CT et la date de publication au JO.

Le délai moyen de traitement par la CT des médicaments orphelins concernés était de 306 jours, délai relativement long par rapport aux autres médicaments remboursables dont le délai moyen de traitement par la CT est de 105,5 jours en 2020 (délai réglementaire de 90 jours pour les médicaments en ville et à l'hôpital).<sup>17</sup>

Le délai moyen de traitement par le CEPS des médicaments orphelins concernés était de 390 jours, délai relativement long par rapport aux autres médicaments remboursables non génériques dont le délai moyen de traitement par le CEPS était

de 176 jours en 2019 (délai réglementaire de 90 jours pour les médicaments en ville et délai réglementaire de 270 jours pour les médicaments sur la liste en sus).<sup>41</sup>

**Ainsi, les médicaments orphelins ne sont pas plus rapidement évalués que les autres médicaments.**

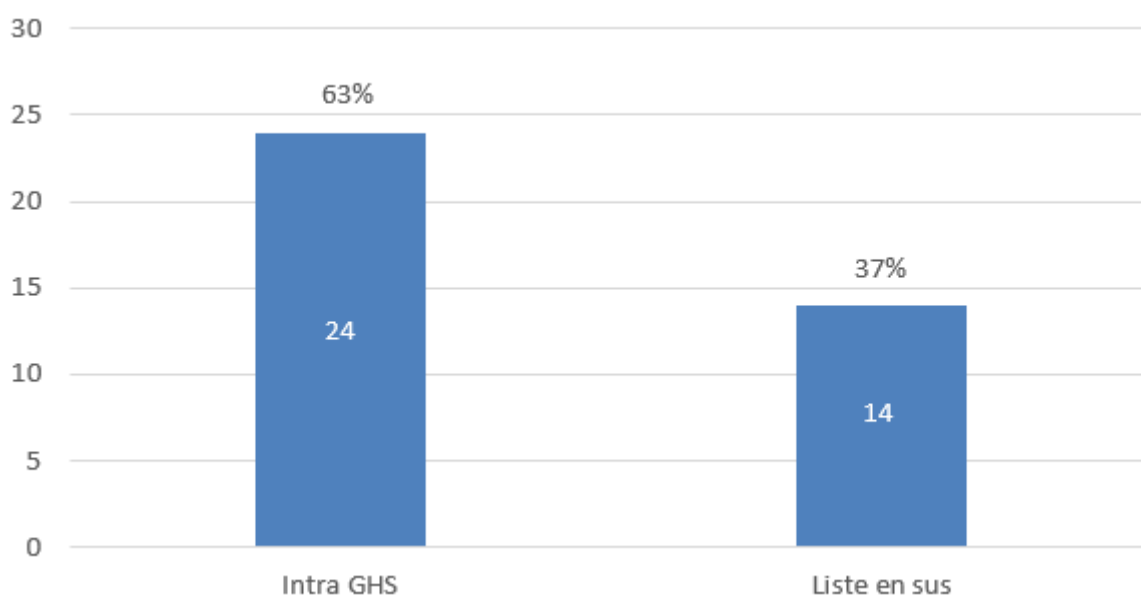
#### 3.2.1.17. Type de financement à l'hôpital

La Figure 26 présente la répartition des médicaments orphelins en fonction du type de financement hospitalier.

Parmi les 54 médicaments orphelins inclus dans l'analyse, 38 étaient pris en charge à l'hôpital. Ils étaient majoritairement financés en intra-GHS (63%). Et 37% des médicaments orphelins étaient financés *via* la liste en sus.

**Les médicaments orphelins, principalement utilisés à l'hôpital, sont majoritairement financés en intra-GHS, même si la proportion de médicaments orphelins financés *via* la liste en sus est importante.**

Figure 26 : Analyse des types de financement hospitalier des médicaments orphelins entre le 01/01/2018 et le 25/02/2021





### 3.2.2. Deuxième analyse – Analyse de l'impact des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, lors de réévaluation du SMR et de l'ASMR

Dans cette deuxième étude, 7 médicaments ont eu une modification de leur niveau de SMR et d'ASMR lors d'une réévaluation par la CT dont 5 avec une valorisation de leur niveau de SMR ou d'ASMR et 2 avec une dévalorisation de leur niveau de SMR ou d'ASMR.

Les médicaments orphelins ayant eu une valorisation de leur niveau de SMR ou d'ASMR sont les suivants :

- **SYLVANT®** (siltuximab, cf. Annexe 1) **a obtenu un SMR important (versus SMR modéré lors de la primo-inscription)**, en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et l'herpès-virus humain 8 (indication de l'AMM), sur la base d'une **actualisation des données de survie globale de l'étude de phase II** qui a démontré la supériorité du siltuximab en comparaison au placebo en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable avec un gain de 34%, d'une **actualisation des données de tolérance à long terme de l'étude de suivi** qui confirme le profil de tolérance établi (infections secondaires, hypertension artérielle, hyperlipidémie) et **d'un nouveau registre observationnel ACCELERATE** qui a fourni des données additionnelles à valeur descriptive ;
- **SPINRAZA®** (nusinersen, cf. Annexe 1) **a obtenu une ASMR III dans la stratégie thérapeutique (versus ASMR V dans la stratégie thérapeutique lors de la primo-inscription)**, en monothérapie, dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez une sous population de l'AMM (nourrissons et enfants au stade présymptomatique), sur la base de **données de cohorte historique issues de quatre études rétrospectives de la littérature** et d'une **nouvelle étude clinique NURTURE, de phase II, non comparative, multicentrique, en ouvert** suggérant une modification favorable de l'histoire naturelle de la maladie sur la survie sans ventilation (critère de jugement principal), la survie globale et les fonctions motrices (critères hiérarchisés) chez des enfants pré-symptomatiques avec 2 à 3 copies du gène SMN2.
- **KYPROLIS®** (carfilzomib, cf. Annexe 1) **a obtenu une ASMR III par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone (versus ASMR IV par rapport à l'association du lénalidomide et de la dexaméthasone lors de la primo-inscription)**, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur (indication de l'AMM), sur la base d'une **actualisation des données de survie globale de l'étude de phase III** qui démontre la supériorité de KYPROLIS®, en association au lénalidomide et à la dexaméthasone par rapport à l'association seule (lénalidomide et dexaméthasone) en termes de survie globale avec un gain absolu de 7,9 mois,

- **DARZALEX®** (daratumumab, cf. Annexe 1) **a obtenu une ASMR III par rapport au protocole bortézomib/melphalan/prednisone (versus ASMR IV par rapport au protocole bortézomib/melphalan/prednisone lors de la primo-inscription)**, en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone, dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches (indication de l'AMM), sur la base d'une **actualisation des données de survie globale de l'étude de phase III** qui démontre la supériorité de l'ajout de DARZALEX® au bortézomib, au melphalan et à la prednisone par rapport à l'association seule (bortézomib, melphalan et prednisone), en termes de survie globale avec une réduction du risque de décès de 40%,
- **IMBRUVICA®** (ibrutinib, cf. Annexe 1) **a obtenu une ASMR IV par rapport à l'association de la bendamustine et du rituximab (versus ASMR V dans la stratégie thérapeutique lors de la primo-inscription)**, en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités chez une sous population de l'AMM (patients non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose) sur la base d'une **nouvelle étude clinique de phase III** qui démontre la supériorité de l'ibrutinib par rapport à l'association bendamustine/rituximab avec un gain démontré sur la survie sans progression chez des patients âgés de plus de 65 ans et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose.

Les médicaments orphelins ayant eu une dévalorisation de leur niveau de SMR ou d'ASMR sont les suivants :

- **IMNOVID®** (pomalidomide, cf. Annexe 1) **a obtenu une ASMR V dans la stratégie thérapeutique (versus ASMR III dans la stratégie thérapeutique lors de la primo-inscription)**, en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (indication de l'AMM), sur la base d'une **nouvelle étude observationnelle, non comparative MIROIR** suggérant des résultats d'efficacité et de tolérance cohérents avec ceux de l'étude MM-003 en termes de survie sans progression, des **données de l'étude MM-003 déjà évaluées par la CT** montrant un gain modeste en termes d'efficacité notamment sur la survie sans progression, par rapport à la dexaméthasone à forte dose (devenu non cliniquement pertinent), d'une **actualisation des données de survie globale de l'étude MM-003 non retenue par la CT** en raison de son caractère exploratoire et de **nouvelles études non comparatives de phase II et III présentant un intérêt limité** en raison du caractère exploratoire de l'efficacité et de la population des études (patients insuffisants rénaux ayant un myélome multiple avec anomalies génétiques associées à un pronostic défavorable),
- **VOTUBIA®** (évérolimus, cf. Annexe 1) **a obtenu une ASMR III dans la stratégie thérapeutique (versus ASMR II dans la stratégie thérapeutique lors de la primo-inscription)**, en monothérapie, dans le traitement de

l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville et de l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (indication de l'AMM) sur la base d'une **actualisation des données de l'étude de phase III** qui suggèrent un maintien de la réduction du volume des tumeurs et de **nouvelles études observationnelles (dont deux à partir d'un registre)** portant principalement sur les caractéristiques des patients mais qui n'apportent pas de données plus cliniquement pertinentes que la réduction du volume tumoral, notamment en termes de proportion de patients devenus secondairement opérables et de données sur la stratégie thérapeutique optimale des tumeurs, **demandées par la CT.**

A noter que **NEXAVAR®** (sorafénib), **exclu de l'analyse globale, a obtenu un SMR insuffisant (versus SMR important lors de la primo-inscription)**, en monothérapie, dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés (indication de l'AMM), sur la base **d'études de phase III non retenues par la CT**, en raison de la population incluse, du choix du comparateur et de l'indication de l'étude, d'une **actualisation des données de survie globale l'étude de phase III** ne mettant pas en évidence de différence statistiquement significative en termes de survie globale entre le groupe sorafénib et le groupe placebo et étant donné que **NEXAVAR® n'a plus de place dans la prise en charge de ces patients** en raison de la place de plus en plus marginale des cytokines dans la stratégie thérapeutique actuelle.

La plupart des médicaments orphelins ont été réévalués sur l'actualisation des données d'études de phase II et de phase III (70%). **Environ 30% des médicaments ont été réévalués sur la base de données en vie réelle (registre, études observationnelles et données de cohorte historique).**

Dans la majorité des avis (71%), le suivi des études de phase II et de phase III ont permis la revalorisation du niveau de SMR ou d'ASMR. **Les données en vie réelle ont appuyé une revalorisation du niveau de SMR ou d'ASMR dans 29% des cas. Ainsi, les données en vie réelle peuvent impacter tous les aspects de la décision dont le SMR et de l'ASMR, au même titre que les données cliniques.**

À la suite des analyses effectuées sur les avis de la CT, les résultats observés seront discutés dans la dernière partie de cette thèse.

## 4. DISCUSSION DES RESULTATS AU REGARD DU CONTEXTE ACTUEL ET DES LIMITES DE L'ANALYSE

L'objectif de ce travail a été de déterminer l'impact des données en vie réelle sur l'évaluation par la Commission de la Transparence dans le cas de médicaments orphelins.

Ce travail s'est appuyé sur deux analyses menées à partir des avis de la Commission de la Transparence des médicaments orphelins et les transcriptions des débats entre 2018 et 2021.

La première analyse a permis d'étudier l'impact global des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins, tous types de demande confondus.

Les demandes d'inscription relatives aux médicaments orphelins présentaient majoritairement des données en vie réelle (58%). Dans le cas de médicaments orphelins, des données en vie réelle sont générées dès l'inscription (67% en primo-inscription et 14% en extension d'indication). Des données en vie réelle ont été plus fréquemment fournies et/ou demandées dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II ou III avec une faiblesse méthodologique au vue des attentes de la CT.

Les données en vie réelle fournies documentaient principalement la tolérance, la population cible et l'efficacité. Par ailleurs, la CT et les laboratoires étaient les principaux acteurs à l'origine de la génération de données en vie réelle.

Ensuite, une deuxième analyse a été conduite afin d'évaluer l'impact des données en vie réelle dans le cas d'une réévaluation par la CT.

Les données en vie réelle fournies lors des réévaluations ont impacté le niveau de SMR et d'ASMR, au même titre que les données cliniques. En effet, 30% des médicaments ont été réévalués sur la base de données en vie réelle.

Les données en vie réelle ont appuyé une revalorisation du niveau de SMR ou d'ASMR dans 29% des cas. Ces constats confirment l'intérêt que présente les études en vie réelle dans le cas de maladies rares, en complément des essais cliniques.

Cette dernière partie a été réalisée à partir des conclusions de l'analyse et des entretiens d'experts. Des entretiens ont été menés avec quatre associations de patients « maladies rares », deux experts méthodologistes spécialisés dans les données en vie réelle et un expert de la HAS.

#### 4.1. La sélection des médicaments orphelins n'est pas objective et représentative des maladies rares

Dans l'analyse de ces avis, nous nous sommes basés sur le statut de médicament orphelin délivré par l'EMA pour sélectionner les médicaments indiqués dans les maladies rares.

Néanmoins, les médicaments ayant ce statut sont majoritairement indiqués en hématologie (51%), en raison de la sur-segmentation des pathologies hématologiques par des biomarqueurs génétiques ouvrant le droit à cette désignation alors que les maladies concernées ne sont pas rares au sens strict du terme.

De plus, il a pu être mis en évidence au cours de cette analyse que le besoin médical était partiellement/mal couvert dans 68% des cas et couvert dans 4% des cas. Ces résultats confirment que l'octroi du statut de médicament orphelin est parfois discutable étant donné qu'il existe des alternatives thérapeutiques.

Par ailleurs, des discussions sont actuellement menées sur le statut de médicament orphelin au sein de l'EMA car ce statut n'a pas permis de particulièrement développer les médicaments dans les maladies rares et très rares. En effet, ce statut est très critiqué et considéré comme très protecteur des industries de santé car il constitue actuellement une stratégie d'accès au marché pour les industriels. Ainsi, ce statut risque d'évoluer dans les années à venir.

#### 4.2. La primo-inscription était le type de demande ayant le plus impacté les résultats

Dans cette analyse, nous avons inclus tous les types de demande (primo-inscription, extension d'indication, réévaluation à la demande du laboratoire et réévaluation à la demande des Autorités), à l'exception des renouvellements d'inscription. Le périmètre de l'analyse a semblé pertinent afin d'observer les tendances dès la primo-inscription des médicaments orphelins.

Les primo-inscriptions représentaient 60% des avis sélectionnés et ainsi, les données générées avant l'AMM correspondaient à 68% des données fournies.

Bien qu'une analyse de sensibilité sur les réévaluations ait été réalisée, la dynamique de l'analyse globale a été principalement impactée par les primo-inscriptions.

#### 4.3. Certains résultats sont difficilement interprétables en raison de facteurs confondants

Au cours de cette analyse, il a pu être observé que les médicaments orphelins ne se distinguent pas significativement des autres médicaments par leur type d'AMM. En



effet, les médicaments orphelins font majoritairement l'objet d'une AMM classique (58% *versus* 38% avec une AMM conditionnelle). Néanmoins, l'interprétation des AMM conditionnelles peut être difficile étant donné qu'elles portent sur les primo-inscriptions mais n'incluent pas toujours les extensions d'indication des médicaments. Ainsi, la proportion d'AMM conditionnelles est probablement sous-estimée, d'autant plus que les essais cliniques fournis dans le cas de médicaments orphelins sont fréquemment de phase I/II, II et II/III (36%).

Contrairement au type d'AMM, les médicaments orphelins se différencient des autres médicaments en terme d'accès précoce car il a été mis en évidence une fréquence élevée d'accès précoce (54%) dans le cas de médicaments orphelins. Ce constat semble cohérent avec le besoin rapide de thérapies. Bien que plus fréquent dans le cas de maladies rares, l'accès précoce n'est pas systématique car parfois les médicaments orphelins ne répondent pas aux critères d'éligibilité ou les laboratoires les commercialisant ne souhaitent pas solliciter une ATU. Ces constats ne sont pas spécifiques aux médicaments orphelins, il concerne de façon générale les médicaments innovants. De surcroît, dans le cadre de la doctrine d'évaluation de la HAS concernant l'autorisation d'accès précoce aux médicaments, il est précisé que les médicaments orphelins répondent par définition aux critères des médicaments qualifiés de présumé innovant.<sup>78</sup>

De plus, seuls 4 médicaments orphelins ont fait l'objet d'une consultation de l'EunetHTA, pourtant dédiée aux traitements présumés innovants.

De plus, des contributions d'associations de patients ont été fournies dans seulement 32% des cas. Ce résultat peut s'expliquer par la mise en place progressive des contributions d'associations de patients depuis 2017 et par la multiplicité des associations de patients « maladies rares » de taille variable. Les experts méthodologistes et des données en vie réelle indiquent que les enquêtes qualitatives ou quantitatives issues des contributions d'associations de patients ne sont pas des études en vie réelle car elles ne sont pas robustes et ne montrent que des tendances sans aucune démonstration. Pour ces raisons, certains experts soutenaient que ces enquêtes ne devaient pas être prises en compte par la CT. D'après les associations de patients, ces enquêtes issues des contributions d'associations de patients comportent des données en vie réelle qui servent de retour d'expérience en vie réelle et permettent d'illustrer l'impact sur la qualité de vie du patient et de l'aidant, de la maladie au quotidien et du traitement. Ces associations considèrent que les enquêtes réalisées sont robustes. Néanmoins, elles reconnaissent que la diffusion n'est pas toujours optimale et qu'il faut un nombre suffisant de patients, ce qui n'est pas envisageable dans le cas de maladies rares. Ainsi, les associations estiment que les contributions de patients ne sont pas toujours considérées à leur juste valeur par la CT.

L'analyse a mis en évidence que 60% des avis comportaient des données de qualité de vie. Ces données ont impacté le niveau de SMR ou d'ASMR dans 9% des cas, en raison de la faible méthodologie des études cliniques (étude en ouvert, critère exploratoire, etc.). Néanmoins, il a pu être difficile de déterminer, à travers des avis



CT et des transcrits, si une donnée de qualité de vie a été prise en compte car les niveaux de SMR ou d'ASMR sont déterminés par un ensemble de données intriquées entre elles.

Dans 60% des cas, les médicaments orphelins n'avaient pas d'impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, le parcours de vie et la qualité de vie. Lorsque les médicaments orphelins ont un impact attendu et/ou démontré sur l'organisation des soins, il était principalement attendu sur l'organisation des soins (60%) et démontré sur la qualité de vie (13%). Ces résultats soulignent que l'organisation des soins est généralement considérée dans le cas de maladies rares, d'autant plus au regard du besoin médical partiellement/non couvert dans 96% des cas.

La majorité des médicaments orphelins (72%) ont été remboursables dans l'indication de l'AMM. Seuls 28% des médicaments orphelins ont fait l'objet d'une restriction d'indication pour le remboursement. Ainsi, dans le cas de maladies rares, la CT est plus frileuse à restreindre le remboursement pour éviter une perte de chance pour le patient.

Par ailleurs, 61% des demandes de remboursement portaient sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Ainsi, bien que la prescription des médicaments orphelins puisse être réservée aux centres de références et de compétences, leur délivrance peut se faire en ville dans 39% des cas.

Environ 70% des médicaments étaient pris en charge à l'hôpital dont 63% en intra-GHS et 37% en sus. Ces éléments soulignent que les médicaments orphelins, principalement utilisés à l'hôpital, sont majoritairement financés en intra-GHS, ce qui confirme que les médicaments orphelins ne contribuent pas de façon majeure aux dépenses de santé.<sup>2,41</sup> Néanmoins, en raison de la proportion de médicaments financés en sus, nous pouvons nous demander si les critères d'éligibilité à la liste en sus tels que les niveaux de SMR, d'ASMR et l'ISP peuvent biaiser l'évaluation d'un médicament orphelin et ainsi, l'impact des données en vie réelle.

Enfin, le délai moyen de traitement par la CT des médicaments orphelins est relativement long (306 jours) par rapport aux autres médicaments remboursables (105,5 jours en 2020<sup>17</sup>). Le délai moyen de traitement par le CEPS est également relativement long (390 jours) par rapport aux autres médicaments remboursables non génériques (176 jours en 2019<sup>41</sup>). Ainsi, les médicaments orphelins ne sont pas plus rapidement évalués que les autres médicaments. Néanmoins, ces délais n'entraînent pas de délai d'accès aux patients car la majorité des médicaments orphelins bénéficient d'une ATU. De plus, le prix de l'ATU étant libre, les industriels peuvent tarder à négocier le prix du médicament.

#### 4.4. Des analyses complémentaires n'étaient pas réalisables sur certains critères en raison d'un manque de données disponibles

En raison du faible nombre de données en vie réelle fournies autre que des données d'accès précoce (32%) et du faible nombre de réévaluation (19%) au cours de l'analyse, il est difficile de confirmer que le type d'étude en vie réelle fourni est différent selon le niveau d'ASMR obtenu.

D'après des experts méthodologistes, dans le cas d'une ASMR II ou III, une étude en vie réelle sur l'efficacité et la tolérance est plus fréquemment réalisée que dans le cas d'ASMR IV ou V. Dans le cas d'une ASMR IV ou V, une étude en vie réelle sur la qualité de vie et le parcours de soins est plus fréquemment réalisée que dans le cas d'ASMR II ou III étant donné la prise de risque que constituerait une étude en vie réelle sur l'efficacité et la tolérance pour un industriel.

Dans le cas de maladies rares, des données en vie réelle portant sur le besoin médical et l'organisation des soins ont été fournies dans seulement 4 avis lors de la primo-inscription. Des données d'efficacité et de tolérance en vie réelle ont été fournies dans un seul avis lors d'une réévaluation et aucune donnée en vie réelle de qualité de vie a été fournie lors d'une réévaluation. Bien que les experts méthodologistes aient affirmé que les études en vie réelle portent généralement sur le besoin médical lors de la primo-inscription ainsi que sur la qualité de vie, l'efficacité et la tolérance lors d'une réévaluation, les données disponibles pour l'analyse n'ont pas permis de confirmer ces dires.

#### 4.5. L'analyse des avis CT et des transcrits n'est pas assez large pour saisir l'ensemble des initiatives lancées dans le cas des maladies rares

Bien qu'aucune réévaluation sur la base de données en vie réelle n'a été demandée dans 64% des cas, les réévaluations sur la base de données en vie réelle sont plus généralement demandées (36%) que sur autre type de données (6%) dans le cas des maladies rares. Par ailleurs, les réévaluations sur la base de données en vie réelle sont demandées dans l'optique de réévaluer le SMR et ce, quel que soit le niveau de SMR obtenu. L'ensemble de ces tendances a également été mis en évidence pour les demandes de données en vie réelle, ce qui est cohérent avec le fait que les données demandées font généralement l'objet de réévaluations.

A noter qu'aucun SMR conditionnel explicite n'a été observé dans le cadre de cette analyse. L'absence de SMR conditionnel explicite s'explique par le fait que l'avis favorable d'un médicament orphelin est généralement conditionné à des données en vie réelle et par le fait que très peu de SMR conditionnels explicites ont été obtenus depuis sa mise en place.

La mise à jour de données préexistantes (ex : cohortes, de registres, études demandées par l'EMA comme le PGR) est très fréquente. En effet, le suivi de données en vie réelle a été demandé dans 24% des cas (dont 13% de suivi d'études

en cours et 11% de suivi d'études en cours et de nouvelles données). Ce résultat est cohérent avec la volonté exprimée par la CT de capitaliser sur les données existantes. Cette démarche permet de réduire la duplication des initiatives de collecte sur le terrain afin de faciliter les inclusions et aussi d'avoir du recul à long terme.

Dans cette analyse, les études en vie réelle les plus fréquemment demandées par la CT étaient des études descriptives. Ce constat a été confirmé par un expert de la HAS qui affirme que les demandes de données comparatives en vie réelle par la CT étaient actuellement limitées.

Par ailleurs, il existe plus d'initiatives de génération de données en vie réelle dans le cas de maladies rares du fait du besoin d'investiguer la maladie avant même d'investiguer les traitements associés. L'ensemble de ces initiatives n'a pas pu être capturé à travers cette analyse d'avis et de transcrits.

#### 4.6. Des choix et des segmentations des types de données en vie réelle discutables

Pour cette analyse, des regroupements de données en vie réelle ont été effectués, ce qui ne permet pas de distinguer la part de chaque type d'étude dans les données fournies et demandées. Lors des entretiens menés, des critiques à l'égard des études à inclure dans les données en vie réelle ont été émises.

Par exemple, les essais pragmatiques, bien que relativement peu fréquents et non présents dans l'analyse, ne sont pas considérés comme des données en vie réelle étant donné qu'ils sont protocolisés, ils sont à la frontière entre les données en vie réelle et les essais cliniques.

Au cours de l'analyse, des données en vie réelle ont été fournies dans 58% des cas. Ce résultat confirme bien que les médicaments orphelins présentent généralement des données en vie réelle. La proportion d'AMM conditionnelles (38%) explique en partie la présence de ces données car bien qu'elles soient générées dans le cadre de l'AMM, elles peuvent également servir à l'évaluation par la CT. Par ailleurs, des données post-AMM ont été fournies dans 48% des cas lorsque l'essai clinique était de phase II maximale et dans 24% des cas que l'étude clinique était de phase III maximale. Ces données ont été majoritairement fournies dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase II avec une faiblesse méthodologique (caractère en ouvert et non comparatif). Ainsi, les données en vie réelle ont servi à pallier l'absence d'étude de phase III de méthodologie robuste.

Dans le cas de médicament orphelins, les données en vie réelle fournies sont majoritairement des données pré-AMM (68%), en cohérence avec le nombre important de données d'ATU (64%) et la plus grande proportion d'avis CT de primo-inscription/extension d'indication dans l'analyse. Malgré ce constat, l'ensemble des données recueillis dans le cadre de l'ATU n'étaient pas détaillés dans la plupart des avis CT. En effet, seul le rapport d'ATU de TAKHZYRO® (lanadélumab, cf. Annexe 1)

a été détaillé de façon exhaustive dans l'avis CT. Cette absence de détails sur les données d'ATU s'explique par la faible qualité de ces données, souvent parcellaires, du fait de leur objectif principal qui est de recueillir des données de tolérance. Cette limite est également due à des délais trop courts ne permettant pas de collecter des données exhaustives autres que données descriptives des patients.

La collecte de données d'ATU constitue un enjeu de la réforme de l'accès précoce. Dans cette réforme, le rôle de la HAS sera revalorisé dans le processus de décision. En effet, la construction du protocole d'utilisation thérapeutique se fera en accord avec la HAS afin de recueillir des données plus exhaustives que les données de tolérance collectées historiquement. Ainsi, la HAS demandera l'intégration d'un *Patient-Reported Outcomes Measures* dans les données d'ATU. De plus, les laboratoires auront des sanctions financières si le recueil de données n'est pas de bonne qualité. La HAS a la volonté de faire monter en qualité ces données d'accès précoce afin d'alimenter les évaluations de la HAS que ce soit pour décider du maintien de l'accès précoce, pour déterminer la population cible, ou pour les niveaux de SMR et d'ASMR. Cette réforme, applicable à partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021, est très attendue par la HAS.

Par ailleurs, certains experts ont expliqué que les données d'accès précoce ne faisaient pas partie des données en vie réelle car les patients inclus dans les ATU doivent respecter scrupuleusement le Résumé des Caractéristiques Produit déposé et peuvent ne pas correspondre à la population traitée en vie réelle, du fait que l'ATU soit octroyée dans une population très restreinte où aucune alternative n'est disponible. Néanmoins, depuis la loi LFSS 2021, elles peuvent être considérées comme des données en vie réelle. Dans le cadre de notre analyse, nous les avons inclus dans les données en vie réelle, ce qui peut constituer un biais de sélection de données au regard de ces éléments.

Compte tenu du type de données majoritairement fournies, les laboratoires étaient les principaux initiateurs de la génération de données en vie réelle (91%). Des données d'ATU ont été principalement fournies pour documenter l'efficacité, la tolérance et la population cible des médicaments orphelins. Par ailleurs, dans le cas de maladies rares, il peut être nécessaire de réaliser des études *ad hoc* afin de qualifier et quantifier la population cible étant donné qu'elle constitue un élément clé de la négociation de prix avec le CEPS. Des études observationnelles ont été majoritairement fournies pour documenter la qualité de vie, l'utilisation, la prescription, la stratégie thérapeutique et l'utilisation hors AMM des médicaments orphelins.

Ensuite, des données en vie réelle ont été demandées dans 43% des cas et ces données ont été demandées par la CT dans 55%. D'après un expert de la HAS, ces résultats sont cohérents avec le nombre assez élevé de demandes d'études en vie réelle depuis quelques années (environ une vingtaine par an) et confirment que les médicaments orphelins font plus souvent l'objet de demandes en vie réelle que les autres médicaments, notamment en raison des incertitudes qui subsistent sur la

maladie ainsi que sur l'efficacité et la tolérance des traitements évaluées avec un moindre niveau de preuve parfois.

Ces données en vie réelle ont été demandées principalement dans le cas d'un essai clinique de phase II avec une faiblesse méthodologique (90%) et dans le cas d'un essai clinique de phase III en l'absence d'un comparateur actif (69%). Dans le cas de médicament orphelins, les données en vie réelle demandées sont majoritairement des études observationnelles (64%) dont les registres constituaient le principal type d'étude observationnelle demandée (38%). Ce constat est cohérent avec le fait que l'EMA demande systématiquement la mise en place d'un registre dans le cas de maladies rares.

L'ensemble des experts s'est accordé sur le fait que les registres sont particulièrement adaptés dans le cas de maladies rares en raison des faibles effectifs et de leur exhaustivité. Certains les considèrent même plus complets que les cohortes du fait de l'intervention d'ARS dans les registres. Néanmoins, les experts déplorent la multiplicité des registres avec des registres régionaux et nationaux ainsi que le manque de communication et de partage des données entre les plateformes et les registres. Des problèmes de saisie des données et de coordination des bases de données ont également été mis en évidence. De plus, les registres ne collectent pas certaines données d'intérêt comme l'efficacité des traitements ou collectent des informations trop diverses, ce qui explique leur faible qualité. Comme l'a expliqué l'expert HAS, la CT a le souhait de favoriser les registres maladies et de monter en qualité ces registres dans le cas des maladies rares (ex : meilleure coordination des centres d'experts). En contrepartie d'un financement, les laboratoires ont un accès facilité aux données générées dans ces registres.

Des études observationnelles ont été principalement demandées pour documenter l'efficacité, la tolérance, la population cible, la qualité de vie, l'utilisation, la stratégie thérapeutique, les populations particulières, l'observance, les délais de fabrication, le schéma posologique et la résistance aux médicaments orphelins. Ces études demandées auront également un impact sur le maintien de l'AMM et les niveaux de SMR et d'ASMR des médicaments orphelins.

De plus, nous avons inclus les études de phase IV dans l'analyse, bien qu'elles regroupent des essais cliniques et des études observationnelles. Il aurait donc fallu faire la distinction lorsque nous avons déterminé ce type d'étude dans l'analyse, ce qui n'était pas toujours possible avec données disponibles dans les avis CT et les transcrits. Néanmoins, ces études de phase IV ne représentaient que 7% des études demandées.

Enfin, la proportion d'analyse sur bases de données administratives était très limitée avec seulement 5% des études concernées. D'après les experts, les bases de données administratives ne sont pas beaucoup utilisées dans le cas de maladies rares car elles comportent de nombreux biais et les données cliniques spécifiques à ces pathologies ne sont pas collectées dans le SNDS, d'autant plus qu'il subsiste souvent des incertitudes sur ces aspects cliniques. Le faible recours à ces bases de données administratives s'explique également par le risque d'identification de



patients, l'absence de traçabilité des médicaments intra-GHS et par la présence de registres maladies de bonne qualité dans le cas de maladies rares. Les experts recommandent un chainage probabiliste du SNDS et des registres mais reconnaissent qu'il entraîne une perte d'information, qui peut ne pas être acceptable dans le cas de maladies rares où les effectifs sont très faibles.

#### 4.7. Le choix de la perspective CT ne permet pas de saisir la complexité des relations entre les acteurs impliqués dans les maladies rares et l'impact de ces données dans l'ensemble des dimensions de l'évaluation

L'évaluation des médicaments orphelins par la CEESP n'a pas été traitée dans ce travail. Son analyse aurait pu compléter les résultats observés dans l'analyse CT. En effet, certains experts affirment que les médicaments orphelins ne donnent pas toujours lieu à des réserves majeures bien qu'elles auraient été obtenues dans le cas de médicaments non orphelins car la CEESP reconnaît la difficulté de réaliser des modèles avec les données disponibles dans le cas de maladies rares.

La confidentialité des prix nets négociés n'a pas permis de mener une analyse sur la corrélation entre le niveau d'efficacité et le prix au cours du temps. D'après les experts, la clémence des autorités envers les médicaments orphelins est pondérée par le prix demandé par les industriels. En effet, le libellé maladie rare ne dédouane plus l'industriel de démontrer un certain niveau d'efficacité pour obtenir un prix élevé comme cela a pu être le cas auparavant.

Par ailleurs, le point de vue sur la prise en considération des associations de patients n'a pas pu être capturé au cours de l'analyse en raison de périmètre de cette dernière. Les experts s'accordent à dire que la voix des associations de patients est de plus en plus prise en compte au sein des Autorités afin d'argumenter notamment le besoin médical, l'ISP et le niveau d'ASMR. Néanmoins, certaines associations de patients atteints de maladies rares trouvent que leur rôle n'est pas valorisé et que leurs démarches ne sont pas toujours entendues. En effet, elles trouvent que les contributions écrites ont leurs limites car elles sont retranscrites par un représentant des usagers qui peut mal interpréter l'intérêt médical du médicament. D'autre part, certaines maladies rares ne sont pas représentées par une association de patients du fait de leur très faible prévalence. De plus, les associations de patients sont souvent suspectées d'être instrumentalisées par les industriels. La plupart des associations de patients atteints de maladies rares n'ont pas eu de contact avec l'EMA étant donné que la filière internationale de l'association échange directement avec l'EMA. Le CEPS ne sollicite pas ces associations car il ne peut pas recevoir l'ensemble des associations de patients qui sont très nombreuses dans le cas de maladies rares. Les associations de patients sont néanmoins très sollicitées par l'ANSM qui prend en considération leur avis et leurs données. De plus, elles vont être prochainement impliquées dans le nouveau dispositif d'accès précoce, aux côtés de la HAS.



Enfin, les laboratoires sont la partie prenant à l'origine des données générées dans 26% des cas. Ainsi, les laboratoires sont très fréquemment à l'initiative de la génération de données en vie réelle. Les données générées par les laboratoires devraient principalement fournir des données sur l'efficacité (30%) et la tolérance (29%) des médicaments orphelins. Malgré ce constat, l'expert de la HAS explique que les laboratoires pharmaceutiques n'anticipent pas assez les demandes de données en vie réelle et que la plupart d'entre eux sont dans l'attente des demandes des Autorités. Néanmoins, cette pratique reste laboratoire-dépendant et très hétérogène. En effet, certains laboratoires ont des départements dédiés à la génération de données en vie réelle.

#### 4.8. L'impact des données en vie réelle est difficile à déterminer

Dans l'analyse globale, les données en vie réelle documentaient principalement la population cible (29% des données en vie réelle fournies et 12% des données en vie réelle demandées), la tolérance (30% des données en vie réelle fournies et 18% des données en vie réelle demandées) et l'efficacité (19% des données en vie réelle fournies et 16% des données en vie réelle demandées). Ces résultats sont en accord avec les dires des experts. En effet, les experts ont affirmé que les données en vie réelle étaient pertinentes pour observer la tolérance et la durée d'efficacité. Ainsi, ces éléments soulignent la présence de données manquantes dans le cas de maladies rares, notamment en raison de la difficulté à documenter la population cible et à réaliser des études cliniques de haut niveau de preuve. Néanmoins, les données en vie réelle fournies, bien que prises en compte par la CT, n'ont pas eu d'impact sur l'évaluation du niveau de SMR (y compris SMR conditionnel) ou du niveau d'ASMR.

Dans l'analyse de sensibilité sur les réévaluations, environ 30% des médicaments ont été réévalués sur la base de données en vie réelle (registre, études observationnelles et données de cohorte historique). Dans le cas de maladies rares, les données en vie réelle peuvent impacter tous les aspects de la décision dont le SMR et de l'ASMR. En effet, les données en vie réelle ont appuyé une revalorisation du niveau de SMR ou d'ASMR dans 29% des cas.

Malgré ce constat, l'expert HAS a indiqué qu'il était difficile de déterminer la donnée ayant permis d'obtenir un niveau de SMR ou d'ASMR car ces niveaux sont déterminés par un ensemble de données intriquées entre elles. Néanmoins, la plupart des experts estimaient que les données en vie réelle avaient plus d'impact sur le SMR et l'ASMR dans le cas des médicaments orphelins du fait du besoin médical.

#### 4.9. La qualité des données en vie réelle fournies n'est pas connue

Bien que fournies, certaines données en vie réelle n'ont pas été pris en compte par la CT notamment en raison du biais de sélection. Néanmoins, l'absence de détails sur la méthodologie des données en vie réelle fournies ne permet pas de conclure sur leur robustesse.

Au vu de ces éléments, nous nous sommes interrogées sur la robustesse des données en vie réelle. L'ensemble des experts a affirmé que les études en vie réelle peuvent être considérées comme robustes lorsqu'elles sont en conformité avec les standards et recommandations méthodologiques connues et internationalement reconnues. Les études en vie réelle doivent répondre à plusieurs critères :

- les données en vie réelle doivent être transparentes du protocole à la publication des résultats,
- les données en vie réelle doivent être de qualité au niveau de la collecte, de la traçabilité, du monitoring et du codage,
- les données en vie réelle doivent être représentatives de la pratique française (ex : sélection des centres),
- des méthodes statistiques (ex : score de propension, technique ZOLAN, contrôle de biais à priori et à postérieur) doivent être ajoutées lors de la comparaison de deux stratégies ou de deux produits de santé.

Par ailleurs, l'exhaustivité n'est pas un gage de qualité : une étude réalisée sur un échantillon représentatif est tout aussi robuste qu'une étude réalisée sur l'ensemble de la population.

Malgré les spécificités méthodologiques liées aux maladies rares, le respect des critères méthodologiques des études en vie réelle n'est pas impacté dans le cas de maladies rares selon l'expert HAS. En effet, la HAS estime que le recrutement peut être plus simple dans le cas de maladies rares car les centres experts sont identifiés et connus. Elle reste néanmoins consciente que les inclusions seront plus difficiles dans le cas de maladies rares et qu'il existe des difficultés en termes de puissance statistique dans le cadre d'une comparaison. Ainsi, les maladies rares ne sont pas un frein à la qualité des données en vie réelle.

#### 4.10. La méthode d'analyse ne permet pas de comparer l'impact des données en vie réelle dans le cas de maladies rares par rapport à leur impact dans le cas de maladies non rares

Certains experts affirment que la CT est plus clémentine et qu'elle accepte plus facilement les données en vie réelle, en complément des études cliniques, dans le cas de maladies rares, au vu des difficultés à réaliser des essais et du besoin médical.

Cette prise de position n'a pas pu être démontrée dans l'analyse en raison de l'absence de comparaison de l'impact des données en vie réelle dans le cas de maladies non rares.

#### 4.11. Perspectives d'évolution

Plusieurs perspectives d'évolution des données en vie réelle dans le cas de maladies rares sont à venir. En effet, la réforme de l'accès précoce va permettre à court terme de capitaliser sur les périodes d'ATU et augmenter la qualité de ces données.

Cette réforme va s'adresser particulièrement aux maladies rares car un des critères d'éligibilité est d'être indiqué dans une « maladie grave ou rare ». De plus, de nombreux statuts de médicaments orphelins font actuellement l'objet d'ATU, ce qui va perdurer dans l'accès précoce.

A long terme, la réforme de l'accès précoce permettra la réutilisation des données d'accès précoce très rapidement après la mise sur le marché (ex : chainage avec SNDS).

Dans les prochaines années, il faut ainsi s'attendre à une amélioration de la qualité des données d'accès précoce ainsi qu'à une réutilisation de ces données après la primo-inscription. Il serait alors intéressant d'effectuer une analyse comparant la France, un des rares pays à avoir ce système d'accès précoce, aux autres pays du monde en termes d'analyse des données en vie réelle fournies, de leur impact et des systèmes associés, d'autant plus que les Etats-Unis et l'Angleterre ont des systèmes d'évaluation spécifiques aux médicaments orphelins.

La collecte de données en vie réelle dans le cas de dispositifs médicaux, en particulier d'objets connectés, pourrait également constituer une piste de recherche.

## 5. CONCLUSION

Depuis quelques années, l'importance des données en vie réelle a été réaffirmée par les autorités, notamment avec la mise en place de registres maladies et d'études post-inscription. En raison des incertitudes inhérentes aux maladies rares que ce soit sur la pathologie, l'efficacité ou la tolérance des traitements mis sur le marché avec des essais cliniques de phases précoces, l'intérêt des données en vie réelle dans ces maladies est renforcé.

Etant considéré comme robustes au même titre qu'un essai clinique randomisé et complémentaires des études cliniques, nous nous sommes intéressés à déterminer l'impact des données en vie réelle dans le cas des médicaments orphelins.

Dans le cas de maladies rares, des données en vie réelle ont été plus fréquemment fournies et/ou demandées dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II ou III avec une faiblesse méthodologique au vu des attentes de la CT. Les données en vie réelle fournies documentaient principalement la tolérance, la population cible et l'efficacité. Lors de l'analyse, il a également été mis en évidence que les données en vie réelle fournies lors des réévaluations ont impacté le niveau de SMR et d'ASMR, au même titre que les données cliniques.

Ainsi, les données en vie réelle ont un impact majeur dans le cas de maladies rares sur le niveau de SMR et d'ASMR, contrairement aux maladies dites non rares. Par ailleurs, la CT et les laboratoires étaient les principaux acteurs à l'origine de la génération de données en vie réelle. La Commission de la Transparence déplore néanmoins le manque de données robustes d'ATU dans de nombreux avis. Ces données auraient pu permettre d'alimenter les évaluations de la Commission de la Transparence notamment en termes de SMR et d'ASMR.

Ces conclusions confirment l'intérêt que présente les études en vie réelle dans le cas de maladies rares, en complément des essais cliniques. Il est par ailleurs envisageable que ces données prennent une plus grande importance dans les années à venir et ce, dès la primo-inscription des médicaments orphelins avec la réforme d'accès précoce.

Dans les prochaines années, il faut ainsi s'attendre à une amélioration de la qualité des données d'accès précoce ainsi qu'à un meilleur suivi de l'actualisation de ces données après la primo-inscription. Il serait alors intéressant d'effectuer une analyse comparant la France, un des rares pays à avoir ce système d'accès précoce, aux autres pays du monde en termes d'analyse des données en vie réelle fournies, de leur impact et des systèmes associés, d'autant plus que les Etats-Unis et l'Angleterre ont des systèmes d'évaluation spécifiques aux médicaments orphelins.

La collecte de données en vie réelle dans le cas de dispositifs médicaux, en particulier d'objets connectés, pourrait également constituer une piste de recherche.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Bégaud B., Polton D. et von Lennep F. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : l'exemple du médicament. (2017).
2. LEEM. Livre blanc : L'engagement du Leem pour les maladies rares. (2020).
3. LEEM. Recherche et développement. Site internet du LEEM. <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>. Page consultée le 29 avril 2021. (2020).
4. LEEM. Accès au marché. Site internet du LEEM. <https://www.leem.org/acces-au-marche>. Page consultée le 29 avril 2021. (2020).
5. EMA. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins. (1999).
6. Nabarette, H., Peterka, J., Urtizberea, J. A. & Brignol, T. N. Médicaments orphelins : un nouveau concept à l'épreuve du temps. *Cah. Myol.* 5–10 (2018) doi:10.1051/myolog/201817002.
7. EMA. Orphan Medicines Figures 2000-2020. (2021).
8. EMA. Annual Report 2018. (2019).
9. EMA. Human medicines : highlights of 2019. (2020).
10. EMA. European public assessment reports (EPAR): Download table. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>. Page consultée le 20 mai 2021. (2021).
11. LEEM. ATU : un accès précoce des patients aux médicaments à renforcer ? Site internet du LEEM. <https://www.leem.org/100-questions/atu-un-acces-precoce-des-patients-aux-medicaments-renforcer>. Page consultée le 29 avril 2021.

12. Légifrance. Article L162-17 - Code de la sécurité sociale.  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041397304/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397304/). Page consultée le 19 mai 2021. (2021).
13. Légifrance. Article L5123-2 - Code de la santé publique.  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000041397449/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397449/). Page consultée le 19 mai 2021. (2021).
14. HAS. Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants. (2020).
15. HAS. Rapport annuel d'activité de la CT 2017. (2018).
16. HAS. Comprendre l'évaluation des médicaments. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments). Page consultée le 1 mai 2021. (2019).
17. HAS. Rapport annuel d'activité de la CT 2020. (2021).
18. HAS. Déposer un dossier d'évaluation d'un médicament. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1046750/fr/deposer-un-dossier-d-evaluation-d-un-medicament](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1046750/fr/deposer-un-dossier-d-evaluation-d-un-medicament). Page consultée le 1 mai 2021. (2021).
19. Légifrance. Décret n°2020-1090 du 25 août 2020 portant diverses mesures relatives à la prise en charge des produits de santé.  
<https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGIARTI000042267406/2020-08-28/>. Page consultée le 1 mai 2021. (2020).
20. HAS. Doctrine de la Commission de la Transparence : principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. (2020).
21. HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu)

- smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr. Page consultée le 1 mai 2021. (2013).
22. HAS. Rapport annuel d'activité de la CT 2019. (2020).
23. DGOS. L'offre de soins. *Ministère des Solidarités et de la Santé*  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/maladies-rares/article/l-offre-de-soins>. Page consultée le 1 mai 2021. (2021).
24. Guillevin, L. L'évaluation des médicaments dans les maladies rares. *médecine/sciences* **32**, 19–22 (2016).
25. HAS. Rapport annuel d'activité de la HAS 2019. (2020).
26. HAS. Comprendre l'évaluation économique des produits de santé.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1502595/en/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/en/comprendre-l-evaluation-economique-des-produits-de-sante). Page consultée le 2 mai 2021. (2019).
27. HAS. Zoom sur les avis d'efficience – Évaluer le juste coût des progrès en santé.  
[https://has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974409/fr/zoom-sur-les-avis-d-efficience-evaluer-le-juste-cout-des-progres-en-sante](https://has-sante.fr/jcms/pprd_2974409/fr/zoom-sur-les-avis-d-efficience-evaluer-le-juste-cout-des-progres-en-sante). Page consultée le 1 mai 2021. (2019).
28. Légifrance. Article R161-71-3 - Code de la sécurité sociale.  
[https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037008543/2018-06-07). Page consultée le 1 mai 2021. (2018).
29. HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. (2020).
30. CEPS et Leem. Accord-cadre du 05/03/2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem). (2021).
31. Ministère des Solidarités et de la Santé. La fixation des prix et du taux de remboursement.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et->



maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement. Page consultée le 1 mai 2021. (2016).

32. Assurance Maladie. La gouvernance de l'Assurance Maladie. <https://assurance-maladie.ameli.fr/qui-sommes-nous/notre-fonctionnement/gouvernance/gouvernance-assurance-maladie>. Page consultée le 2 mai 2021. (2021).
33. Légifrance. Article R322-1 - Code de la sécurité sociale. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000030919417/2021-05-01/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000030919417/2021-05-01/). Page consultée le 1 mai 2021. (2021).
34. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. La complémentaire santé : acteurs, bénéficiaires, garanties - édition 2019. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-documents-de-reference/panoramas-de-la-drees/la-complementaire-sante-acteurs>. Page consultée le 20 mai 2021. (2019).
35. Légifrance. Article D322-1 - Code de la sécurité sociale. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024267096/2021-05-01/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024267096/2021-05-01/). Page consultée le 1 mai 2021. (2021).
36. Assurance Maladie. Définition de l'ALD. <https://www.ameli.fr/medecin/exercice-liberal/prescription-prise-charge/situation-patient-ald-affection-longue-duree/definition-ald>. Page consultée le 1 mai 2021. (2021).
37. Assurance Maladie. Tableaux récapitulatifs des taux de remboursement. <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/tableau-recapitulatif-taux-remboursement/tableau-recapitulatif-taux-remboursement>. Page consultée le 1 mai 2021. (2021).

38. Ministère des Solidarités et de la Santé. CEPS (Comité économique des produits de santé). <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>. Page consultée le 2 mai 2021. (2021).
39. Ministère des Solidarités et de la Santé. Composition du Comité économique des produits de santé (CEPS) et déclarations publiques d'intérêts (DPI). *Ministère des Solidarités et de la Santé* <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/composition-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps-et-declarations-316922>. Page consultée le 19 mai 2021. (2021).
40. Légifrance. Article L162-17-3 - Code de la sécurité sociale. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031931783/2021-04-07](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031931783/2021-04-07). Page consultée le 2 mai 2021. (2021).
41. CEPS. Rapport annuel d'activité du CEPS 2019. (2020).
42. Légifrance. Article L162-16-4 - Code de la sécurité sociale. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000038725828/2019-07-05](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038725828/2019-07-05). Page consultée le 2 mai 2021. (2019).
43. Bolislis, W. R., Fay, M. & Kühler, T. C. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions. *Clin. Ther.* **42**, 926–938 (2020).
44. Garrison, L. P., Neumann, P. J., Erickson, P., Marshall, D. & Mullins, C. D. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **10**, 326–335 (2007).

45. Berger, M. L. *et al.* Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **26**, 1033–1039 (2017).
46. Makady, A., de Boer, A., Hillege, H., Klungel, O. & Goettsch, W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health* **20**, 858–865 (2017).
47. Polton D. Données de vie réelle : un enjeu majeur, une dynamique qui s'accélère. Colloque HAS. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/colloque-has-d-polton.pdf>. (2019).
48. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juillet 2020 pour la réévaluation de PRADAXA. (2020).
49. HAS. Guide méthodologique : Études en vie réelle pour l'évaluation des médicaments et dispositifs médicaux. (2021).
50. Saturni, S. *et al.* Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm. Pharmacol. Ther.* **27**, 129–138 (2014).
51. Song, J. W. & Chung, K. C. Observational Studies: Cohort and Case-Control Studies. *Plast. Reconstr. Surg.* **126**, 2234–2242 (2010).
52. Barrett, D. & Noble, H. What are cohort studies? *Evid. Based Nurs.* **22**, 95–96 (2019).
53. Finkel, R. S. *et al.* Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* **83**, 810–817 (2014).

54. Suvarna, V. Phase IV of Drug Development. *Perspect. Clin. Res.* **1**, 57–60 (2010).
55. Smith, P. G., Morrow, R. H. & Ross, D. A. *Phase IV studies. Field Trials of Health Interventions: A Toolbox. 3rd edition* (OUP Oxford, 2015).
56. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 mai 2018 pour l'inscription de RAVICTI. (2018).
57. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 janvier 2020 pour l'inscription de VERKAZIA. (2020).
58. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2017 pour le renouvellement d'inscription de PROCORALAN. (2017).
59. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour la réévaluation de PROLIA. (2020).
60. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juillet 2020 pour la réévaluation de SPINRAZA. (2020).
61. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2020 pour l'inscription de ZOLGENSMA. (2020).
62. Inserm. Les registres de morbidité. <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-en-sante-publique/registres-morbidite>. Page consultée le 2 mai 2021.
63. Ministère des Solidarités et de la Santé. Évaluation du plan national maladies rares 2011 - 2016. (2016).
64. Ford, I. & Norrie, J. Pragmatic Trials. *N. Engl. J. Med.* **375**, 454–463 (2016).
65. Eschwège, E. & Bouvenot, G. Essais explicatifs ou pragmatiques, le dualisme. *Rev. Médecine Interne* **15**, 357–361 (1994).

66. Nierenberg, A. A. *et al.* Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* **77**, 90–99 (2016).
67. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 19 février 2020 pour la réévaluation d'IMNOVID. (2020).
68. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 février 2021 pour la réévaluation de RYDAPT. (2021).
69. Portail Epidemiologie - France | Health Databases. Catalogue des bases de données individuelles en santé en France. <https://epidemiologie-france.aviesan.fr/>. Page consultée le 2 mai 2021.
70. O'Sullivan, A. K., Thompson, D. & Drummond, M. F. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* **8**, 67–79 (2005).
71. Raftery, J. *et al.* Clinical trial metadata: defining and extracting metadata on the design, conduct, results and costs of 125 randomised clinical trials funded by the National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* **19**, 1–138 (2015).
72. Légifrance. Article R163-18 - Code de la sécurité sociale. [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042270966/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270966/). Page consultée le 3 mai 2021. (2021).
73. HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2020 pour la réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités de référence et génériques). (2020).

74. HAS. Rapport annuel d'activité de la CT 2018. (2019).
75. Légifrance. Loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019. (2018).
76. P. Lechat. Procédures d'AMM - Autorisations de mise sur le marché.
77. HAS. Projets européens et internationaux. *Haute Autorité de Santé*  
[https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1500444/fr/projets-europeens-et-internationaux](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500444/fr/projets-europeens-et-internationaux).  
Page consultée le 31 août 2021. (2013).
78. HAS. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. (2021).

## ANNEXE

Annexe 1 : Extraction des avis CT des médicaments orphelins analysés

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
SPINRAZA®	nusinersen	BIOGEN	31/01/2018	Inscription	SPINRAZA® est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
SPINRAZA®	nusinersen	BIOGEN	22/07/2020	Réévaluation à la demande des Autorités	SPINRAZA® est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q.
CRYSVITA®	burosumab	KYOWA KIRIN PHARMA	23/01/2019	Inscription	CRYSVITA® est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse.
CRYSVITA®	burosumab	KYOWA KIRIN PHARMA	12/06/2019	Inscription	CRYSVITA® est indiqué dans le traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X avec signes radiographiques d'atteinte osseuse chez les enfants âgés d'un an et plus et les adolescents en phase de croissance osseuse.
PREVYMIS®	letermovir	MSD	05/09/2018	Inscription	PREVYMIS® est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo virus et de la maladie à cytomégalo virus chez les adultes séropositifs au cytomégalo virus



Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
RYDAPT®	midostaurine	NOVARTIS	14/06/2018	Inscription	RYDAPT® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par RYDAPT® en monothérapie.
RYDAPT®	midostaurine	NOVARTIS	27/06/2018	Inscription	RYDAPT® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes, en monothérapie.
RYDAPT®	midostaurine	NOVARTIS	17/02/2021	Réévaluation à la demande des Autorités	RYDAPT® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes, en monothérapie.
GAZYVARO®	obinutuzumab	ROCHE	18/04/2018	Extension d'indication	GAZYVARO® associé à une chimiothérapie en induction, suivi d'un traitement d'entretien par GAZYVARO® chez les patients répondeurs, est indiqué chez les patients atteints de lymphome folliculaire avancé non précédemment traités.
BLENREP®	belantamab mafodotin	GLAXOSMI THKLINE	16/12/2020	Inscription	BLENREP® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti - CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
ZYNTGLO®	bétibéglogène autotemcel	BLUEBIRD BIO	18/03/2020	Inscription	ZYNTGLO® est indiqué pour le traitement des patients atteints de $\beta$ thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					génotype $\beta 0/\beta 0$ , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.
VYXEOS LIPOSOMAL®	daunorubicine/ cytarabine	JAZZ PHARMACE UTICALS	27/02/2019	Inscription	VYXEOS® est indiqué pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement ou une leucémie aiguë myéloblastique avec anomalies associées aux myélodysplasies.
KYPROLIS®	carfilzomib	AMGEN	24/01/2018	Extension d'indication	KYPROLIS® en association, soit avec le légalidomide et la dexaméthasone, soit avec la dexaméthasone seule, est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
KYPROLIS®	carfilzomib	AMGEN	21/02/2018	Réévaluation à la demande du laboratoire	KYPROLIS® en trithérapie, en association avec le légalidomide et la dexaméthasone, est indiqué dans le traitement le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					antérieur.
LUTATHERA®	lutécium oxodotrétotide	ADVANCED ACCELERATOR APPLICATIONS	11/07/2018	Inscription	LUTATHERA® est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes.
OCALIVA®	acide obéticholique	INTERCEPT PHARMA FRANCE	27/05/2020	Réévaluation à la demande du laboratoire	OCALIVA® est indiqué dans le traitement de la cholangite biliaire primitive (également appelée « cirrhose biliaire primitive ») en association avec l'acide ursodésoxycholique chez les adultes présentant une réponse insuffisante à l'acide ursodésoxycholique ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'acide ursodésoxycholique.
SYMKEVI®	tezacaftor/ivacaftor	VERTEX PHARMACEUTICALS	13/05/2020	Inscription	SYMKEVI® est indiqué en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					CFTR ( <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ) : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T.
NINLARO®	ixazomib	TAKEDA	09/09/2020	Réévaluation à la demande des Autorités	NINLARO® en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.
LUXTURNA®	voretigène néparvovec	NOVARTIS	03/04/2019	Inscription	LUXTURNA® est indiqué pour le traitement des patients adultes et des enfants présentant une perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétinienne viables.
ALOFISEL®	darvadstrocel	TAKEDA	06/02/2019	Inscription	ALOFISEL® est indiqué pour le traitement de fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active/légèrement active, lorsque les

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					fistules ont répondu de manière inadéquate à au moins un traitement conventionnel ou une biothérapie. ALOFISEL® doit être utilisé après des étapes de préparation des fistules.
BLINCYTO®	blinatumomab	AMGEN	27/02/2019	Réévaluation à la demande du laboratoire	BLINCYTO® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
BLINCYTO®	blinatumomab	AMGEN	08/01/2020	Extension d'indication	BLINCYTO® est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.
TAKHZYRO®	lanadélumab	SHIRE	05/06/2019	Inscription	TAKHZYRO® est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire chez les patients âgés de 12 ans et plus.



Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
TAKHZYRO®	lanadelumab	SHIRE	09/09/2020	Inscription	TAKHZYRO® est indiqué pour la prévention des crises récurrentes d'angio-oedème héréditaire chez les patients âgés de 12 ans et plus.
DARZALEX®	daratumumab	JANSSEN	17/04/2019	Extension d'indication	DARZALEX® est indiqué en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
DARZALEX®	daratumumab	JANSSEN	22/04/2019	Extension d'indication	DARZALEX® est indiqué en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
DARZALEX®	daratumumab	JANSSEN	22/04/2019	Réévaluation à la demande du laboratoire	DARZALEX® est indiqué en association avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches.
DARZALEX®	daratumumab	JANSSEN	22/04/2019	Extension d'indication	DARZALEX® est indiqué en

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches.
DARZALEX®	daratumumab	JANSSEN	22/07/2020	Inscription	<p>DARZALEX® est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou avec le bortézomib, le melphalan et la prednisone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et non éligibles à une autogreffe de cellules souches ;</li> <li>- en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches ;</li> <li>- en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes</li> </ul>

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur ; - en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.
MYLOTARG®	gemtuzumab ozogamicine	PFIZER	03/04/2019	Inscription	MYLOTARG® est indiqué en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde d'expression positive du CD33 de novo, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire, naïfs de traitement.
ADCETRIS®	brentuximab vedotin	TAKEDA	03/04/2019	Extension d'indication	ADCETRIS® est indiqué dans le traitement du lymphome T cutané CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur
ADCETRIS®	brentuximab vedotin	TAKEDA	09/09/2020	Extension d'indication	ADCETRIS® est indiqué dans le traitement du lymphome

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					anaplasique à grandes cellules systémique chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone.
IMNOVID®	pomalidomide	CELGENE	19/02/2020	Réévaluation à la demande des Autorités	IMNOVID® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
IMNOVID®	pomalidomide	CELGENE	19/02/2020	Extension d'indication	IMNOVID® est indiqué, en association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.
DELTIBA®	delamanide	OTSUKA PHARMACEUTICAL	06/11/2019	Réévaluation à la demande des Autorités	DELTIBA® est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					pulmonaire multirésistante chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.
MYALEPTA®	métréleptine	AEGERION PHARMACEUTICALS	27/02/2019	Inscription	<p>MYALEPTA® est indiqué en complément d'un régime alimentaire comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine chez les patients atteints de lipodystrophie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avec une lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus ;</li> <li>- avec une lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.</li> </ul>

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
KAFTRIO®	ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor	VERTEX PHARMACEUTICALS	18/11/2020	Inscription	KAFTRIO® est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale
ONPATTRO®	patisiran	ALNYLAM	20/03/2019	Inscription	ONPATTRO® est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.
ONPATTRO®	patisiran	ALNYLAM	08/01/2020	Inscription	ONPATTRO® est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.
LAMZEDE®	velmanase alfa	CHIESI	12/12/2018	Inscription	LAMZEDE® est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.
CABLIVI®	caplacizumab	SANOFI-	20/02/2019	Inscription	CABLIVI® est



Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
		AVENTIS			indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.
PROCYSBI®	cystéamine	CHIESI	11/07/2018	Inscription	PROCYSBI® est indiqué dans le traitement de la cystinose néphropathique confirmée.
XERMELO®	télotristat (éthyle)	IPSEN PHARMA	23/01/2019	Inscription	XERMELO® est indiqué dans le traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde en association avec un analogue de la somatostatine chez l'adulte, en cas de contrôle insuffisant avec le traitement par un analogue de la somatostatine.
ZOLGENSMA®	onasemnogene abeparvovec	NOVARTIS GENE THERAPY	16/12/2020	Inscription	ZOLGENSMA® est indiqué dans le traitement : - des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique d'amyotrophie spinale de type 1, ou - des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q avec une mutation bi allélique du gène

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.
PALYNZIQ®	pegvaliase	BIOMARIN	18/11/2020	Inscription	PALYNZIQ® est indiqué pour le traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée (taux sanguins de phénylalanine supérieurs à 600 µmol/L) malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.
CYSTADROPS®	chlorhydrate de mercaptamine (cystéamine)	ORPHAN	18/04/2018	Inscription	CYSTADROPS® est indiqué pour le traitement des dépôts cornéens de cystine chez les adultes et les enfants de plus de 2 ans souffrant de cystinose.
TEGSEDI®	inotersen	AKCEA THERAPEUTICS	17/04/2019	Inscription	TEGSEDI® est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire.
TEGSEDI®	inotersen	AKCEA THERAPEUTICS	04/09/2019	Inscription	TEGSEDI® est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire.
HEPCLUDEX®	bulévirtide	MYR GMBH	16/12/2020	Inscription	HEPCLUDEX® est indiqué dans le traitement de

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du virus de l'hépatite delta dans le plasma (ou le sérum).
TRANSLARNA®	ataluren	PTC THERAPEU TICS	23/10/2019	Extension d'indication	TRANSLARNA® est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 2 ans ou plus. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires. La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique.
EPIDYOLEX®	cannabidiol	GW PHARMA	13/05/2020	Inscription	EPIDYOLEX® est indiqué en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus.
TRECONDI®	tréosulfan	MEDAC	22/07/2020	Inscription	TRECONDI®, en association avec la fludarabine, est indiqué

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois.
IMBRUVICA®	ibrutinib	JANSSEN-CILAG	04/03/2020	Inscription	<p>IMBRUVICA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.</p> <p>IMBRUVICA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.</p> <p>IMBRUVICA®, en monothérapie, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une</p>

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
IMBRUVICA®	ibrutinib	JANSSEN-CILAG	20/03/2020	Réévaluation à la demande du laboratoire	IMBRUVICA® est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.
IMBRUVICA®	ibrutinib	JANSSEN-CILAG	03/02/2021	Extension d'indication	IMBRUVICA® en association au rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique non préalablement traités.
VOTUBIA®	évérolimus	NOVARTIS	13/06/2018	Extension d'indication	VOTUBIA® est indiqué comme traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
VOTUBIA®	évérolimus	NOVARTIS	26/06/2019	Réévaluation à la demande des Autorités	VOTUBIA® est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					<p>de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes. VOTUBIA® est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes. L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.</p>

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
RAVICTI®	phénylbutyrate de glycérol	SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM	16/05/2018	Inscription	<p>RAVICTI® est indiqué comme traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients adultes et pédiatriques, âgés de 2 mois et plus, atteints de troubles du cycle de l'urée, impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I, ornithine carbamoyltransférase, argininosuccinate synthétase, argininosuccinase, arginase I et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie hyperammoniémie-homocitrullinurie qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés. RAVICTI® doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines).</p>
RAVICTI®	phénylbutyrate de glycérol	SWEDISH ORPHAN	17/07/2019	Extension d'indication	RAVICTI® est indiqué comme



Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
		BIOVITRUM			<p>traitement adjuvant, pour la prise en charge au long cours de patients atteints de troubles du cycle de l'urée, impliquant des déficits en carbamyl-phosphate synthase I, ornithine carbamoyltransférase, argininosuccinate synthétase, argininosuccinate lyase, arginase I et un déficit en ornithine translocase, syndrome de l'hyperornithinémie hyperammoniémie-homocitrullinurie qui ne peuvent pas être pris en charge uniquement par un régime alimentaire hypoprotéique et/ou par une supplémentation en acides aminés. RAVICTI® doit être associé à un régime alimentaire pauvre en protéines et, dans certains cas, à des suppléments alimentaires (p. ex., acides aminés essentiels, arginine, citrulline, suppléments caloriques sans protéines). L'AMM en pédiatrie a été étendue le 21/12/2018 aux enfants âgés de 0 à 2 mois.</p>
KYMRIAH®	tisagenlecleucel	NOVARTIS	12/12/2018	Inscription	KYMRIAH® est indiqué dans le

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
KYMRIAH®	tisagenlecleucel	NOVARTIS	12/12/2018	Inscription	KYMRIAH® est indiqué dans le traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.
SIGNIFOR®	pasiréotide	NOVARTIS	21/03/2018	Extension d'indication	SIGNIFOR® est indiqué dans le traitement de la maladie de Cushing chez les patients adultes pour lesquels la chirurgie n'est pas envisageable ou en cas d'échec de la chirurgie.
NAMUSCLA®	mexilétine	LUPIN	11/12/2019	Inscription	NAMUSCLA® est indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques nondystrophiques.
VERKAZIA®	ciclosporine	SANTEN	22/01/2020	Inscription	VERKAZIA® est indiqué dans le traitement de la kératoconjonctivite vernale sévère chez les enfants à partir de 4 ans et les adolescents.
YESCARTA®	axicabtagene	GILEAD	05/12/2018	Inscription	YESCARTA® est

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
	ciloleucel				indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.
JORVEZA®	budésonide	DR. FALK PHARMA	09/09/2020	Inscription	JORVEZA® est indiqué dans le traitement de l'œsophagite à éosinophiles chez les adultes.
WAYLIVRA®	volanesorsen	AKCEA THERAPEUTICS	19/02/2020	Inscription	WAYLIVRA® est indiqué en complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints du Syndrome d'Hyperchylomicronémie Familiale génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante.
NATPAR®	Hormone parathyroïdienne recombinante	SHIRE	07/11/2018	Inscription	NATPAR® est indiqué en traitement adjuvant chez les patients adultes présentant une hypoparathyroïdie chronique qui ne peut pas être contrôlée de façon adéquate par un traitement conventionnel seul.
GIVLAARI®	givosiran	ALNYLAM	24/06/2020	Inscription	GIVLAARI® est

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.
SIRTURO®	bedaquiline	JANSSEN-CILAG	09/09/2020	Extension d'indication	SIRTURO® est indiqué dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante chez les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 30 kg), lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance. Il convient de tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibactériens.
POTELIGEO®	mogamulizumab	KYOWA KIRIN PHARMA	17/07/2019	Inscription	POTELIGEO® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.
XOSPATA®	giltéritinib	ASTELLAS PHARMA	24/06/2020	Inscription	XOSPATA® est indiqué en monothérapie chez les adultes

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					présentant une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3.
ICLUSIG®	ponatinib	INCYTE BIOSCIENCES	15/05/2019	Réévaluation à la demande du laboratoire	ICLUSIG® est indiqué chez les patients adultes atteints de : - leucémie myéloïde chronique en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ; - ou de leucémie aigüe lymphoblastique à chromosome Philadelphie qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.
SYLVANT®	siltuximab	EUSA PHARMA	16/09/2020	Réévaluation à la demande du laboratoire	SYLVANT® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et l'herpès-virus humain 8.
AMGLIDIA®	glibenclamide	AMRING	06/02/2019	Inscription	AMGLIDIA® est indiqué pour traiter le diabète sucré néonatal chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Les sulfonylurées comme AMGLIDIA® se sont révélées efficaces chez les patients présentant des mutations des gènes codant pour le canal potassique dépendant de l'ATP de la cellule bêta et un diabète sucré néonatal transitoire lié au chromosome 6q24.
ADEMPAS®	riociguat	MSD	23/09/2020	Réévaluation à la demande du laboratoire	ADEMPAS® est indiqué chez les patients adultes en classe fonctionnelle OMS II à III présentant : - une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable, - une hypertension pulmonaire thromboembolique persistante ou récurrente après traitement chirurgical, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.
ADEMPAS®	riociguat	MSD	02/12/2020	Inscription	ADEMPAS® est indiqué chez les

Spécialité	DCI	Laboratoire exploitant	Date de l'avis	Type de demande	Indication AMM
					<p>patients adultes en classe fonctionnelle OMS</p> <p>II à III présentant</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une hypertension pulmonaire thromboembolique chronique inopérable,</li> <li>- une hypertension pulmonaire thromboembolique persistante ou récurrente après traitement chirurgical,</li> </ul> <p>dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.</p> <p>ADEMPAS® en monothérapie ou en association avec un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, est indiqué chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II à III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.</p> <p>L'efficacité a été démontrée chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, incluant l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, héritable ou associée à une connectivité.</p>



## ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée Lise AMOURA.

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

*Lise AMOURA*

**SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN**

N° Étudiant : 21500003

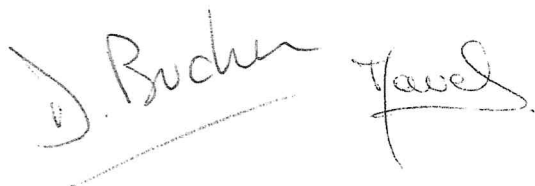
N° Thèse : 86

Nom et Prénom : AMOURA Lise

Sujet : Accès au marché des médicaments orphelins : Etat des lieux de la prise en considération des données en vie réelle par la Commission de la Transparence dans son évaluation.

Tours, le : 08/10/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

**Vu et Transmis :  
Le Doyen**La Directrice de l'U.F.R.  
des Sciences Pharmaceutiques  
Pr V. MAUPOIL-DAVID

AMOURA LISE	N° 86
<p align="center"><b>TITRE DE LA THÈSE</b></p> <p>Accès au marché des médicaments orphelins : Etat des lieux de la prise en considération des données en vie réelle par la Commission de la Transparence dans son évaluation</p>	
<p align="center"><b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</b></p> <p>Depuis de nombreuses années, les essais cliniques randomisés sont considérés comme le « gold standard » apportant le meilleur niveau de preuve pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un médicament. Néanmoins, ces études ne permettent pas de répondre à toutes les questions relatives à la transposabilité de leurs résultats en vie réelle notamment du fait de la sélection stricte des patients inclus et de la durée relativement courte des études cliniques. Ainsi, les Autorités mettent en évidence l'importance du suivi en vie réelle des médicaments après leur mise sur le marché, afin d'évaluer si les promesses des essais cliniques sont tenues dans la « vraie vie ». Cet intérêt est d'autant plus marqué dans le cas de maladies rares en raison du faible nombre de patients et d'alternatives disponibles, complexifiant la réalisation d'essais cliniques à la méthodologie robuste attendue, à savoir randomisés et comparatifs. Bien que ces études en vie réelle présentent un grand intérêt pour les Autorités, particulièrement dans le cas de maladies rares, il est légitime de s'interroger sur la façon dont ces données seront considérées par la Commission de la Transparence dans son évaluation en vue du remboursement des médicaments orphelins. Afin de répondre à cette question, un travail de sélection et d'analyse des avis de la Commission de la Transparence des médicaments orphelins ainsi que les transcriptions des débats sur une période allant de 2018 à 2021 a été réalisé. Dans le cas de maladies rares, des données en vie réelle ont été plus fréquemment fournies et/ou demandées dans le cas de médicaments orphelins ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase maximale II ou III avec une faiblesse méthodologique au vue des attentes de la CT. Les données en vie réelle fournies documentaient principalement la tolérance, la population cible et l'efficacité. Lors de l'analyse, il a également été mis en évidence que les données en vie réelle fournies lors des réévaluations ont impacté le niveau de SMR et d'ASMR, au même titre que les données cliniques. Ainsi, les données en vie réelle ont un impact majeur dans le cas de maladies rares sur le niveau de SMR et d'ASMR, contrairement aux maladies dites non rares. Par ailleurs, la CT et les laboratoires étaient les principaux acteurs à l'origine de la génération de données en vie réelle. La Commission de la Transparence déplore néanmoins le manque de données robustes d'ATU dans de nombreux avis. Ces données auraient pu permettre d'alimenter les évaluations de la Commission de la Transparence notamment en termes de SMR et d'ASMR. Ces conclusions confirment l'intérêt que présente les études en vie réelle dans le cas de maladies rares, en complément des essais cliniques. Il est par ailleurs envisageable que ces données prennent une plus grande importance dans les années à venir et ce, dès la primo-inscription des médicaments orphelins avec la réforme d'accès précoce.</p>	
<p><b>MOTS-CLÉS :</b> Données en vie réelle, accès au marché, Commission de la transparence, médicaments orphelins</p>	
<p align="center"><u><b>JURY</b></u></p> <p><b>PRÉSIDENT :</b> Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, MCU, UFR Pharmacie, Tours</p> <p><b>MEMBRES :</b>  Mme Sylvie MAVEL, MCU, UFR de Pharmacie, Tours  Mme Delphine BUCHER, Docteur en pharmacie, Engagement Manager Prix &amp; Accès au Marché chez IQVIA, Paris  Mme Isabelle BORGET, MCU-PH, UFR de Pharmacie, Paris-Saclay</p>	
<p><b>DATE ET LIEU DE SOUTENANCE :</b> 8 octobre 2021, Tours</p>	