

**ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS**

**UNIVERSITÉ DE TOURS**

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

Année 2022

N° 28

**THÈSE D'EXERCICE**

**Pour le**

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

**Par**

Lingois, Nicolas, 28/10/1996 à Saint-Jean-de-Braye

**PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 juin 2022**

**La démarche d'évaluation conditionnelle par la Commission de la Transparence  
facilite-t-elle l'accès à l'innovation en France ?**

**JURY**

**Président :** Mme Laurence DOUZIECH-EYROLLES, Pharmacien, Maître de  
Conférences – Faculté de Pharmacie Philippe Maupas - TOURS

**Membres :**

Mme Carole COUDRAY, Pharmacien, Director of Market Access & Ad Interim  
General Manager – France, Belgium and Luxembourg – Beigene, PARIS

Mme Solenne RUDELIN, Pharmacien, Présidente de SR CONSEIL PHARMA -  
TOURS

## 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'UNIVERSITÉ**

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAJE	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	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

#### **7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ 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
THIBault	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **2 PROFESSEURS ÉMERITES**

GUILLoteau	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHÉMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

#### **37 MAITRES DE CONFÉRENCES**

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAJE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

Mise à jour du 01/09/2021

JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIOSTATISTIQUES & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

## 2 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

## 2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

## 1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOSIE
--------	----------	----------------

## 1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

## 3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



## **SERMENT DE GALIEN**

*En présence des Maitres 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 : 14 juin 2022*

*L'étudiant*

*M LINGOIS Nicolas*

*Le Doyen de la Faculté*

*Professeur Véronique Maupoil*

## **Remerciements**

### **A Mme Carole COUDRAY (co-directrice de thèse),**

Merci d'avoir cru en moi durant mon année d'alternance à CEMKA. Merci également de m'avoir guidé durant la réalisation de ma thèse. Cela a été un honneur de me former à tes côtés.

### **A Mme Laurence DOUZIECH (co-directrice de thèse),**

Merci d'avoir accepté de superviser ma thèse et de m'accompagner jusqu'à la fin de ma scolarité.

### **A Mme Solenne RUDELIN (membre du jury),**

Merci de m'avoir transmis ta passion pour l'Accès au Marché durant ma première expérience professionnelle.

### **A CEMKA,**

Merci à l'ensemble de CEMKA qui m'a permis de poursuivre ma carrière professionnelle dans une équipe soudée et formidable, avec des collègues disposant de grandes qualités humaines. C'est chaque jour un plaisir de travailler, échanger et apprendre à vos côtés, que ce soit en présentiel ou distanciel.

### **A mes amis du lycée,**

Mama, Vincent, Paul, Mathilde, Louise, Amélie et bien d'autres... Cela fait plus de 10 ans que nous nous connaissons. Merci pour tous ces très bons moments partagés ensemble. On pourra discuter de ce travail à la prochaine crémaillère, durant les rénovations ou aux vendanges !

### **A mes amis de la faculté de Pharmacie de Tours,**

Merci pour ces années inoubliables, mélangeant moments studieux et festifs. La Pharma c'est que de l'amour !

**A mes amis de l'Université Paris Dauphine,**

Cela ne fait qu'un an que nous nous connaissons et nous avons déjà vécu tant d'aventures ! Merci pour votre bonne humeur et votre sens de l'humour !

**A ma famille,**

Merci de m'avoir transmis vos nombreuses qualités et de m'avoir soutenu depuis ces nombreuses années. J'espère que ce travail vous rendra fiers.

## Table des matières

I.	Introduction.....	11
II.	Le système de santé et de remboursement en France .....	13
a.	Ses acteurs .....	13
i.	L'EMA et l'ANSM.....	13
ii.	La HAS.....	17
1.	La Commission de la Transparence(15)(16) .....	18
2.	La Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP)(17) .....	20
iii.	Le Comité économique des produits de santé (CEPS) .....	21
iv.	L'industriel .....	23
b.	L'innovation pharmaceutique .....	25
III.	Les mécanismes d'accès à l'innovation du médicament .....	27
a.	La réforme de l'accès précoce aux médicaments .....	27
i.	L'accès compassionnel.....	29
ii.	Accès précoce .....	31
b.	L'accès direct post-HAS .....	34
c.	L'évaluation conditionnelle et la conditionnalité .....	34
IV.	La démarche d'évaluation conditionnelle par la CT facilite-t-il l'accès à l'innovation en France ?.....	37
a.	Objectifs de la recherche .....	37
b.	Méthodologie de la recherche.....	38
i.	Extraction des avis de transparence conditionnels .....	40
ii.	Analyse des données .....	40
c.	Résultats.....	40
i.	Identification des avis .....	40
ii.	Analyse de l'éligibilité des avis.....	41
iii.	Caractéristiques des avis retenus .....	41
iv.	Caractéristiques des médicaments évalués par la CT .....	43
1.	Aire thérapeutique .....	43
2.	Mécanisme d'action .....	43
3.	AMM conditionnelle et désignation médicament orphelin.....	44
4.	ATU nominative / de cohorte et RTU .....	45
5.	Caractéristiques des dossiers évalués par la CT .....	46
a.	Besoin médical.....	46
b.	Compartiments cliniquement pertinents .....	47

c.	Population cible .....	48
d.	Nature des données cliniques fournies .....	49
6.	Conclusion de la Commission de la Transparence.....	51
a.	Service Médical Rendu .....	51
b.	Amélioration du Service Médical Rendu .....	52
c.	Intérêt de santé publique (ISP) .....	53
d.	Types de données futures demandées par la CT .....	54
e.	Délais octroyé pour la réévaluation.....	55
f.	Dossiers réévalués par la CT .....	56
d.	<i>Discussion sur les résultats de recherche .....</i>	<i>60</i>
V.	<i>Conclusion .....</i>	<i>63</i>
VI.	<i>Bibliographie .....</i>	<i>66</i>
VII.	<i>Annexes .....</i>	<i>69</i>
a.	<i>Le système italien d'évaluation conditionnelle des médicaments.....</i>	<i>69</i>
b.	<i>Avis de la CT correspondant à des évaluations conditionnelles .....</i>	<i>74</i>
c.	<i>Liste complète des spécialités identifiées.....</i>	<i>87</i>
d.	<i>Les principales phases des essais cliniques.....</i>	<i>91</i>



## **Liste des tableaux**

Tableau 1. Avis conditionnels - Eléments rédactionnels faisant référence à l'octroi d'un remboursement conditionnel dans les avis conditionnels du communiqué de presse.....	39
Tableau 2 : Avis conditionnels – délais octroyés pour la réévaluation .....	55
Tableau 3 : Avis conditionnels réévalués par la CT au 8 novembre 2021 .....	56
Tableau 4 : Médicaments disposant du statut conditionnel de médicament innovant en Italie en 2021 .....	70

## **Liste des figures**

Figure 1 : Procédures d'autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne .....	15
Figure 2 : Organigramme général de la HAS - Février 2022 .....	17
Figure 3 : Composition du Comité Economiques des Produits de Santé .....	22
Figure 4 : Classement des secteurs industriels par intensité en recherche et développement .....	23
Figure 5 : Motifs d'arrêt des médicaments potentiels en phase de développement.....	24
Figure 6 : Evolution du dispositif d'accès précoce .....	28
Figure 7 : Ancien régime des ATU et nouveaux régimes des accès précoce et compassionnel .....	29
Figure 8 : L'accès compassionnel .....	30
Figure 9 : L'accès compassionnel : le devenir des anciennes ATU nominatives.....	31
Figure 10 : Schéma général de l'accès précoce pré, ou post, AMM .....	33
Figure 11 : AMM conditionnelle et remboursement conditionnel .....	35
Figure 12 : Flow chart de la revue des évaluations conditionnelles en France .....	41
Figure 13 : Avis conditionnels - Nombre d'avis conditionnels par année et représentation des avis conditionnels sur l'ensemble des avis favorables* .....	42
Figure 14 : Avis conditionnels - Répartition des avis conditionnels par aire thérapeutique .....	43
Figure 15 : Avis conditionnels - Répartition des avis conditionnels par mécanisme d'action.....	44
Figure 16 : Avis conditionnels - Statut réglementaire des médicaments de l'étude.....	45
Figure 17 : Avis conditionnels - Nombre de médicaments disposant d'une ATU nominative / de cohorte ou d'une RTU .....	46
Figure 18 : Avis conditionnels – qualification du besoin médical .....	47
Figure 19 : Avis conditionnels – Evaluation des comparateurs cliniquement pertinents.....	47
Figure 20 : Avis conditionnels - Diagramme de la population cible des avis analysés .....	48
Figure 21 : Avis conditionnels - Comparaison effectuée dans l'étude principale des avis analysés ...	49
Figure 22 : Avis conditionnels - Etudes supplémentaires fournies en plus de l'étude principale dans les avis analysés.....	50
Figure 23 : Avis conditionnels - SMR octroyés .....	51
Figure 24 : Avis conditionnels – Mise en perspective des niveaux d'ASMR par rapport au rapport d'activité de la HAS .....	53
Figure 25 : Avis conditionnels – Variation constatée de SMR ou d'ASMR lors de la réévaluation ..	60

## **Liste des Abréviations**

AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AMM	Autorisation de Mise sur Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CA	Chiffre d'Affaire
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de la Transparence
DEAI	Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food And Drug Agency</i>
GCSA	Greffe de Cellules Souches Autologue
HAS	Haute Autorité de Santé
ISP	Intérêt de Santé Publique
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LHc	Lymphome de Hodgkin classique
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique
PGR	Plan de Gestion des Risques
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SMR	Service Médical Rendu
TPP	Technologique de Produit et de Procédé
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## I. Introduction

En France, selon l'article L5111-1 du Code de la santé publique (CSP)(1), « *on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

Au cours des dernières décennies, la découverte et le développement de médicaments innovants se sont traduits par une augmentation de l'espérance de vie des populations, par une amélioration de la qualité de vie des patients malades, mais également par une modification de l'évolution naturelle de maladies graves, telles que certains cancers ou encore l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Certaines innovations ont également créé un changement de paradigme en permettant la guérison en une cure ou une (injection thérapie génique) d'une maladie qui était jusqu'alors incurable, comme cela a été le cas avec la commercialisation du sofosbuvir (SOVALDI®) qui a permis de traiter les patients atteints d'hépatite C, jusqu'alors en impasse thérapeutique.

Malgré ces progrès indéniables, en France, les industriels, les organismes décideurs et les payeurs s'inquiètent de façon croissante du fonctionnement du système d'accès à l'innovation pharmaceutique(2) :

- Les perspectives commerciales ne sont parfois pas perçues comme suffisantes par les industriels au regard des investissements en R&D déployés et n'encourageraient pas le développement de produits répondant à des besoins médicaux non couverts, notamment dans les maladies rares qui ne concernent qu'un faible nombre de patients et donc des opportunités commerciales plus limitées que dans des maladies chroniques bien plus communes ;
- Les prix demandés pour certains nouveaux médicaments sont considérés par les organismes décideurs comme très élevés, et peuvent parfois dépasser les limites implicites ou explicites que se fixent les financeurs dans le champ de la santé ; l'exemple le plus frappant, et médiatisé, étant le médicament de thérapie génique ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec), indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale et dont l'injection unique coûte environ 2 millions d'euros (3) ;

- Les attentes des patients sont parfois telles, que ces derniers sont prêts à accepter des traitements dont le rapport bénéfice-risque n'est pas parfaitement établi et estiment qu'il est légitime qu'ils soient financés ;
- Les autorités de santé souhaitent mettre en place de nouveaux mécanismes de régulation, permettant à la fois l'accès de traitements innovants aux patients mais aussi l'obtention d'une garantie, à la fois économique et financière.

Après des décennies de recul de la place de la France dans le secteur pharmaceutique, le gouvernement a lancé depuis 2017 des réformes ambitieuses pour redonner à la France une place attractive au cœur de l'Europe pour investir, produire, croître et exporter. Dans le cadre de cet agenda de réformes, le Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) 2018 a permis d'apporter des premières réponses sectorielles, précises et efficaces(4). Durant la crise de la COVID-19, le Président de la République a fixé au CSIS 2021 un objectif ambitieux : « *faire de la France une nation leader en matière d'industrie et d'innovation en santé* ». Un schéma d'orientation « Santé-Innovation 2030 » a été dévoilé, avec 5 priorités (4) :

- Assurer une recherche fondamentale d'excellence et interdisciplinaire ;
- Catalyser l'innovation, afin de rendre la France plus attractive et favorable à la naissance d'entreprises innovantes ;
- **Améliorer l'accès au marché des produits innovants afin de les rendre disponibles** (notamment via le projet d'accès direct post-HAS dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) 2022) plus tôt pour les patients et renforcer l'intégration de ces innovations le parcours de soin ;
- Soutenir l'industrialisation des produits, afin de doter la France de capacités de production pharmaceutiques suffisantes et permettre aux innovations d'être développées et produites en France.
- Développer et faire émerger les formations, afin d'assurer une adéquation des connaissances transmises.

Pour répondre à l'un de ces enjeux, à savoir l'amélioration de l'accès au marché des produits innovants, de nombreux mécanismes ont été mis en place, tels que l'accès précoce pré et post-AMM, l'accès direct post-HAS, les crédits CSIS *ex-post* et prochainement *ex-ante*, mais aussi le remboursement conditionnel, objet de cette thèse.

## II. Le système de santé et de remboursement en France

Le système de santé définit l'ensemble des modalités de la « réponse » aux besoins de santé d'une population. Il inclut toute personne qui a besoin de soin et toute personne qui fournit des soins.

Le système de Sécurité Sociale actuel a été créé par les ordonnances des 4 et 19 octobre 1945 (5).

La Sécurité Sociale regroupe les régimes légaux obligatoires de protection sociale, permettant aux individus de faire face aux conséquences financières de divers événements ou situations, généralement qualifiés de risques sociaux(6), formant les cinq branches de la Sécurité sociale :

- La **branche maladie** : recouvrant les risques de maladie, de maternité, d'invalidité et de décès ;
- La **branche famille** : gère les prestations familiales, dont le handicap et l'accès au logement ;
- La **branche accidents du travail et maladies professionnelles** ;
- La **branche retraite** ;
- La **branche cotisation et recouvrement** : cette branche assure la gestion de la trésorerie de la Sécurité Sociale.

### a. Ses acteurs

Le fonctionnement du système de santé et remboursement en France implique différents acteurs :

- **L'European Medicines Agency (EMA) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)** : délivrant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de tout médicament ayant démontré sa qualité, sa sécurité et son efficacité ;
- **La Haute Autorité de Santé (HAS)** : dont la Commission de la Transparence (CT) et la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) qui ont pour mission d'éclairer des qualités cliniques du médicament et de son efficience ;
- **Le Comité d'Évaluation des produits de santé (CEPS)** : négociant le prix des médicaments et faisant respecter la politique publique de financement des médicaments.

### i. L'EMA et l'ANSM

La mission principale de l'EMA et de l'ANSM est de délivrer l'AMM pour une indication donnée, étape primordiale avant la demande de remboursement en France.

L'AMM permet de garantir un rapport bénéfice/risque favorable du médicament à l'issue de l'examen de (7):

- Son efficacité au regard des indications visées, du profil des patients auxquels le traitement est destiné, et de la posologie recommandée ;
- Sa sécurité, lors des études précliniques (pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique) mais aussi lors de la survenue d'événements indésirables recueillis lors des essais cliniques ;
- La qualité chimique, biologique ou microbiologique du médicament ainsi que la qualité des procédés de fabrication, des matières premières au produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour assurer la reproductibilité du procédé de fabrication.

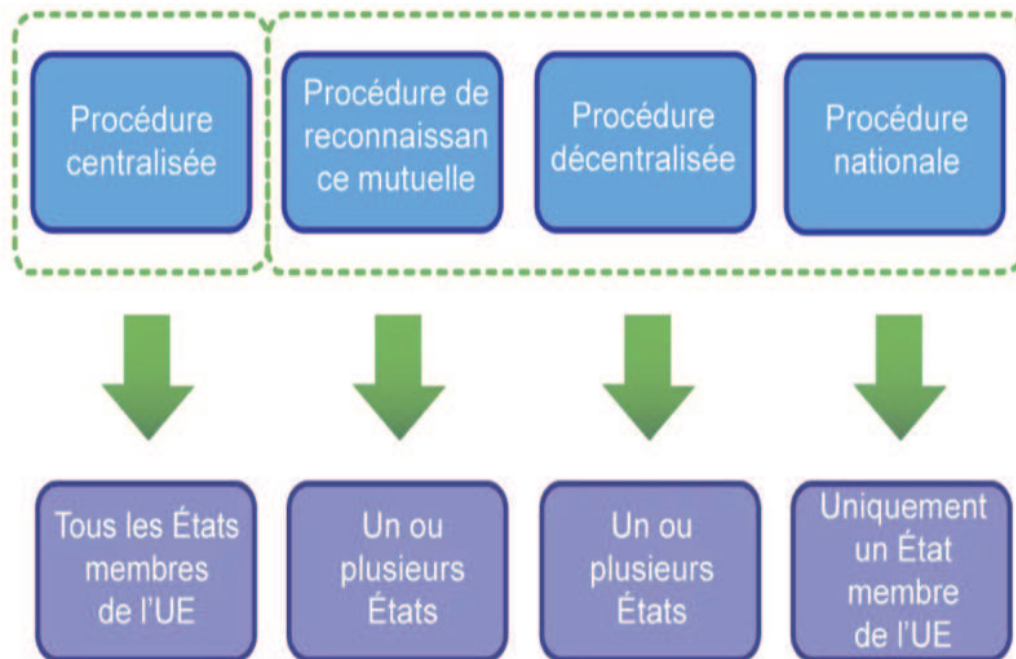
Si une entreprise pharmaceutique souhaite demander une AMM dans un ou plusieurs Etats membres pour un médicament, elle peut utiliser l'une des procédures suivantes (8) :

- **La procédure centralisée**, permet la commercialisation d'un médicament sur la base d'une évaluation unique à l'échelle de l'Union Européenne et d'une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union. Les entreprises pharmaceutiques soumettent à l'EMA une demande unique d'autorisation de mise sur le marché. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA effectue alors une évaluation scientifique du dossier, et recommande à la Commission européenne d'octroyer ou non une AMM pour le médicament. Une fois octroyée par la Commission européenne (CE), l'AMM centralisée est valide dans tous les Etats membres de l'Union. Dans certains cas, la procédure centralisée est obligatoire (8) :
  - Médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ;
  - Médicaments dérivés des biotechnologies ;
  - Médicaments innovants à usage vétérinaire ;
  - Médicaments de thérapie innovante, comme les produits de la thérapie génique, de la thérapie cellulaire somatique ou de l'ingénierie tissulaire ;
  - Médicaments orphelins (médicaments utilisés pour des maladies humaines rares).
- La procédure décentralisée, grâce à laquelle un médicament peut être autorisé simultanément dans plusieurs Etats membres de l'Union s'il n'a pas encore été autorisé dans un pays de l'Union et s'il ne relève pas du champ d'application de la procédure centralisée ;
- La procédure de reconnaissance mutuelle, grâce à laquelle les entreprises dont un médicament est autorisé dans un Etat membre de l'Union peuvent demander la reconnaissance de cette

autorisation dans d'autres pays de l'Union. Cette procédure permet aux Etats membres de s'appuyer sur les évaluations scientifiques ;

- La procédure nationale : Pour l'enregistrement d'un médicament dans un seul Etat membre de l'Union Européenne.

**Figure 1 : Procédures d'autorisation de mise sur le marché de l'Union européenne**



*Source : European Patients' Academy on Therapeutic Innovation*

A ce jour, la majorité des médicaments autorisés dans l'Union Européenne l'ont été par les autres procédures que la procédure centralisée(8).

En plus de l'octroi de l'AMM par la procédure centralisée, l'EMA est chargée de la délivrance de la désignation médicament orphelin, mesure incitative de développement de traitements dans les maladies orphelines avant même l'obtention de l'AMM :

Les maladies rares concernent par définition un faible nombre de patients, avec un seuil de prévalence inférieur à 5/10 000 personnes (9),(10). En prenant en compte les coûts de développement élevés de la recherche pharmaceutique (cf Figure 1), la possibilité d'amortir les sommes engagées semble peu probable. Ainsi, les entreprises pharmaceutiques sont peu enclines à développer des médicaments dans ces conditions de commercialisation.

Afin de pallier cette réticence, un mécanisme incitatif de la recherche, du développement et de la commercialisation dans les maladies rares, l'Union Européenne a mis en place la désignation



orpheline, décrite dans le règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (9).

Le règlement (CE) n° 141/2000 du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins stipule « *qu'un médicament obtient la désignation de médicament orphelin s'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 10 000 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* ».

Si ces conditions sont remplies, plusieurs avantages sont octroyés au laboratoire concerné :

- L'obtention d'un crédit pour assurer financièrement la recherche et le développement ;
- La possibilité d'une assistance à l'élaboration des protocoles des essais précliniques et cliniques en vue de l'obtention de l'AMM ;
- Une exclusivité commerciale de dix ans en Europe dans l'indication thérapeutique.

Concernant l'ANSM, celle-ci a également pour rôle :

- de contrôler l'accès précoce (cf Accès précoce) et les essais cliniques ;
- d'assurer la sécurité des produits de santé après la commercialisation via le recueil et l'analyse des déclarations d'évènements indésirables, la conduite d'études épidémiologiques, et la mise en place d'une veille bibliographiques des études non interventionnelles et interventionnelles conduites (11) ;
- de veiller, au travers de son activité d'inspection, à la qualité des pratiques des opérateurs, notamment par les audits fabricants et le contrôle de l'activité exploitant (11);
- d'encadrer la publicité via une autorisation préalable de toute publicité des médicaments à destination des professionnels de santé (12) ;

Enfin, l'ANSM a un rôle d'information et d'échanges, à la fois avec les autres instances étrangères, mais aussi avec la population française, afin de favoriser la sécurité de tous (11).



## ii. La HAS

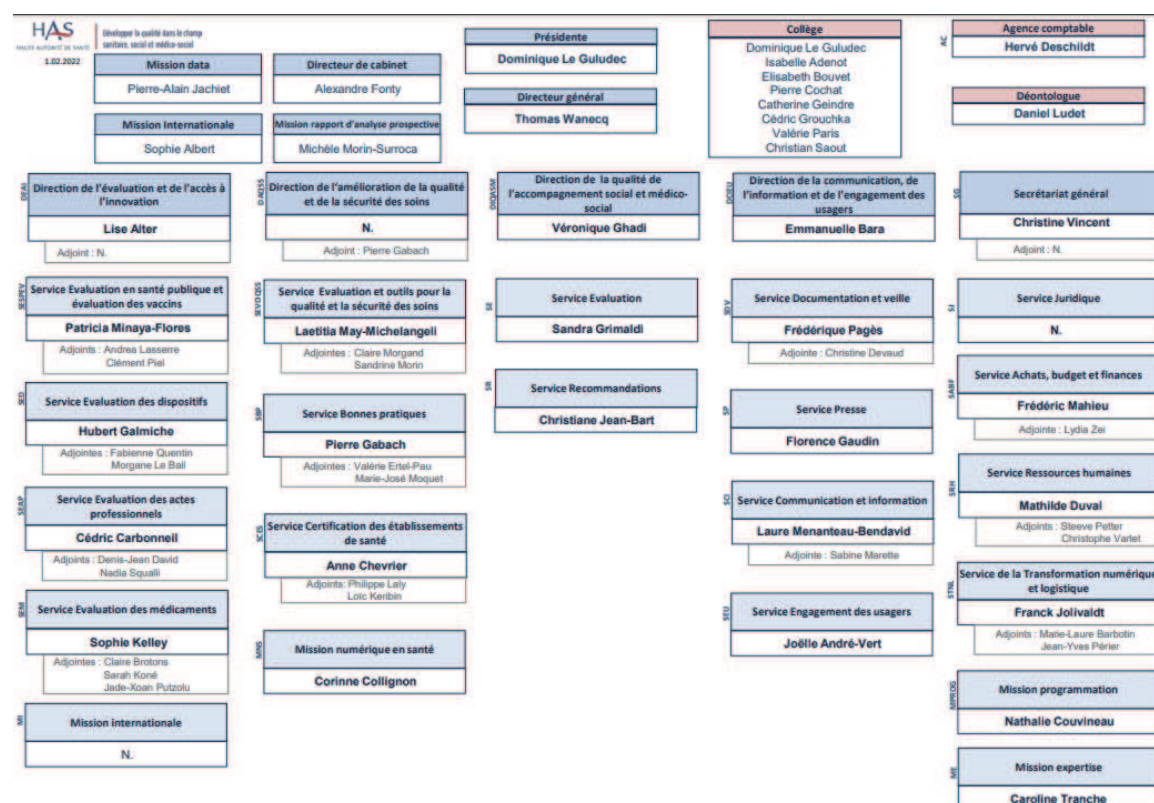
Une fois l'AMM octroyée, les décisions relatives au remboursement sont prises au niveau de chaque Etat membre, compte tenu du rôle et de l'utilisation potentiels du médicament dans le cadre du système national de santé du pays considéré.

Bien que l'instance d'évaluation scientifique en France, la Haute Autorité de Santé (HAS), ne soit pas un organisme décideur, celle-ci émet des avis scientifiques déterminants pour le remboursement du produit de santé concerné.

La HAS, créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie, est une Autorité publique indépendante à caractère scientifique, visant à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social, au bénéfice des personnes (13). Elle travaille aux côtés des pouvoirs publics dont elle éclaire la décision, avec les professionnels pour optimiser leurs pratiques et organisations, et au bénéfice des usagers dont elle renforce la capacité à faire leurs choix.

La HAS est constituée d'un Collège de huit membres dont une présidente, des commissions spécialisées (dont la Commission de la Transparence et la Commission évaluation économique et de santé publique), des services repartis en cinq directions opérationnelles (Figure 2), de collaborateurs et d'experts externes (14).

**Figure 2 : Organigramme général de la HAS - Février 2022**



Source : Organisation de la HAS. Mis à jour en Février 2022.

Les membres du Collège sont nommés par décret. La durée du mandat des membres du Collège est de six ans, renouvelable une fois. A l'exception de son président, le Collège est renouvelé par moitié tous les trois ans. Les membres sont âgés de moins de soixante-dix ans le jour de leur nomination ou de leur renouvellement et la parité doit être respectée (14).

**La HAS a pour mission d'évaluer les médicaments en vue de leur admission ou maintien au remboursement par l'assurance maladie, dès lors que ceux-ci ont reçu une AMM.**

Deux commissions de la HAS peuvent intervenir lors de la demande d'inscription d'un médicament : la commission de la transparence (CT) et la commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) dans le cas où le médicament est présumé innovant et peut avoir un impact significatif sur les dépenses de santé.

#### 1. La Commission de la Transparence (15),(16)

La Commission de la Transparence (CT) est une instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique).

La Commission de la Transparence est composée de son président et de 22 membres titulaires et 7 membres suppléants ayant une voix délibérative. Ces membres sont nommés pour une durée de trois ans renouvelables deux fois.

Elle a notamment pour missions :

- De donner un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital);
- De contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Pour cela, elle se fonde sur les principes et les modalités d'évaluation qu'elle a défini dans sa doctrine et dans son règlement intérieur.

Pour soutenir sa demande, le laboratoire dépose un dossier (dont le dossier type est régulièrement mis à jour par la CT) qui est examiné par les membres de la commission avec le soutien du service

évaluation des médicaments (SEM) de la Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation (DEAI) de la Haute Autorité de santé, et le recours, si le besoin se fait sentir, à des rapporteurs externes.

L'évaluation scientifique et médicale des médicaments est guidée par la doctrine de la CT, dont la version a été révisée en décembre 2020, et dont l'objectif est de donner de la visibilité sur les principaux critères d'évaluation des médicaments en vue d'une recommandation sur leur prise en charge et, enfin, sur les attentes pour les dossiers soumis par les industriels du médicament.

Au total, deux déterminants sont évalués par la CT :

- Le **Service Médical Rendu (SMR)** : permet de déterminer le taux de remboursement du médicament par la Sécurité Sociale. Ce critère s'apprécie au regard de cinq déterminants :
  - L'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
  - Sa place dans la stratégie thérapeutique ;
  - La gravité de la maladie ;
  - Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ;
  - L'intérêt de santé publique du médicament, dont l'objectif est d'appréhender le bénéfice apporté par le médicament à la collectivité. Un médicament susceptible d'avoir un intérêt de santé publique est un médicament contribuant à améliorer l'état de santé de la population de façon notable, ou un médicament répondant à un besoin de santé publique, ou un médicament permettant de réduire la consommation de ressources.
- L'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** : L'ASMR est une évaluation du progrès thérapeutique apportée par le médicament évalué, notamment via l'évaluation des critères suivants :
  - La qualité de la démonstration du bénéfice clinique du traitement : via le design de l'étude, la comparaison adaptée, la pertinence de la population incluse dans les essais par rapport à l'indication sollicitée, la pertinence du critère de jugement principal et sa significativité clinique, l'éventuelle hiérarchisation des critères de jugement secondaires, etc...
  - La quantité d'effets, en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance ;
  - La pertinence clinique de l'effet illustré dans l'essai clinique par rapport aux possibles comparateurs cliniquement pertinents ;
  - Le besoin médical : non, partiellement ou couvert.

## 2. La Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP)(17)

La CEESP, qui s'est réunie pour la première fois le mardi 1<sup>er</sup> juillet 2008, a été créée afin de répondre à la mission confiée à la HAS par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2008. Celle-ci prévoit la possibilité pour la HAS, dans le cadre de ses missions, de publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces.

L'objectif de la CEESP est de contribuer activement par ses productions à ce que la dimension d'efficacité ou de coût d'opportunité soit prise en compte à la fois dans la décision publique et dans les décisions des professionnels. Les sujets à fort potentiel d'optimisation de la dépense sont privilégiés, tout particulièrement au moment des réévaluations de classes thérapeutiques ou d'évaluation de stratégies de prise en charge, dans une perspective de moyen terme.

L'expertise médico-économique de la CEESP est appelée, pour les sujets pour lesquels un éclairage médico-économique est recherché, à s'articuler avec l'expertise médicale existante à la HAS dans les deux commissions spécialisées, que sont : la Commission de la Transparence (médicaments) et la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS). L'intégration des dimensions économiques est également favorisée dans les recommandations de bonne pratique clinique.

La CEESP de la HAS rend un avis fondé sur des critères médico-économiques, appelé avis d'efficacité, lorsqu'un produit :

- S'annonce comme « innovant », l'industriel revendiquant une ASMR élevée (niveau I, II, III) ;
- Est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, avec un chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 20 millions d'euros après 2 ans de commercialisation, toutes indications confondues.

L'évaluation est faite par indication. Certaines indications peuvent être admises au remboursement et d'autres non.

A l'horizon 2024, six priorités stratégiques ont été définies par la HAS pour relever les défis du système de santé (13) :

- Faire de l'innovation un moteur de l'action de la HAS et en favoriser l'accès sécurisé, notamment via l'accès précoce et le remboursement conditionnel ;
- Faire de l'engagement des usagers une priorité ;
- Promouvoir des parcours de santé et de vie efficaces ;

- Mieux intégrer la pertinence et les résultats pour l'utilisateur dans les dispositifs d'évaluation de l'offre de soins et de l'accompagnement ;
- Renforcer l'influence et la présence de la HAS à l'international.

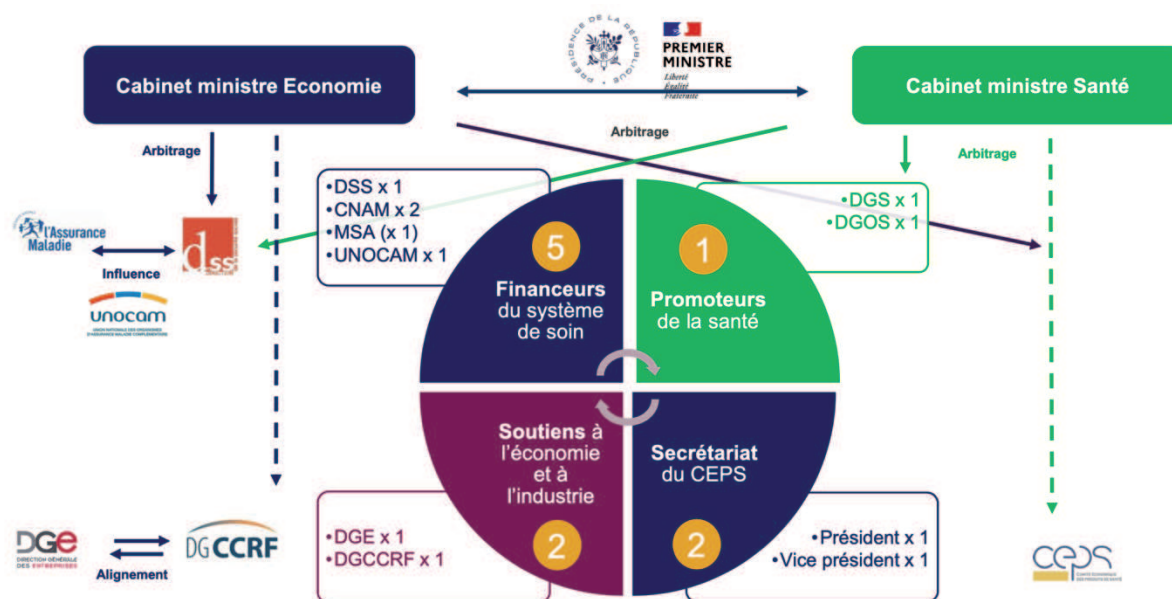
### iii. Le Comité économique des produits de santé (CEPS)

En plus de la HAS qui évalue les qualités cliniques du médicament, le Comité économique des produits de santé (CEPS), organisme interministériel et interconstitutionnel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie, est principalement chargé par la loi de fixer les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire(18). En effet, aux termes de la loi (article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale) : *« le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament, l'entreprise assurant l'importation parallèle du médicament ou l'entreprise assurant la distribution parallèle du médicament et le Comité économique des produits de santé... ou, à défaut, par décision du comité... »* (19).

Le CEPS (Comité économique des produits de santé) est composé de 2 sections, la section dédiée aux médicaments et la section dédiée aux dispositifs médicaux.

Le Comité est composé de son président, du vice-président et, de façon équilibré, de représentants de l'Etat (au nombre de 4 : direction de la sécurité sociale [DSS], direction générale de la santé [DGS], direction générale de la consommation, de la concurrence et de la répression des fraudes [DGCCRF] et direction générale des entreprises [DGE]), des caisses nationales de l'assurance maladie obligatoire (3 représentants) et des organismes d'assurance maladie complémentaire (une personne représentant l'Union National des Organismes d'Assurance Maladie [UNOCAM]). Siègent en outre avec voix consultative, la direction de la recherche (sous l'égide du ministère de la recherche, DGRI) et la direction générale de l'offre de soins (DGOS) (Figure 3).

Figure 3 : Composition du Comité Economique des Produits de Santé



Source : d'après les informations disponibles sur le site du CEPS

Les décisions du CEPS ne sont valables que si un quorum d'au moins 6 des 10 membres ayant voix délibérative sont présents, en conformité avec les orientations qu'il reçoit publiquement des ministres, et sous le contrôle du juge administratif. Les prix ou les tarifs sont fixés de préférence par la voie de conventions conclues avec les entreprises commercialisant les produits ou, pour certains dispositifs médicaux, avec les organisations professionnelles représentatives de ces entreprises. Il est également possible, en cas d'échec des négociations, que le CEPS décide d'un prix de manière unilatérale.

Le CEPS remet chaque année un rapport sur son activité aux ministres chargés de la sécurité sociale, de la Santé, de l'Economie et de l'Industrie, et au parlement. Ce rapport traite notamment des ventes et dépenses de médicaments, de l'accès au marché et de la régulation économique des médicaments et dispositifs médicaux.

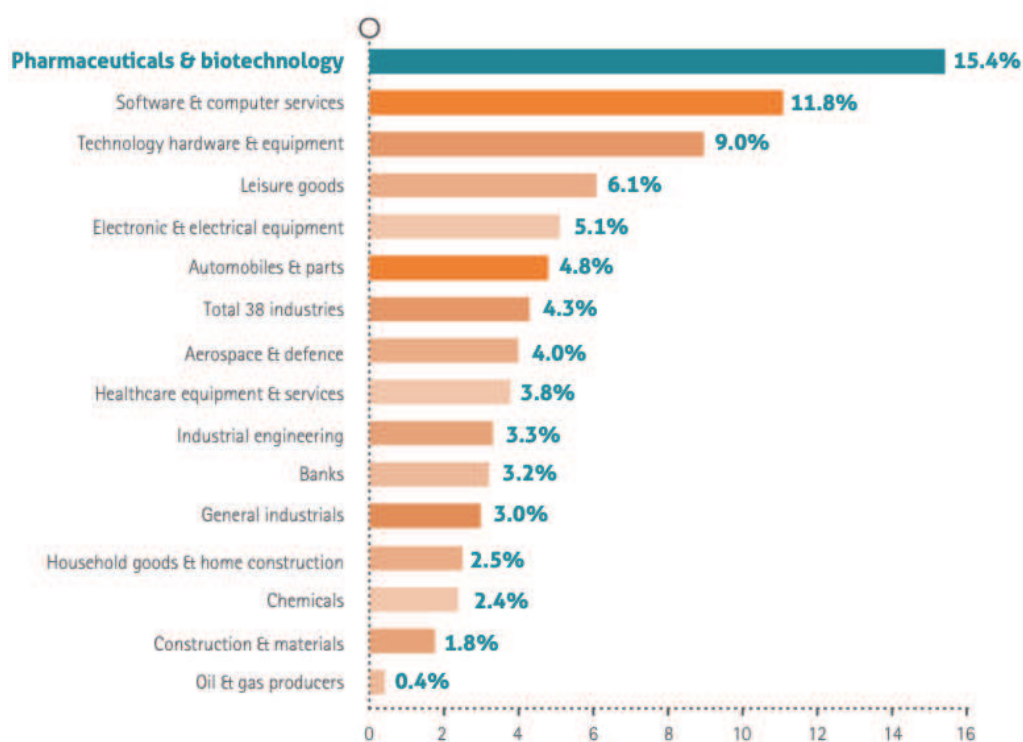
Le CEPS concilie plusieurs contraintes majeures, dont un accès optimal des patients aux produits de santé et une bonne maîtrise des dépenses de médicaments et dispositifs médicaux remboursables. Le CEPS contribue enfin, par ses propositions, à la définition de la politique économique des produits de santé, notamment via l'établissement de l'Accord Cadre, mis à jour le 05 mars 2021 (20), applicable pour 3 ans, et encadrant les relations entre le CEPS et les entreprises du médicament lors de négociations de prix par exemple.



#### iv. L'industriel

L'industrie pharmaceutique privée représente la première source de création d'innovations en santé dans le médicament. Par l'investissement important des industries pharmaceutiques, et ce dans toutes les aires thérapeutiques, celles-ci représentent un acteur incontournable au système de remboursement en France. Les laboratoires, après obtention de l'AMM et de l'avis de la CT, pourront négocier le prix du médicament destiné à être commercialisé sur le marché français des médicaments remboursables. Le développement de milliers de nouveaux médicaments au cours des cinquante dernières années a été financé par les entreprises du médicament et par leur capacité à accroître leurs dépenses de R&D, dont les dépenses représentaient 15,4% du Chiffre d'Affaires (CA) des entreprises du médicament en 2019, ce qui fait de l'Industrie pharmaceutique le secteur investissant le plus en R&D rapporté au CA (Figure 4) :

**Figure 4 : Classement des secteurs industriels par intensité en recherche et développement**



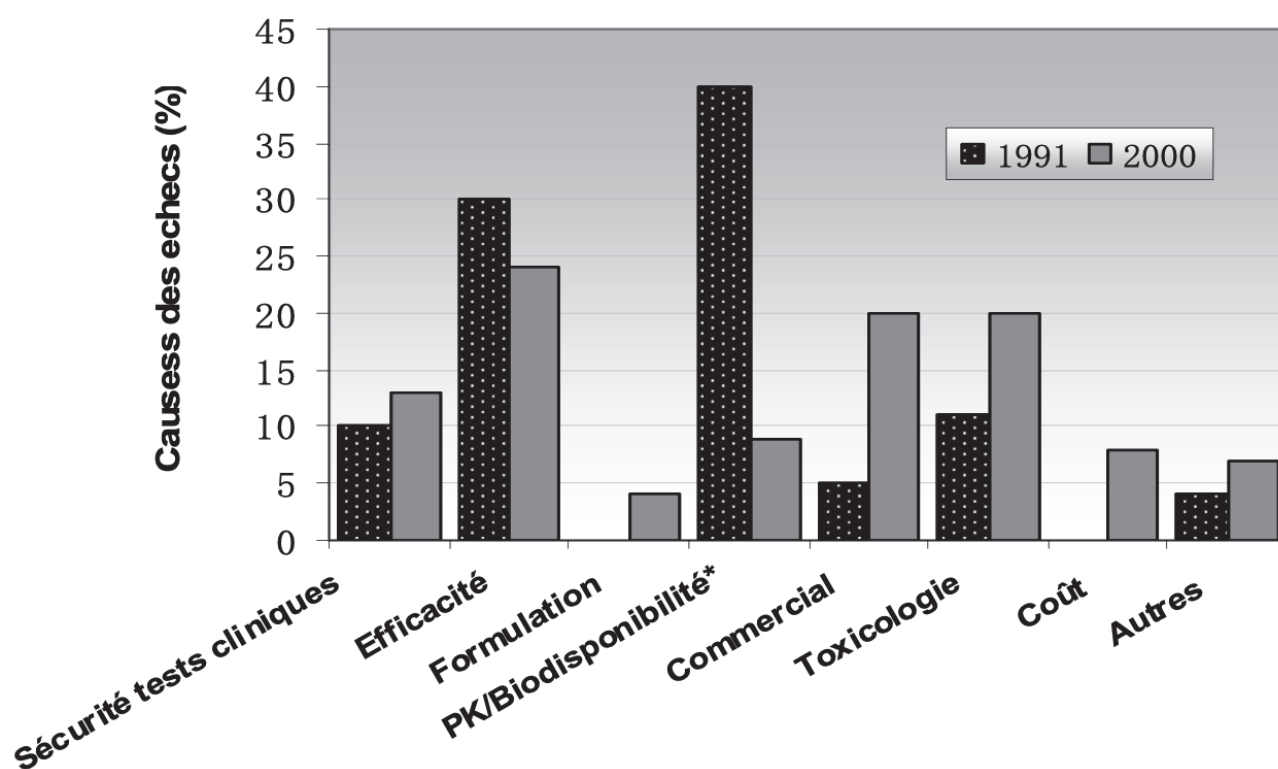
*Source : The 2020 EU Industrial R&D Investment Scoreboard, European Commission, JRC/DG RTD*

Au cours de la période 2018-2019, 8783 essais cliniques ont été menés dans le monde par les entreprises du médicament (21), représentant autant d'espoir de médicaments remboursables à la fois en France et à l'étranger.

Cependant, l'innovation thérapeutique présente à la fois un coût élevé et un risque financier majeur : le temps nécessaire à la recherche mobilise d'importants capitaux sur une longue période, pour un résultat incertain. En effet, le processus de R&D est un processus long, avec un taux d'attrition élevé : le nombre de molécules en développement n'atteignant pas le marché est important.

Par exemple : Sur 250 molécules au stade préclinique, nécessitant déjà 6 ans environ de recherche, seule une sera approuvée par la *Food And Drug Agency* (FDA). Et sur 5 molécules entrant en phase clinique, seule 1 sera approuvée par la FDA (après 16 ans de R&D) (22). Les principales causes d'échec sont le manque d'efficacité, la toxicologie et des raisons commerciales (Figure 5).

**Figure 5 : Motifs d'arrêt des médicaments potentiels en phase de développement**



\* PK: Pharmacocinétique

*Source : Merrill Lynch – Kola + Landis Nature Reviews Drug Discovery.*

Le modèle économique du médicament est celui d'un long, coûteux et très risqué parcours de recherche et développement. Il faut en moyenne onze ans de recherche, 1,5 milliards de dollars, et la probabilité pour une molécule en phase I d'être un jour, en moyenne, commercialisée, est de seulement 7% (23). Le processus de développement coûteux, associé à une faible probabilité de réussite, un lancement sur le marché plus tardif, associé à un accroissement du coût de la R&D, ainsi que le coût de production



plus important des nouvelles thérapies, notamment les anticorps monoclonaux et les thérapies géniques, dans des indications de plus en plus précises, dans une population restreinte, conduit inexorablement à une augmentation des prix des médicaments et explique en partie une revendication de prix élevés des médicaments arrivant sur le marché de la part de l'industriel.

Pour assurer la soutenabilité financière et l'accès aux soins en France, plusieurs mécanismes de régulation de prix et de remboursement des produits de santé ont été instaurés et développés, par le biais des instances scientifiques précédemment présentées.

#### b. L'innovation pharmaceutique

L'innovation est définie par l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) dans l'édition 2018 de son Manuel d'Oslo (24) : « *Les innovations technologiques de produit et de procédé (TPP) couvrent les produits et procédés technologiquement nouveaux ainsi que les améliorations technologiques importantes de produits et de procédés qui ont été accomplis. Une innovation TPP a été accomplie dès lors qu'elle a été introduite sur le marché (innovation de produit) ou utilisée dans un procédé de production (innovation de procédé). Les innovations TPP font intervenir toutes sortes d'activités scientifiques, technologiques, organisationnelles, financières et commerciales* ».

**Par définition est donc innovant ce qui est nouveau et commercialisé, utilisé.** Ainsi, tout médicament disponible sur le marché national constitue une innovation en France. Cependant, cette définition ne suffit pas à qualifier un médicament (selon l'article L5111-1) d'innovant selon les autorités compétentes d'évaluation en France. Selon la Commission de la Transparence, la définition d'innovation est plus restreinte mais multiple selon la doctrine appliquée :

Selon la doctrine de la Commission de la Transparence en vigueur pour les dossiers de Transparence (2 décembre 2020 (16)) ; les éléments caractérisant l'innovation en santé sont notamment :

- La nouveauté du mécanisme d'action dans l'indication concernée ;
- Et l'existence d'un besoin médical insuffisamment couvert : l'ensemble des traitements disponibles ne permettent pas de traiter / prendre en charge de façon convenable la pathologie concernée ;
- Et la réponse au besoin médical grâce à une efficacité supplémentaire démontrée et cliniquement pertinente pour les patients ; soit une quantité d'effet suffisante. Par exemple, en oncologie, le médicament devrait apporter une réponse en termes de survie globale et de qualité de vie afin de traduire cliniquement le bénéfice apporté aux patients atteints d'un cancer donné.

Selon cette définition, un nouveau médicament peut être considéré comme une innovation dès lors qu'il sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave ou évolutive dans un contexte de besoin médical mal couvert (pas d'alternative ou alternatives peu efficaces).

Une deuxième définition de médicament innovant, sensiblement similaire à la première, est donnée par la Commission de la Transparence dans le cadre de procédures d'évaluation anticipée « *Fast-Tracking* » (25) : « *Au sens de la Commission, un médicament est présumé innovant lorsqu'il remplit les 3 conditions suivantes :*

- *Le médicament constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique, de son mécanisme d'action,*

*Et*

- *Le médicament est susceptible, sur la base des résultats annoncés par l'entreprise pharmaceutique, d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Cette appréciation ne préjuge en rien l'avis ultérieur de la Commission sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament,*

*Et*

- *Le médicament répond, dans cette indication, à un besoin encore non couvert ou mal couvert, notamment s'il concerne une population particulière, en l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique. »*

Toujours selon la doctrine de la Commission de la Transparence appliquée cette fois pour les dossiers d'Accès précoce aux médicaments (juin 2021 (16)), et avant évaluation selon la précédente doctrine, « *un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes :*

- *c'est une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients ;*
- *le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient ;*
- *le médicament ne doit pas avoir d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance. »*

L'accord-cadre, régissant les relations entre les laboratoires pharmaceutiques et le CEPS, indique quant à lui que les médicaments innovants sont les spécialités s'étant vu reconnaître par la Commission

de la Transparence une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau I à III (20), c'est-à-dire les médicaments reconnus comme apportant un progrès thérapeutique majeur, important ou modéré de façon générale. Dans ce cas, l'appréciation de l'innovation par le niveau d'ASMR relève d'une approche relative, à la lumière des résultats permettant d'apprécier l'apport clinique du traitement évalué par rapport à un traitement comparateur.

**Il n'existe donc pas une définition simple et unique pour la notion d'« innovation ». Le caractère « nouveau » d'un médicament ne peut donc, à lui seul, définir l'innovation. De même, la réponse au besoin n'est pas, à elle seule, un critère d'éligibilité systématique à l'innovation.**

Dans cette situation complexe, des mécanismes d'accès à l'innovation ont été mis en place, permettant le remboursement de nouveaux traitements et une prise de risque partagée : le remboursement du médicament est octroyé, pendant une durée limitée, et sous réserve de mise en place de protocole de collecte de données ou de fourniture de données complémentaires.

### III. Les mécanismes d'accès à l'innovation du médicament

En France, les médicaments accèdent sur le marché via un processus de remboursement « classique » par la sécurité sociale. Il existe aussi, pour des médicaments innovants n'ayant pas encore obtenu d'AMM ou n'étant pas encore remboursés, plusieurs mécanismes d'accès dérogatoire au remboursement.

Parmi ces modalités figurent :

- l'accès compassionnel et l'accès précoce, dont le dispositif est entré en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021,
- l'accès direct post-HAS, dont la mise en place est prévue au plus tard au 1<sup>er</sup> juillet 2022,
- ainsi que l'évaluation conditionnelle.

#### a. La réforme de l'accès précoce aux médicaments

Il était jusqu'en Juillet 2021 possible de mettre sur le marché un médicament de manière précoce, c'est-à-dire avant l'obtention d'une AMM et/ou avant son inscription sur les listes de remboursement, via le dispositif d'obtention d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Considérablement complexifié depuis sa création en 1992, le dispositif des ATU se déclinait en 6 dispositifs d'accès (Figure 6) :

- Cinq types d'autorisations : ATU nominative, ATU de cohorte, post-ATU, ATU de cohorte en extension d'indication et accès direct post-AMM ;
- Un régime de recommandation (Recommandation Temporaire d'Utilisation ou RTU).

#### Concernant les anciens dispositifs d'accès précoce :

L'ATU de cohorte permet l'usage exceptionnel, pour un groupe de patients, d'un médicament pour lequel l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées à la suite des essais cliniques réalisés en vue de l'obtention de l'AMM. L'ATU de cohorte est à la fois possible pour un médicament n'ayant pas d'AMM mais aussi pour une nouvelle indication d'un médicament disposant déjà d'une AMM (ATU de cohorte en extension d'indication).

L'ATU dite nominative est délivrée par l'ANSM pour un seul patient ne pouvant participer à un essai clinique, à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur.

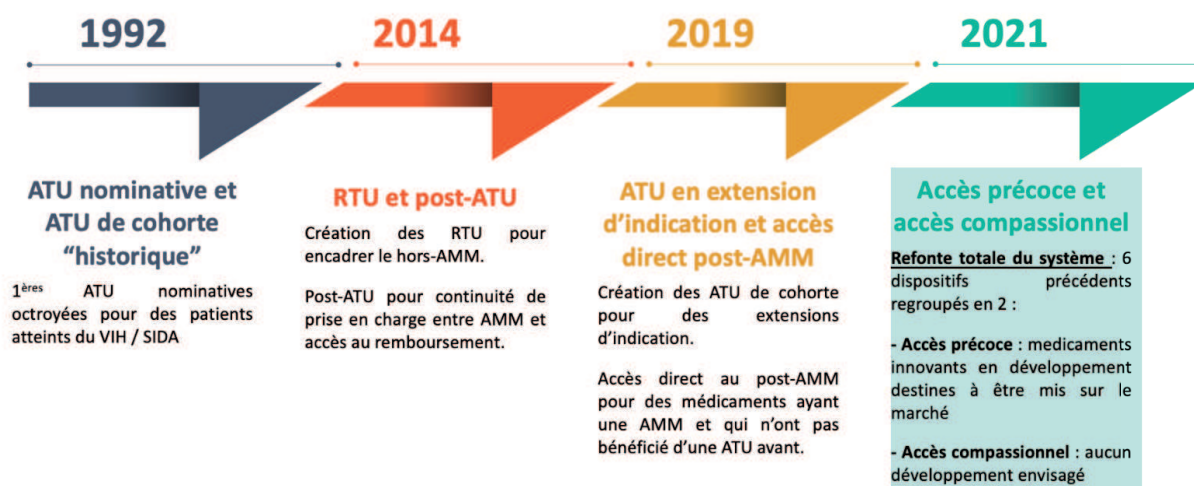
La RTU est instruite pour une spécialité par l'ANSM pour encadrer les prescriptions de celle-ci, non conformes à son AMM, sous réserve d'un besoin thérapeutique et d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable.

#### Concernant la réforme :

L'article 78 de la LFSS 2021 (26) refond le système des accès précoces, désormais regroupés et remplacés par deux dispositifs (Figure 6, Figure 7) :

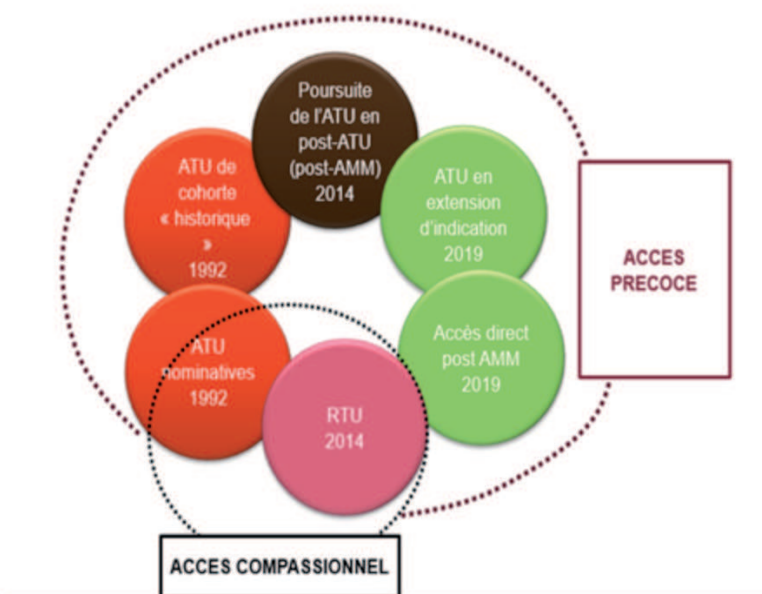
- Le dispositif d'accès précoce : pour les médicaments innovants en développement et destinés à être mis sur le marché ;
- Le dispositif d'accès compassionnel : pour les médicaments qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique alors qu'aucun développement n'est envisagé.

**Figure 6 : Evolution du dispositif d'accès précoce**



Source : Ifs - ATU/RTU, ce qui change en juillet. 06/2021

**Figure 7 : Ancien régime des ATU et nouveaux régimes des accès précoces et compassionnel**



*Source : Ministère des solidarités et de la santé - Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Mis à jour le 05/10/2021. [Consulté le 05/01/2022]*

Des objectifs autres que la simplification du dispositif ont été mis en avant par cette réforme (27) :

- Accélération du processus, permettant une mise à disposition du traitement plus rapide :
  - Décision d'accès précoce rendue dans les 3 mois par la HAS ;
  - Engagement de l'industriel de mise à disposition du traitement dans les 2 mois qui suivent l'autorisation d'accès précoce.
- Renforcement du recueil de données, afin de sécuriser le suivi des patients.

Enfin, le champ de compétence de la HAS a été élargi et est désormais en charge des décisions d'autorisation d'accès précoce.

#### i. L'accès compassionnel

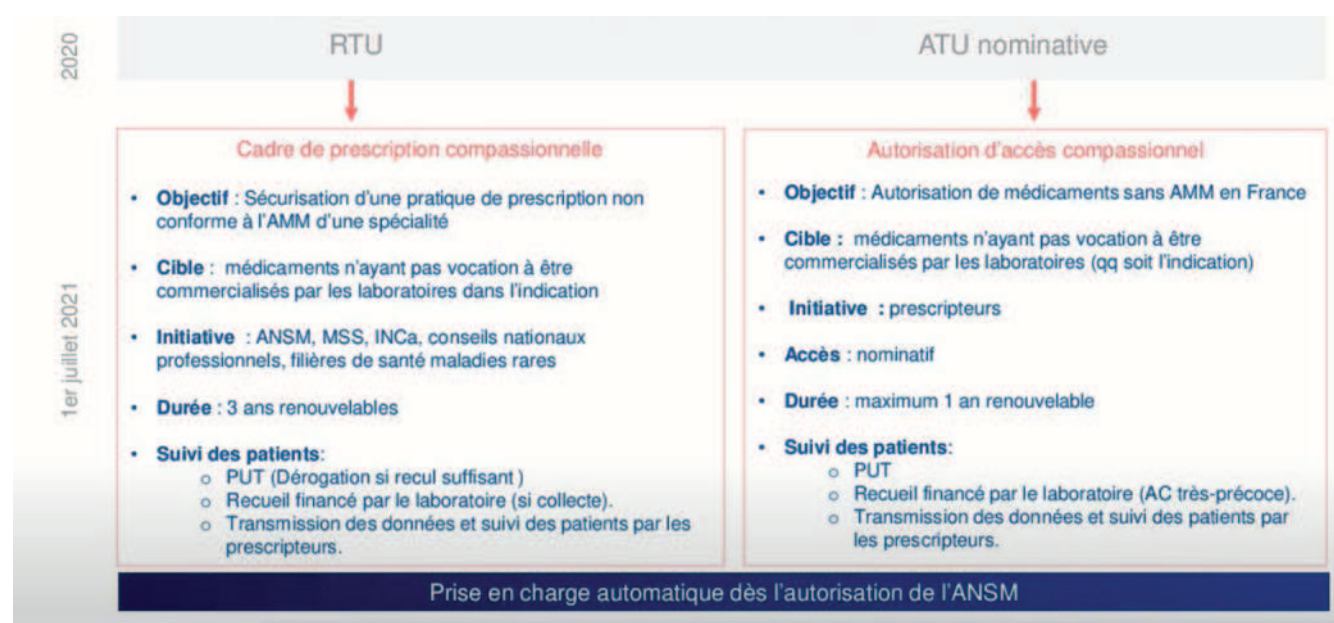
L'accès compassionnel, anciennement connu sous le nom de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) et d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative, permet la mise à disposition de médicaments pour lesquels un développement dans l'indication concernée n'est pas envisagé par le laboratoire mais pour lesquels le prescripteur, les autorités compétentes, les sociétés savantes ou les centres de référence souhaiteraient traiter leur patient, en l'absence d'alternative thérapeutique. Les autorisations relatives à l'accès compassionnel sont prises par l'ANSM.

Il faut distinguer (Figure 8) :

- Le cadre de prescription compassionnelle : ancienne RTU, dont l'objectif est de sécuriser la pratique de prescription non conforme à l'AMM d'une spécialité. Les médicaments concernés par cet accès dérogatoire sont les médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires dans l'indication. Ainsi, ce médicament peut être commercialisé dans une autre indication sur le sol français ;
- L'autorisation d'accès compassionnel : ancienne ATU nominative, dont l'objectif est cette fois d'autoriser l'utilisation de médicaments sans AMM en France. Les médicaments concernés ici sont donc les médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires, quelle que soit l'indication. Ainsi, le médicament ne peut cette fois pas être commercialisé dans une autre indication en France.

Dans un objectif de contrôle du risque pour les patients de disposer de traitements n'ayant pas fait l'objet d'autorisation préalable par les autorités compétentes, un suivi des patients à l'aide d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT), un recueil financé par le laboratoire et la transmission des données et suivi des patients par les prescripteurs sont nécessaires au maintien de l'accès au traitement (Figure 8).

**Figure 8 : L'accès compassionnel**

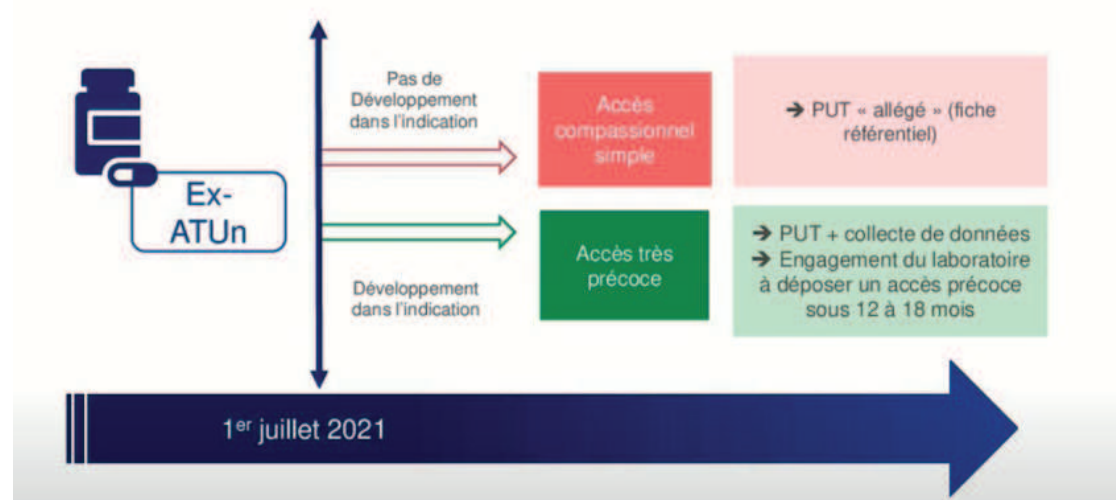


*Source : Webinaire de la HAS : Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ? Mis en ligne le 17 juin 2021*



Il est important de noter que toutes les précédentes ATU nominatives attribuées ne relèvent pas du nouveau dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (Figure 9) : si un développement dans l'indication était envisagée lors de la prise en charge selon l'ancien régime d'accès dérogatoire, ainsi ces ATU nominatives ne deviennent pas par définition une autorisation d'accès compassionnel mais un accès dit « très précoce », pour lequel le laboratoire s'engage à déposer une demande d'accès précoce dans les 12 mois (ou 18 mois dans le cadre de maladies rares). Ainsi, la HAS pourra évaluer le médicament et assurer le respect des critères d'octroi de l'accès précoce, tout en garantissant la sécurité du patient.

**Figure 9 : L'accès compassionnel : le devenir des anciennes ATU nominatives**



*Source : Webinaire de la HAS : Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ? Mis en ligne le 17 juin 2021*

## ii. Accès précoce

L'autorisation d'accès précoce est un mécanisme dérogatoire permettant la mise à disposition précoce et la prise en charge précoce d'une ou plusieurs indication(s) d'un médicament en développement et destiné à être commercialisé dans l'indication (28).

Cet accès dérogatoire est attribué lorsqu'un médicament indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante remplit toutes les conditions suivantes précisées à l'article L.5121-12 du Code de la santé publique (CSP) :

- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;

- Ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

Ces critères d'éligibilités cumulatifs sont clairement définis dans la doctrine d'évaluation de la HAS publiée en juin 2021 (28):

- Une maladie grave, rare ou invalidante : « *La gravité d'une maladie ou son caractère handicapant s'apprécie au regard du contexte médical sur la base de la description des symptômes et des atteintes d'organes, du taux de mortalité, et de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. La prévalence et l'incidence de la maladie permettent d'étayer sa rareté (notamment selon l'article 4 de la Council Recommendation du 8 juin 2009 relative à une action dans le domaine des maladies rares).* » ;
- Il n'existe pas de traitement approprié (notion différente de comparateur cliniquement pertinente) : « *Un traitement approprié est une alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation, accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation, prise en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation, et disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce* » ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée : « *L'évaluation de la possibilité de différer un traitement sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé du patient repose notamment sur l'existence ou non d'un traitement approprié* » ;
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques : ce critère reste à l'appréciation de l'ANSM ;
- Ce médicament est présumé innovant : « *un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes : c'est une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients ; le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient ; et le médicament ne doit pas avoir d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance.* »

L'autorisation d'accès précoce s'applique (28) :

- A la fois à des médicaments n'ayant pas encore l'AMM dans l'indication sollicitée : il s'agit alors d'un accès précoce dit « accès précoce pré-AMM » ou AP1 ;



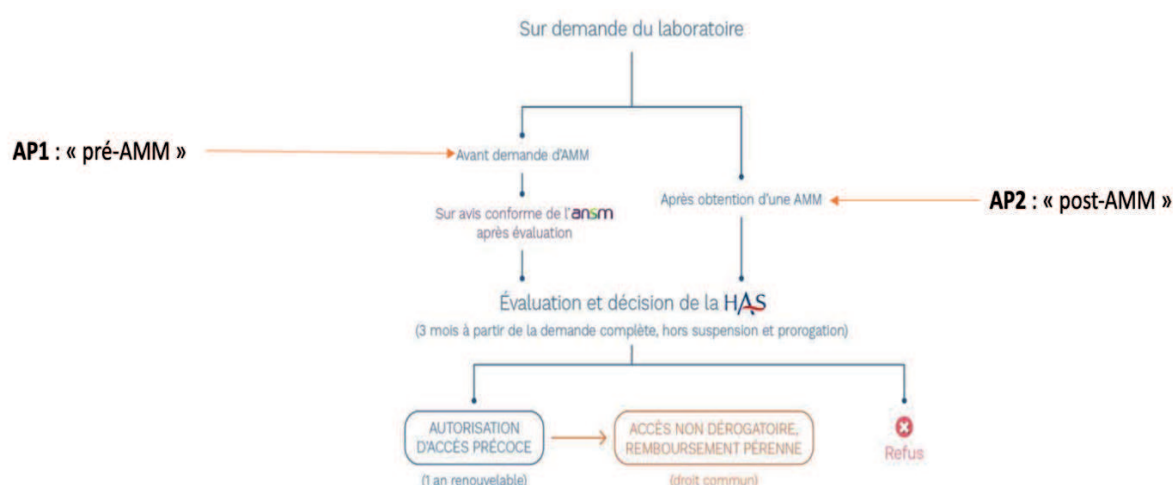
- Mais aussi pour les médicaments disposant d'une AMM dans l'indication sollicitée et qui ne seraient pas encore pris en charge dans le cadre de droit commun : il s'agit ici d'un accès précoce dit « accès précoce post-AMM » ou AP2.

Dans le cadre d'une demande d'accès précoce post-AMM, l'accès précoce peut concerner une indication préalablement autorisée en accès précoce pré-AMM au titre du premier dispositif ; mais aussi une indication n'ayant jamais fait l'objet d'une prise en charge en accès précoce pré-AMM, constituant ainsi la première demande d'accès précoce.

Les accès précoces pré-AMM et post-AMM sont subordonnés au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT- RD) (dont le dossier type est disponible sur le site de la HAS) et à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

Le processus d'autorisation d'accès précoce peut être résumé à l'aide de la Figure 10 :

**Figure 10 : Schéma général de l'accès précoce pré, ou post, AMM**



*Source : Webinaire de la HAS : Accès précoce et compassionnel aux médicaments : quels changements pour les industriels ? Mis en ligne le 17 juin 2021*

L'évaluation précoce des médicaments par la HAS, après avis de l'ANSM, et la définition de ces critères d'éligibilité cumulatifs et restrictifs, permet un accès aux patients à des traitements présumés innovants, dont le plan de développement est adapté, dans une maladie grave, rare ou invalidante, et dans laquelle aucun traitement jugé satisfaisant n'est disponible.

A noter que ce dispositif est plus restrictif que les anciennes ATU de cohorte, certains médicaments précédemment sous ATU de cohorte n'ayant en effet pas obtenu l'autorisation d'accès précoce lors de la phase transitoire de passage d'un système à l'autre.

#### b. L'accès direct post-HAS

Le dispositif d'accès direct post-HAS, adopté dans le cadre de la LFSS 2022 (29), est un régime expérimental qui va permettre à certains médicaments de bénéficier d'un remboursement dans certains établissements de santé dès la publication de l'avis de la CT et ce pour une durée d'un an. L'objectif de cette mesure est de faire bénéficier aux patients et aux laboratoires pharmaceutiques d'un accès au marché anticipé par rapport aux 180 jours réglementaires des étapes de remboursement et de prix, et d'assurer une jonction avec le remboursement de droit commun en cas de durée de négociation allongée, notamment lorsque les deux parties prenantes à la négociation ne sont pas alignées.

Ce dispositif, qui constitue un complément de l'accès précoce mis en place par la LFSS 2021, vise des médicaments non remboursés qui ne seraient pas éligibles à l'accès précoce, et a un champ d'application plus large que ce dernier.

Le bénéfice de l'accès direct sera subordonné à plusieurs conditions parmi lesquelles(29) :

- La demande devra être déposée par l'exploitant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale au plus tard un mois après la publication de l'avis rendu par la CT ;
- Le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par la spécialité dans la ou les indications considérées, appréciés par la HAS, devront être d'un certain niveau fixé par décret ;
- Le laboratoire devra s'engager à permettre d'assurer les continuités de traitement des patients initiés dans ce dispositif expérimental pendant un an à compter de l'arrêt de la prise en charge dans le cadre de ce dispositif pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité des patients.

Ce dispositif devrait être expérimenté au plus tard à compter du 1er juillet 2022.

#### c. L'évaluation conditionnelle et la conditionnalité

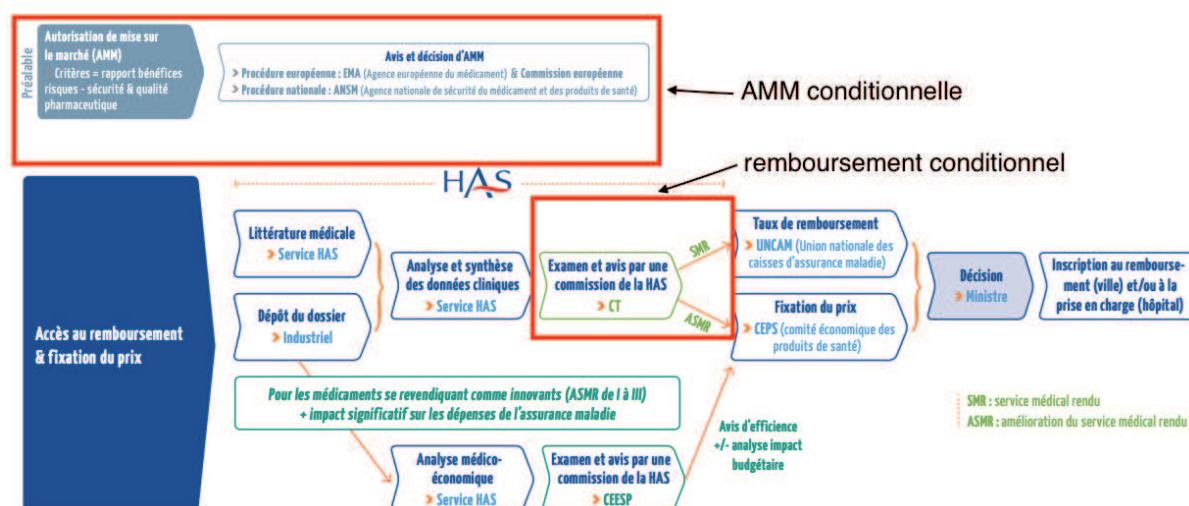
Dans un contexte d'accélération de l'innovation en industrie pharmaceutique, avec des demandes d'AMM avec des données cliniques de moins en moins matures dès l'observation d'une présomption d'efficacité (études phase I/II), à la fois dans des maladies disposant au préalable de traitements commercialisés et pour lesquelles la prise en charge peut être améliorée, mais surtout dans des maladies graves en situation de besoin médical non couvert, les autorités d'évaluation compétentes, comme la HAS en France, le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) au Royaume-Uni ou

encore l'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), ont mis en place un outil permettant un remboursement conditionnel.

La conditionnalité renvoie à un état conditionnel, c'est-à-dire à un état, une action subordonnée à un élément, une donnée, donc à une temporalité.

Le remboursement conditionnel est à différencier de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle, délivrée par l'European Medicines Agency (EMA) dans le cadre d'une demande d'AMM centralisée pour une durée d'un an renouvelable, sur la base de données cliniques incomplètes, **lorsque le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur le risque inhérent des données manquantes** (30). Cela a été notamment le cas récemment, dans le contexte de la pandémie et de l'urgence de santé publique, pour les vaccins contre la COVID-19 (31). Dans le cycle de vie du médicament, l'AMM conditionnelle s'inscrit en amont du remboursement conditionnel (Figure 11).

**Figure 11 : AMM conditionnelle et remboursement conditionnel**



Source : Haute Autorité de Santé. Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement. Mars 2017

L'AMM conditionnelle se traduit notamment par :

- Une durée limitée d'un an à l'issue de laquelle l'AMM sera réévaluée ;
- L'obligation pour le détenteur d'apporter des éléments de démonstration dans un délai précis fixé par un calendrier.

Bien que cela soit souvent le cas en pratique, l'obtention de l'AMM conditionnelle n'implique pas nécessairement un remboursement conditionnel.

Actuellement, il n'existe pas de système harmonisé d'évaluation conditionnelle dans le monde, à l'image des autres procédures d'évaluation des technologies de la santé ou *Health Technologies Assessments*. Il n'existe également pas de procédure définie de remboursement conditionnel

uniformisée (« *conditional reimbursement schemes* »), comme nous pouvons le voir dans le cadre de l'obtention d'une AMM européenne via l'autorisation de l'EMA. Ainsi, seuls des systèmes conçus à l'échelle nationale voir régionale sont aujourd'hui en place.

Dans le cadre du Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) pour 2015, et constatant que des produits innovants n'avaient pas fait l'objet d'ATU de cohorte (appelée aujourd'hui Accès Précoce) ces 4 dernières années dans plusieurs maladies graves, comme le cancer de la prostate et de la thyroïde, le mélanome, la maladie de Cushing et la sclérose en plaque très évolutive, le Leem a proposé une réforme d'ensemble du système français, dans un but de moderniser les critères d'appréciation de l'accès au remboursement et du prix, et de permettre l'accès rapide des patients aux thérapies innovantes. Les propositions du Leem s'articulaient autour des principes suivants (32) :

- Conditionner le remboursement à la gravité de la maladie ;
- Renforcer la proposition des stratégies thérapeutiques par la Commission de la Transparence ;
- Fonder l'évaluation de la valeur ajoutée sur l'intérêt global du médicament pour le patient, et non sur le seul rapport bénéfice/risque ;
- Permettre un accès immédiat et contrôlé, dès l'AMM, en ville et à l'hôpital, avec une phase pilote pour les patients en impasse thérapeutique ;
- Développer les études et l'évaluation post-AMM ;
- Construire une évaluation transparente de qualité, avec de réelles procédures contradictoires.

Dès 2015, dans le rapport commandé par la ministre de la santé sur la réforme de l'évaluation mené par Dominique Polton, la HAS a porté la mise en place d'un mécanisme de prise en charge temporaire conditionnelle, ou remboursement conditionnel, pour certains médicaments ne disposant pas encore de toutes les données nécessaires à l'obtention du remboursement.

Ce remboursement conditionnel concernait certaines situations particulières, telles que :

- Les maladies graves ;
- Un besoin médical non couvert.

Dans ces situations, la Commission de la Transparence (CT) peut être amenée à émettre un avis favorable au remboursement, malgré des incertitudes, certes non rédhibitoires pour l'obtention du remboursement lors de l'évaluation (un SMR insuffisant est obtenu lors de l'obtention de résultats cliniques non significatifs ou si le plan de développement n'est pas adapté par exemple) mais qui devront être levées à court terme par des données complémentaires futures.

L'avis favorable est donc accordé pour un temps défini à l'issue duquel la CT réévaluera le produit et notamment les données complémentaires demandées. La conditionnalité est donc un partage de risque au moment de l'évaluation avec un engagement de revue des données pour confirmer ou infirmer le remboursement.

Ainsi, depuis 2015, année à partir de laquelle le remboursement conditionnel existe en France, la CT reconnaît la nécessité de mettre à disposition certains médicaments dans des maladies graves, avec un besoin médical non couvert mais sous conditions d'un réexamen précoce selon les modalités fixées par la CT, d'un suivi des patients traités et de la bonne information des patients et des professionnels de santé.

Sans que l'évaluation conditionnelle soit explicitement identifiée dans la doctrine de la CT, celle-ci est évoquée dans ce paragraphe : « *L'évaluation de certains médicaments repose sur l'analyse de données précoces et encore limitées, dans un contexte d'incertitude importante sur l'effet réel de ces derniers. De plus, le profil de tolérance de ces médicaments est généralement associé à de fortes incertitudes, tout particulièrement à moyen et long terme, compte tenu de la précocité des données. Dans ce cas, la CT peut considérer que des données complémentaires seront indispensables pour la réévaluation du médicament. Elle peut alors préciser dans l'avis les informations et études complémentaires indispensables à la réévaluation du service médical rendu par le médicament, qui devront être présentées par le laboratoire, à l'issue d'un délai mentionné dans l'avis (article R. 163-18 du CSS). Le maintien du SMR suffisant à l'issue de la réévaluation ne pourra alors être envisagé que si les résultats lèvent les incertitudes identifiées lors de l'évaluation initiale, conformément au R. 163-3 du CSS.* »

Nous allons maintenant nous intéresser aux avis conditionnels rendus et publiés par la HAS, afin de discuter le contenu de ces avis (caractéristiques des données cliniques fournies) et les raisons ayant conduit à la mise en place d'un remboursement conditionnel, et de répondre à la question suivante : la démarche d'évaluation conditionnelle par la CT facilite-t-elle l'accès à l'innovation en France ?

#### IV. La démarche d'évaluation conditionnelle par la CT facilite-t-elle l'accès à l'innovation en France ?

##### a. Objectifs de la recherche

L'objectif principal de cette recherche était de dégager, à partir d'une analyse des données cliniques fournies dans les avis conditionnels émis par la Commission de la Transparence, si les médicaments

concernés auraient pu ou non accéder au marché sans le dispositif de remboursement conditionnel, et s'il s'agit de médicaments innovants.

Les objectifs secondaires étaient :

- Analyser les délais d'octroi du remboursement conditionnel ;
- Analyser le niveau de Service Médical Rendu, et le niveau d'Amélioration du Service Médical rendu, des médicaments remboursés sous conditionnalité ;
- Etudier les éventuelles modifications au cours du temps (réévaluation éventuelle) de la valeur ajoutée (niveau d'ASMR) des médicaments ayant précédemment bénéficié d'un remboursement conditionnel ;
- Evaluer les nouvelles données soumises par l'industriel lors de la réévaluation par rapport à celles demandées par la CT lors de l'octroi du remboursement conditionnel.

L'étude menée afin de répondre à ces interrogations est détaillée dans cette partie.

#### b. Méthodologie de la recherche

Compte tenu de l'absence de cadre établi sur le processus de remboursement conditionnel, ni de registre disponible des remboursements conditionnels octroyés par la HAS, la recherche s'est appuyée sur une méthode de pas à pas.

Dans un premier temps, il a été identifié un communiqué de presse, publié en 2020, concernant un plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants (33), mentionnerait trois évaluations conditionnelles revues à la date du-dit communiqué de presse :

*« Trois évaluations conditionnelles ont ainsi été revues (par la HAS) cette année. Pour deux d'entre-elles, la Commission de la Transparence a estimé que les promesses n'étaient pas tenues.*

- *Pour l'avelumab (BAVENCIO®) dans le carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie : le service médical rendu (SMR) important et l'amélioration mineure (ASMR IV) accordés par la CT en 2018 devaient être confirmés par des données comparatives qui n'ont pas été fournies.*
- *Pour le crizotinib (XALKORI®), dans le Cancer Bronchique Non à Petites Cellules (CBNPC) : un SMR faible en 1ère ligne et modéré en 2ème ligne ainsi qu'une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) accordés par la CT devaient être confirmés par des données comparatives avec une chimiothérapie qui n'ont pas été fournies. En 2020, le SMR a été dégradé.*

*A l'inverse, le daratumumab (DARZALEX®) – médicament associé au protocole VMP en 1ère ligne du myélome multiple chez les patients non éligibles à la greffe – a vu passer son ASMR de IV à III, en moins d'un an, sur la base du gain désormais démontré sur la survie des patients par de nouvelles données. »*

Ces trois médicaments (BAVENCIO®, XALKORI® et DARZALEX®) permettent de disposer de premiers exemples de remboursement conditionnel accordés en France par la CT.

Ainsi, à partir de la lecture de ces 3 avis, il a pu être identifié des éléments rédactionnels faisant référence à l'octroi d'un remboursement conditionnel (Tableau 1) :

**Tableau 1. Avis conditionnels - Eléments rédactionnels faisant référence à l'octroi d'un remboursement conditionnel dans les avis conditionnels du communiqué de presse**

Nom du produit	Section de l'avis	Verbatim relatif à la conditionnalité
BAVENCIO® (avelumab)	11. Recommandations de la Commission	« Le maintien de cet avis favorable est conditionné à la soumission »  « La Commission procédera à une réévaluation de BAVENCIO dans un délai d'un an à compter de la date de cet avis. »
DARZALEX® (daratumumab)	11.2 Amélioration du Service Médical Rendu	« la Commission considère que, dans l'attente des résultats... »
XALKORI® (crizotinib)	11. Recommandations de la Commission	« la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à... ».  « La commission de la Transparence réévaluera XALKORI dans cette indication dans un délai de 2 ans. »

Dans ces 3 avis, le délai de réévaluation, ainsi que les termes « conditionnel(le) » ou « conditionne » n'étaient pas systématiquement mentionnés. Ainsi, pour cette recherche, sont considérés comme évaluations conditionnelles les avis de la HAS mentionnant :

- Le caractère conditionnel de façon explicite du remboursement ;
- OU la demande de données complémentaires ;
- OU la notion de réévaluation par la Commission de la Transparence dans un délai fixé.



#### i. Extraction des avis de transparence conditionnels

Grâce aux mots-clés et définitions établies ci-dessous, une recherche textuelle a été effectuée sur le site de la HAS dans la section relative aux avis sur « Les médicaments ».

Cette revue a été effectuée sur le site de la HAS le 08/11/2021, à l'aide du terme « *évaluation conditionnelle* ». Une seconde recherche a été effectuée le même jour à l'aide du terme « *SMR conditionnel* ».

Par ailleurs, une liste exhaustive des médicaments disposant d'une évaluation conditionnelle sensiblement similaire à celle effectuée par la HAS est disponible sur le site de *l'Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), agence italienne des médicaments. Une analyse complémentaire des avis équivalents de la HAS a donc été effectuée à partir de cette liste.

#### ii. Analyse des données

Dans un premier temps, les données collectées ont été analysées à l'aide de statistiques descriptives. Par la suite, une comparaison naïve *versus* les données des rapports d'activités de la CT des années 2015 à 2020 a été effectuée pour les données disponibles suivantes : service médical rendu (SMR) et amélioration du service médical rendu (ASMR).

#### c. Résultats

##### i. Identification des avis

Les deux extractions de données effectuées sur le site de la HAS ont conduit à l'identification de 113 spécialités (la liste complète est présentée en Annexe : cf Annexe b).

L'extraction faite sur le site de l'AIFA a permis d'obtenir 34 spécialités ayant bénéficié d'un remboursement conditionnel en Italie (la liste complète est présentée en Annexe : cf Annexe a).

Au total, 163 avis ont ainsi pu être identifiés (Figure 12).



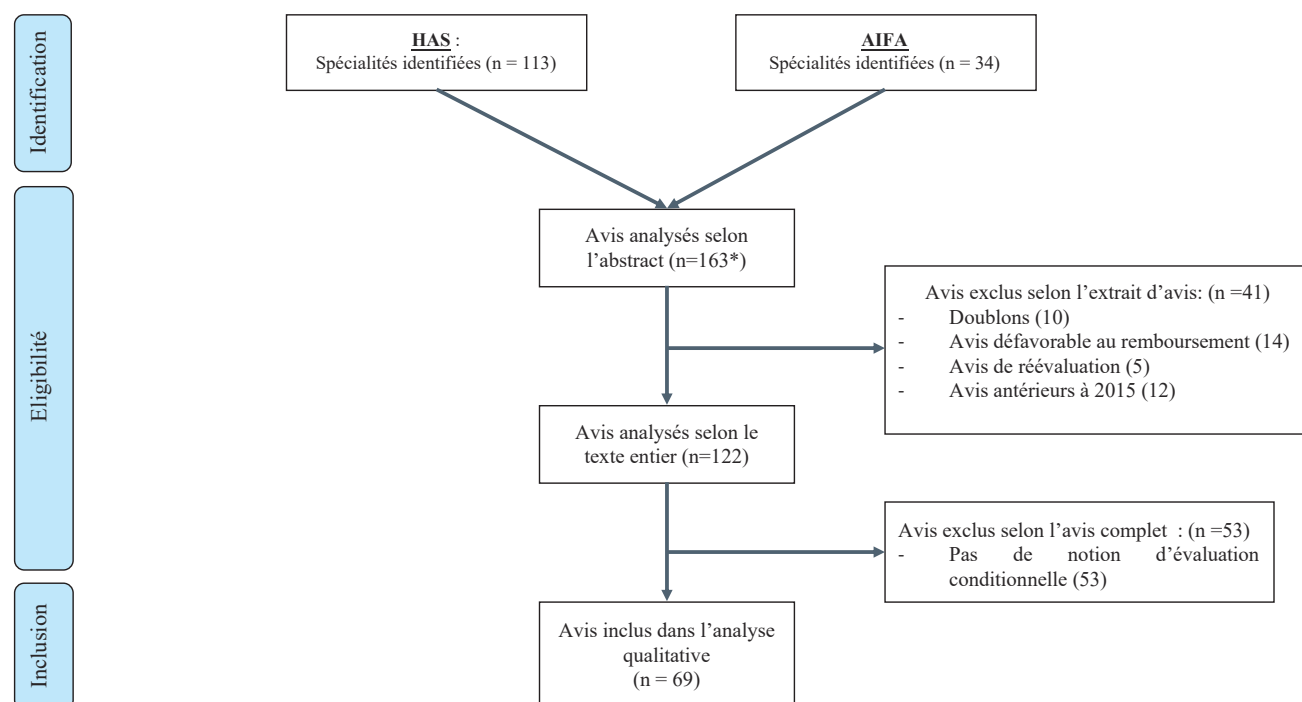
## ii. Analyse de l'éligibilité des avis

La phase de sélection des avis était divisée en deux parties (Figure 12):

- La première sélection a été conduite par la lecture de l'extrait de l'avis, ce qui permettait l'exclusion de doublons, des avis défavorables au remboursement ainsi que des avis antérieurs à 2015 ;
- La deuxième sélection a été menée par la lecture de l'avis entier, permettant de rejeter les avis n'incluant pas de notion d'évaluation conditionnelle telle que définie précédemment ;
- Les avis de réévaluation ont été exclus.

Parmi les 163 avis initialement identifiées, 69 (42%) avis ont été retenus pour l'analyse finale à l'issue de l'analyse de l'éligibilité (Figure 12, et Annexe b).

**Figure 12 : Flow chart de la revue des évaluations conditionnelles en France**



\*Certaines spécialités présentaient plusieurs avis conditionnels selon l'indication considérée.

## iii. Caractéristiques des avis retenus

Les résultats présentés ci-dessous correspondent aux 69 avis émis par la HAS entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 8 novembre 2021 listés dans l'Annexe b.

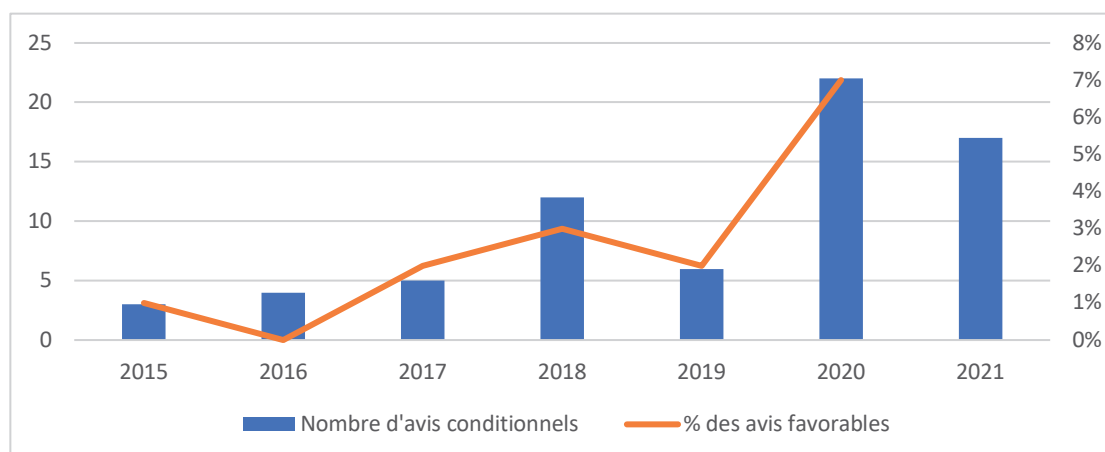
Les 69 avis concernaient 56 médicaments ; les médicaments suivants apparaissaient au moins 2 fois dans l'échantillon sélectionné : COSENTYX® (secukinumab), CRYSVITA® (burosumab), DARZALEX® (daratumumab), KEYTRUDA® (pembrolizumab), KISQALI® (ribociclib), KYMRIA® (tisagenlecleucel), OPDIVO® (nivolumab) et REMSIMA® (infliximab).

La majorité des avis identifiés sont des inscriptions de nouveaux médicaments (44 avis, 64% de l'échantillon), ainsi que des extensions d'indications de médicaments déjà remboursés dans une autre indication (25, 36%).

Il est observé une **augmentation croissante du nombre d'avis conditionnels depuis 2015** avec : 3 (4% de l'échantillon) avis conditionnels rendus en 2015, 4 (6%) en 2016, 5 (7%) en 2017, 12 (17%) en 2018, 6 (9%) en 2019, 22 (32%) en 2020 et 17 (25%) en 2021 (Figure 13).

Le nombre d'avis conditionnels représente également une part croissante parmi le nombre total d'avis favorables de remboursement rendus par la CT, passant de 1% (3/266(32)) des avis en 2015 à 7% (22/334(34)) en 2020 (Figure 13).

**Figure 13 : Avis conditionnels - Nombre d'avis conditionnels par année et représentation des avis conditionnels sur l'ensemble des avis favorables\***



\*Avis favorable = avis ayant conduit à une conclusion positive pour l'admission au remboursement  
 Les données de 2016 n'étaient pas identifiables dans le rapport d'activité de la CT de 2016.  
 Le rapport de la CT 2021 n'est pas publié à la date de l'analyse.

#### iv. Caractéristiques des médicaments évalués par la CT

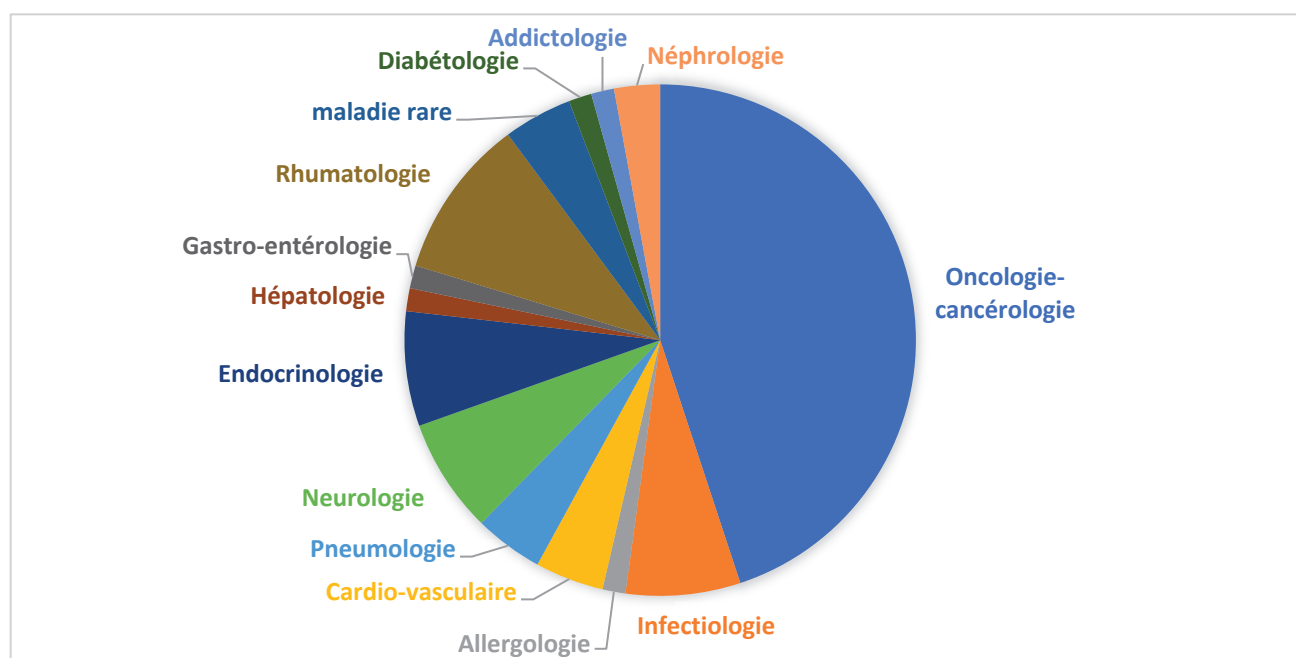
##### 1. Aire thérapeutique

Parmi les médicaments ayant obtenu un remboursement conditionnel, les aires thérapeutiques majoritaires étaient l'oncologie-cancérologie (31 sur 69 évaluations conditionnelles identifiées, 45% de l'échantillon ; Figure 14) et la rhumatologie, avec 7 (10%) avis (Figure 14).

Les autres domaines thérapeutiques concernés étaient l'infectiologie (5 avis, 7%), la neurologie (5 avis, 7%), l'endocrinologie (5 avis, 7%), le cardio-vasculaire (3, soit 4%), la pneumologie (3, soit 4%), les maladies rares (3, soit 4%), la néphrologie (2, soit 3%), l'allergologie (1, soit 1%), l'hépatologie (1, soit 1%), la gastro-entérologie (1, soit 1%) et enfin l'addictologie (1, soit 1%).

Les avis conditionnels concernent donc toutes les aires thérapeutiques.

**Figure 14 : Avis conditionnels - Répartition des avis conditionnels par aire thérapeutique**



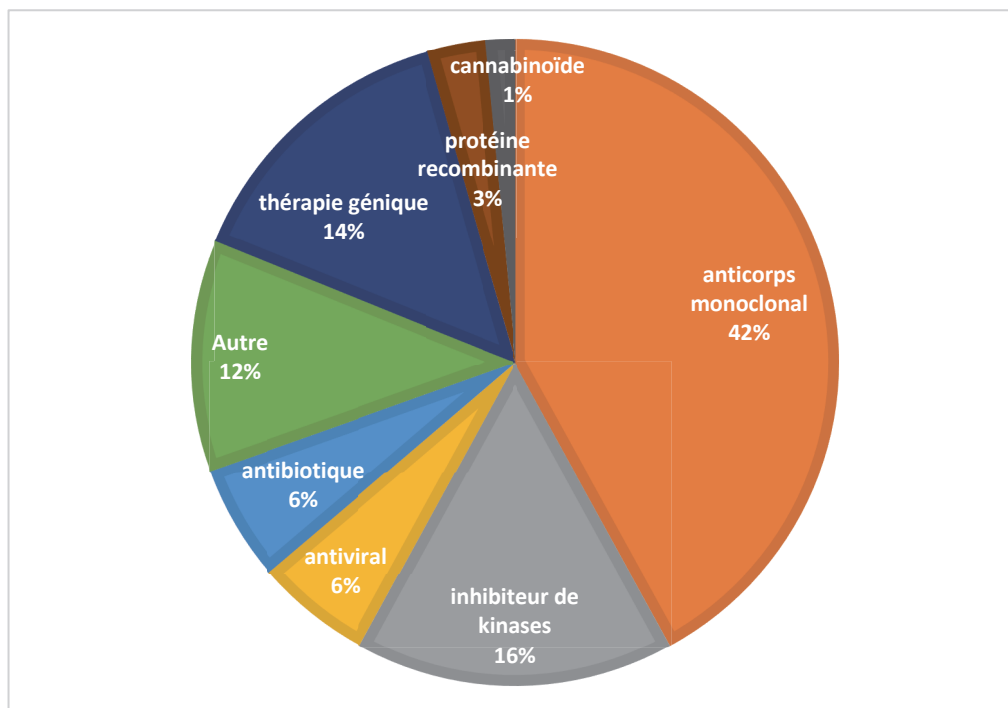
##### 2. Mécanisme d'action

Les molécules les plus représentées dans les avis conditionnels sont les anticorps monoclonaux (n=29, 42% de l'échantillon) (à noter que certains anticorps monoclonaux sont représentés plusieurs fois : OPDIVO®, CRYSVITA®, REMSIMA®). Les autres mécanismes d'action les plus représentés dans l'échantillon sont les inhibiteurs de kinases (n=11, 16%), les thérapies géniques (n=10, 14%) et les « autres » mécanismes d'action (n=8, 12%).

Enfin, les antiviraux (n=4, 6%), les antibiotiques (n=4, dont 3 dans la tuberculose, 6%), les protéines recombinantes (n=2, 3%), ainsi que les cannabinoïdes (n=1, 1%), sont aussi représentés.

En cohérence avec les résultats concernant les aires thérapeutiques, la conditionnalité concerne donc tout type de médicaments et n'est pas réservée à une classe spécifique de médicaments.

**Figure 15 : Avis conditionnels - Répartition des avis conditionnels par mécanisme d'action**



### 3. AMM conditionnelle et désignation médicament orphelin

Pour rappel, une AMM conditionnelle peut être octroyée par l'EMA dans le cadre d'une procédure centralisée, lorsque le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament concerné l'emporte sur le risque inhérent des données manquantes(30).

L'AMM conditionnelle se traduit par :

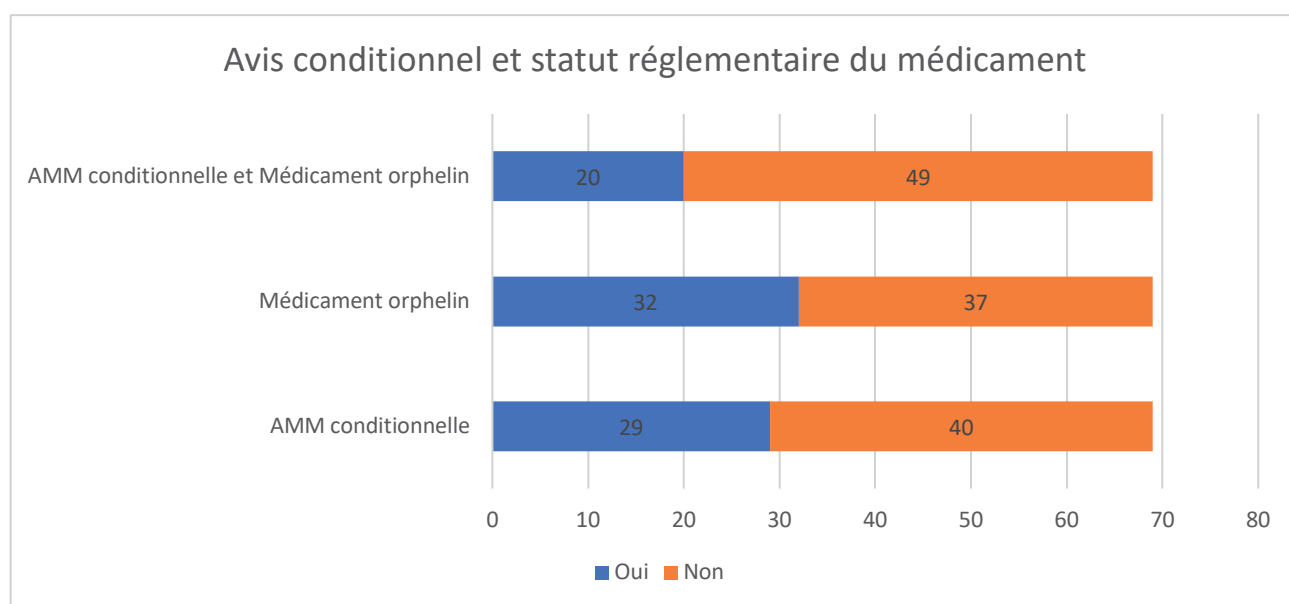
- Une durée limitée d'un an à l'issue de laquelle l'AMM sera réévaluée ;
- L'obligation pour le détenteur d'apporter des éléments de démonstration dans un délai précis fixé par un calendrier.

Concernant la désignation médicament orphelin, celle-ci est octroyée pour un médicament susceptible d'apporter un bénéfice clinique important dans une maladie rare alors qu'il n'est pas possible que sa commercialisation soit rentable.

Parmi les avis conditionnels étudiés, une AMM conditionnelle avait été accordée dans plus de 1 tiers des cas : 42% (n=29/69) (Figure 16), les 2 tiers des avis conditionnels concernent donc des médicaments avec des AMM définitives.

De plus, au total, 32 (46%) des 69 avis conditionnels de notre étude concernent des médicaments orphelins, indiquant une forte représentation de ces médicaments par rapport à l'ensemble des médicaments évalués. En effet, à titre d'exemple de 2015 à 2020 (les données de 2021 ne sont pas disponibles au moment de l'analyse), 98 médicaments ayant cette désignation ont obtenu une AMM européenne<sup>(35)-(36)</sup>, ce qui signifie qu'un nombre important des médicaments orphelins est identifié dans notre étude. Cependant, au regard des délais possibles entre l'obtention de l'AMM et l'évaluation par la CT, il semble hasardeux de comparer plus précisément les avis conditionnels concernant des médicaments orphelins et les AMM de médicaments orphelins sur la même période.

**Figure 16 : Avis conditionnels - Statut réglementaire des médicaments de l'étude**



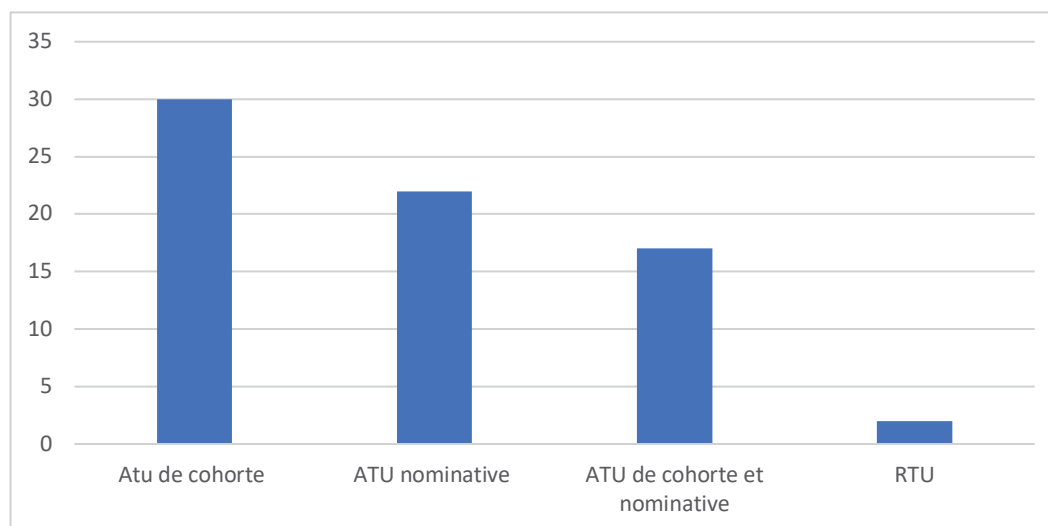
#### 4. ATU nominative / de cohorte et RTU

Parmi les avis conditionnels étudiés, 37 (54%) indications avaient au préalable obtenu une ATU ou une RTU<sup>1</sup>, dont des ATU de cohorte pour 30 indications, des ATU nominatives pour 22 indications et

<sup>1</sup> Une RTU, désormais nommée Cadre de prescription compassionnelle, autorise la prescription d'un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), dans une indication ou dans des conditions d'utilisation différentes de celles prévues par son AMM pour une durée maximale de trois ans, en l'absence d'alternative médicamenteuse autorisée,

une RTU pour 2 indications (Figure 17). Dans cette analyse, une majorité des produits ayant initialement des ATU nominatives a également disposé d'une ATU de cohorte (17/22, soit 77%).

**Figure 17 : Avis conditionnels - Nombre de médicaments disposant d'une ATU nominative / de cohorte ou d'une RTU**



## 5. Caractéristiques des dossiers évalués par la CT

### a. Besoin médical

Selon la doctrine de la CT(16), un nouveau médicament peut être considéré comme une innovation dès lors qu'il sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave ou évolutive dans un contexte de besoin médical mal couvert : Cela veut dire qu'il n'y a pas d'alternative ou que les alternatives disponibles sont peu efficaces.

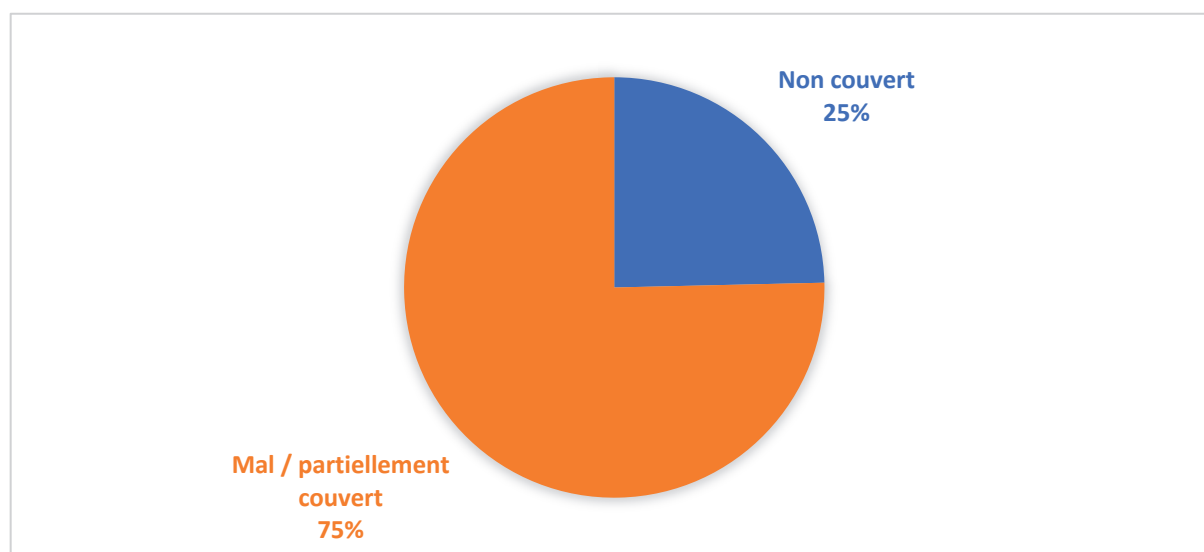
Pour les 69 indications de notre analyse, le besoin médical a été considéré comme non ou mal/partiellement couvert. Pour la majorité des indications concernées, le besoin médical a été estimé comme mal / partiellement couvert (n=52, 75%). Pour 17 indications (25%), le besoin médical a été considéré comme non couvert (Figure 18).

On peut observer l'absence d'avis avec un besoin médical couvert. Il est probable que la CT ne va pas accorder un remboursement conditionnel (ainsi qu'un remboursement) à un produit destiné à traiter des patients pour lesquels des traitements efficaces sont disponibles.

---

ou en présence d'une alternative médicamenteuse appropriée autorisée, dans l'objectif de remédier à un risque avéré pour la santé publique ou d'éviter des dépenses ayant un impact significatif sur les finances de l'assurance maladie.

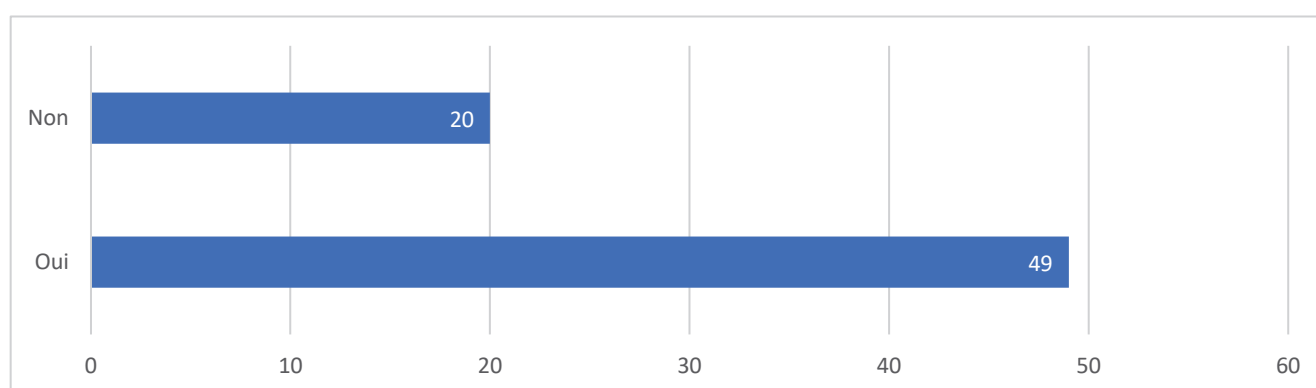
**Figure 18 : Avis conditionnels – qualification du besoin médical**



**b. Compateurs cliniquement pertinents**

Dans 20 (29%) avis conditionnels, la Commission de la Transparence n'a retenu aucun comparateur cliniquement pertinent au médicament évalué.

**Figure 19 : Avis conditionnels – Evaluation des compateurs cliniquement pertinents**



Non : il n'existe pas de compateurs pertinents

Oui : il existe des compateurs pertinents

Ainsi, la totalité des avis conditionnels a été octroyée pour des pathologies dont le besoin médical est non ou mal couvert. Pour un quart des avis conditionnels octroyés, aucun comparateur cliniquement pertinent n'a été identifié. **Cela suggère qu'un avis conditionnel est octroyé uniquement dans le cas où le traitement étudié permettrait une avancée importante dans la prise en charge des patients, bien qu'il y ait des incertitudes importantes.**



### c. Population cible

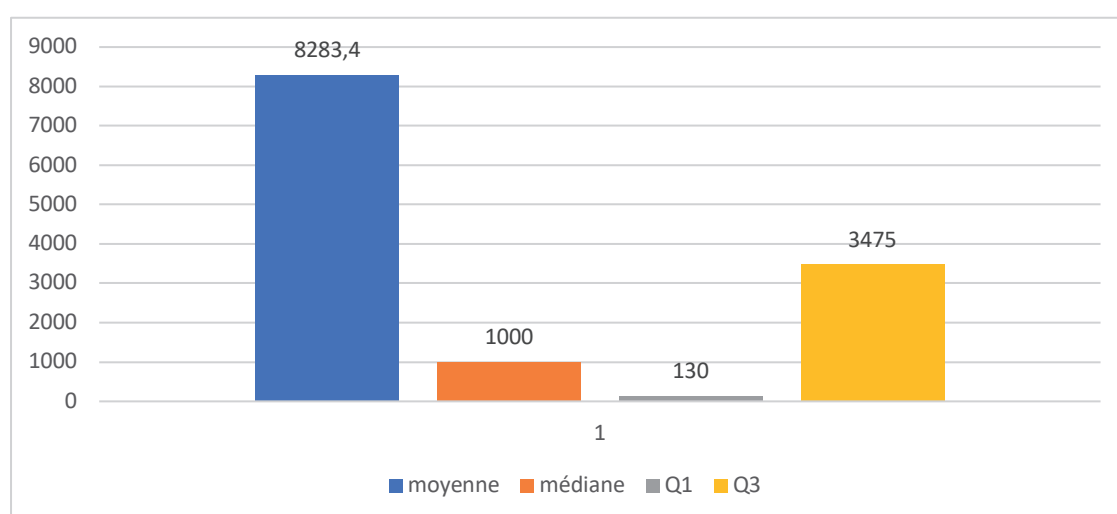
La population cible correspond au nombre de patients estimé (à partir de données épidémiologiques telles que les données d'incidence et de prévalence) qui bénéficieront du traitement dans l'indication concernée par la demande de remboursement.

Elle est à différencier de la population rejointe, correspondant au nombre de patients qui seront effectivement traités par le traitement.

Parmi les 69 avis conditionnels analysés, 16% (n=11 de l'échantillon) des avis concernaient une population cible de moins de 100 patients par an, 22% (n=15) concernaient une population cible comprise entre 100 et 500 patients, 12% (n=8) entre 500 et 1000 patients, et 43% (n=30) entre 1000 et 30 000 patients. Enfin, 7% (n=5) concernaient plus de 30 000 patients par an.

Pour rappel, les maladies rares concernent par définition un faible nombre de patients, soit moins de 30 000 personnes en France (cf Partie : L'EMA et l'ANSM). Dans le cadre de cette analyse, une majorité des avis (n=64, 93% de l'échantillon) concernait une indication pour laquelle la population cible était inférieure à 30 000 patients. Ainsi, nous pouvons observer qu'un avis conditionnel est en général octroyé dans le cadre d'une indication « rare » avec une population cible restreinte (3/4 des avis ayant une population cible inférieure à 3 475 patients par an et la moitié avec une population calculée inférieure à 1 000 patients par an (Figure 20)). Cependant, des disparités sont constatées, avec une population cible pouvant être considérée comme importante pour 5 (7%) avis conditionnels (population cible > 30 000 patients/an).

**Figure 20 : Avis conditionnels - Diagramme de la population cible des avis analysés**



#### d. Nature des données cliniques fournies

Parmi les 69 avis conditionnels identifiés, la majorité reposait sur l'évaluation d'un essai de phase III (38 avis, 55%), comparatif (46 avis, 67%), en ouvert (41 avis, 59%).

##### Concernant la phase de l'étude :

Dans le détail (le plus haut niveau de preuve a été retenu ; les détails des différentes phases d'études sont expliqués en Annexe d) :

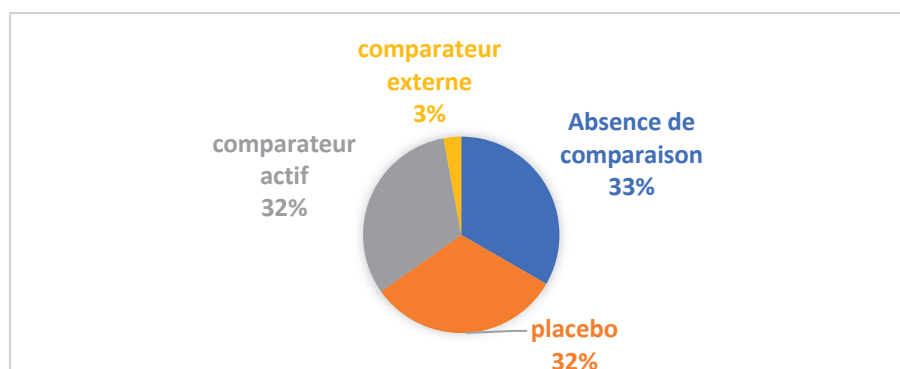
- 6 (9%) avis conditionnels basaient leur évaluation sur une étude de phase I. Il s'agissait de 4 indications concernant le médicament REMSIMA® (infliximab). Les deux autres avis étaient ceux de XALKORI® dans le CBNPC et d'AYVAKYT® dans les GIST ;
- 25 (36%) avis conditionnels basaient leur évaluation sur un essai de phase II ;
- Et 38 (55%) avis conditionnels basaient leur évaluation sur une étude de phase III.

##### Concernant la comparaison effectuée dans l'étude clinique :

Parmi les 69 avis conditionnels analysés (Figure 21) :

- 46 (67%) avis conditionnels s'appuyaient sur une étude comparative, dont :
  - o *versus* comparateur actif pour 22 (32%) avis conditionnels;
  - o *versus* placebo pour 22 (32%) avis conditionnels;
  - o *versus* comparateur externe pour 2 (3%) avis conditionnels. Cette comparaison a été effectuée dans le cadre de deux maladies ultra-rares avec une population cible très faible : il s'agit de ZOLGENSMA® dans la sclérose latérale amyotrophique et de LIBMELDY® dans la leucodystrophie métachromatique.
- 23 (33%) avis conditionnels s'appuyaient sur une étude non comparative.

**Figure 21 : Avis conditionnels - Comparaison effectuée dans l'étude principale des avis analysés**

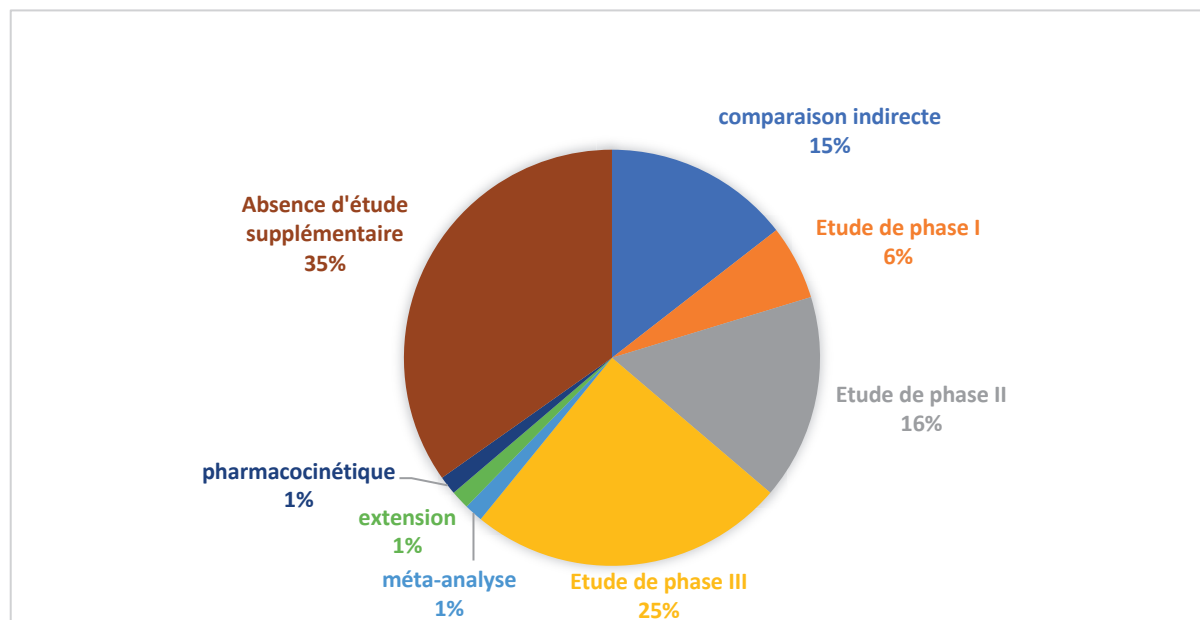


Concernant la mise à disposition d'une étude supplémentaire :

Dans le détail (le plus haut niveau de preuve a été retenu ; les détails des différentes phases d'études sont expliqués en Annexe d), parmi les 69 avis conditionnels analysés, 45 (65%) avis mentionnaient une autre étude :

- Dans 34 avis conditionnels il s'agissait d'un second essai contrôlé :
  - une étude de phase III pour 17 avis conditionnels;
  - un essai de phase II pour 11 avis conditionnels;
  - une étude de phase I pour 4 avis conditionnels;
  - une étude d'extension pour 1 avis conditionnel;
  - une étude de pharmacocinétique pour 1 avis conditionnel.
- 10 avis conditionnels présentaient une comparaison indirecte, dont 6 avis conditionnels pour lesquels cette étude était présentée en supplément d'un essai non comparatif ou *versus* placebo malgré la présence de comparateurs cliniquement pertinents ;
- Une méta-analyse a été fournie pour la demande de remboursement de KISQALI® dans le cancer du sein RH+/HER2+ chez les femmes ménopausées, afin de disposer de données cliniques *versus* les traitements actifs disponibles dans cette indication.

**Figure 22 : Avis conditionnels - Etudes supplémentaires fournies en plus de l'étude principale dans les avis analysés**



Ainsi, un avis conditionnel peut être accordé pour des produits disposant de données cliniques issues d'études de phase I, II ou III, comparatives ou non.

**Cela suggère qu'un avis conditionnel est octroyé, au cas par cas, selon les données cliniques collectées et futures et n'est pas réservé à un design d'étude précis.**

## 6. Conclusion de la Commission de la Transparence

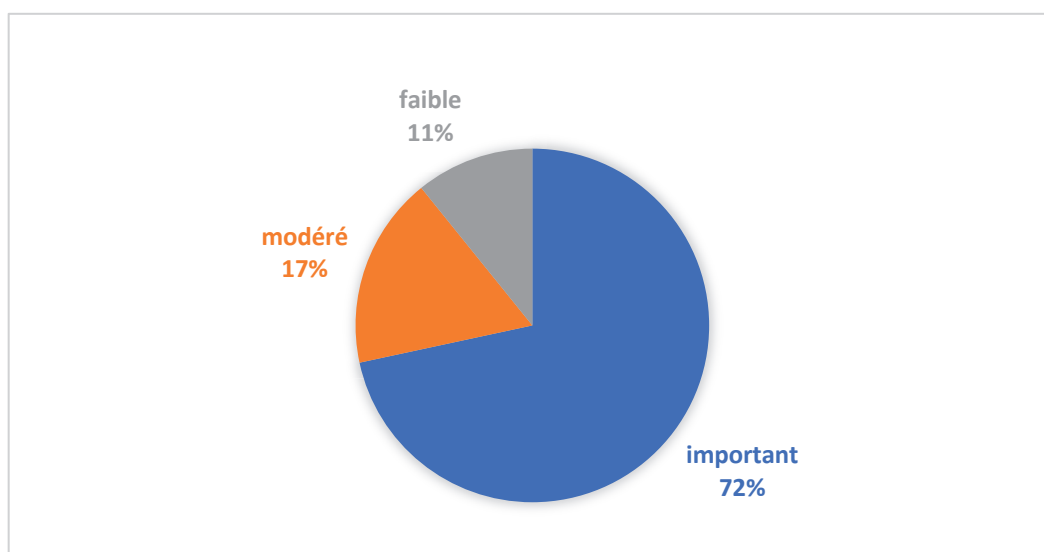
### a. Service Médical Rendu

Pour la totalité (100%) des avis conditionnels évalués dans notre analyse, la CT a conclu à un SMR suffisant. Ce résultat était attendu dans la mesure où cette variable (SMR suffisant) constituait un critère d'inclusion pour cette analyse.

Parmi les 69 avis conditionnels analysés, le SMR était (Figure 23):

- important pour 49 avis (71%),
- modéré pour 12 avis (17%),
- et SMR faible pour 8 avis (12%).

**Figure 23 : Avis conditionnels - SMR octroyés**



La majorité (71%) des avis conditionnels a obtenu un SMR important et un tiers environ (29%) un SMR modéré ou faible. Ainsi, l'octroi d'un remboursement conditionnel n'est pas associé à l'obtention d'un niveau de SMR déterminé et ne signifie pas l'obtention systématique d'un fort taux de remboursement (c'est-à-dire un niveau de SMR important), ou, au contraire, l'octroi d'un taux de remboursement plus faible.

## b. Amélioration du Service Médical Rendu

Pour rappel, un niveau d'ASMR est octroyé par la CT dans son avis lorsque le médicament a obtenu un SMR suffisant dans son indication, ce qui est le cas pour l'ensemble des avis conditionnels de notre analyse.

Dans notre analyse parmi les 69 avis conditionnels retrouvés, aucune ASMR I ou II n'a été octroyée, 17 ASMR III (25%) ont été octroyées, 16 ASMR IV (23%) et 36 ASMR V (52%) (Figure 24).

Les médicaments pour lesquels la CT a octroyé une ASMR III concernent 17 médicaments : ADCETRIS®, BESPONSA®, BLINCYTO®, CRYSVITA®, DELTYBA® (deux indications), EVRYSDI®, IMBRUVICA®, KEYTRUDA®, KYMRIAH® (dans une des deux indications), LIBMELDY®, OPDIVO®, SIRTURO®, TECENTRIQ®, TECARTUS®, YESCARTA®, ZOLGENSMA® (dans une partie de son indication) et ZYNTEGLO®.

La majorité des médicaments ayant obtenu une ASMR III concerne l'oncologie (9 indications).

Au total, 7 thérapies géniques (EVRYSDI®, KYMRIAH®, LIBMELDY®, TECARTUS®, YESCARTA®, ZOLGENSMA® et ZYNTEGLO®) ont obtenu une ASMR III, notamment liée aux données d'efficacité cliniquement pertinentes apportées dans les études, dans un contexte de maladie grave, rare et sans alternatives thérapeutiques.

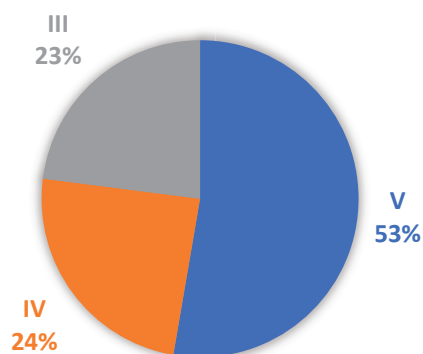
Enfin, 3 avis conditionnels avec une ASMR III concernaient la tuberculose, en dernier recours après échec ou intolérance des alternatives existantes : DELTYBA® (2 indications) et SIRTURO®.

### Mise en perspective des avis conditionnels par rapport au rapport d'activité de la HAS

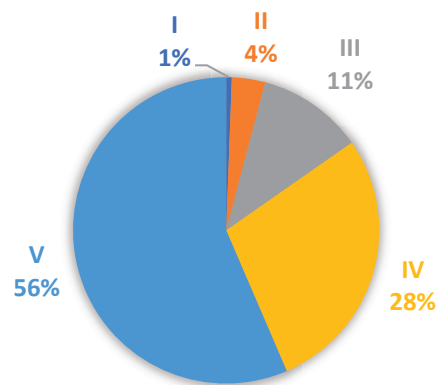
D'après les rapports d'activité de la HAS de la période 2018-2020 (**Figure 24**), 19 ASMR de niveau III (11%), 48 ASMR de niveau IV (28%) et 96 ASMR V (56%) ont été octroyées. Les chiffres de répartition des niveaux d'ASMR sont sensiblement similaires à ceux constatés dans notre analyse. Ainsi, les avis conditionnels peuvent être associés à des niveaux d'ASMR III, IV et V.

**Figure 24 : Avis conditionnels – Mise en perspective des niveaux d’ASMR par rapport au rapport d’activité de la HAS**

Avis conditionnels identifiés



Avis des rapports d’activité de la HAS de 2018 à 2020



### c. Intérêt de santé publique (ISP)

L’Intérêt de Santé Publique (ISP) a pour objectif de qualifier le bénéfice éventuellement apporté par le médicament à la Collectivité, en termes de santé publique, eu égard à celui des alternatives<sup>2</sup>.

Parmi les 69 avis conditionnels analysés, 8 (12%) avis ont rapporté une conclusion d’existence d’un intérêt de santé publique :

- 2 anti-infectieux : DELTYBA® dans la tuberculose chez l’enfant et l’adolescent et FECTROJA® dans les infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes ;
- 2 traitements dans la sclérose latérale amyotrophique : ZOLGENSMA® et EVRYSDI® ;
- 1 médicament indiqué dans la dépendance à l’alcool : BACLOCUR® ;
- ZYNTEGLO® dans la bêta-thalassémie ;
- CUFENCE® dans la maladie de Wilson ;

<sup>2</sup> 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.

- HEMLIBRA® dans la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère.

La CT considère qu'un médicament est susceptible d'avoir un ISP lorsqu'il rend un service à la collectivité, soit parce qu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la (ou d'une) population, soit parce qu'il répond à un besoin de santé publique, soit parce qu'il permet de réduire la consommation de ressources(16). Ainsi, il est possible que la reconnaissance d'un ISP joue un rôle sur l'obtention d'un avis conditionnel mais ne représente pas une condition *sine qua none* : 88% des avis conditionnels octroyés n'étaient pas associés à un ISP.

#### d. Types de données futures demandées par la CT

Pour rappel, la notion d'avis conditionnel implique l'existence d'une temporalité de l'évaluation, avec demande de données à fournir ultérieurement pour confirmer ou infirmer l'accès au remboursement.

Parmi les 69 avis conditionnels analysés, les données demandées par la CT visaient majoritairement la mise à disposition des résultats supplémentaires / finaux des études en cours au moment de l'évaluation conditionnelle (42 sur 69 [61%] évaluations conditionnelles identifiées). Les résultats supplémentaires ou finaux demandés concernaient :

- les résultats d'efficacité non disponibles à la date d'analyse, notamment en terme de morbi-mortalité dans le cas de traitements en oncologie (par exemple, les résultats de survie globale ont été demandés pour ADCETRIS®, 2 indications de DARZALEX®, IMBRUVICA®, KISQALI®, OPDIVO® et VERZENIOS®) ;
- les résultats des données finales des essais (par exemple : ADAKVEO®, BLENREP®, LIBMELDY®)
- ou encore les résultats d'une étude dont les résultats, même intermédiaires n'étaient pas disponibles, comme cela a été le cas pour AYVAKYT® ;

Les autres types de données les plus demandées à l'issue de l'octroi d'un remboursement conditionnel étaient :

- La mise en place d'un registre : 19 avis (28%) ;
- La mise à disposition de données de suivi : 14 avis (20%).



Dans 3 avis (4%), la mise en place d'une nouvelle étude contrôlée a été demandée par la Commission de la Transparence, pour disposer de :

- Données d'efficacité *versus* un traitement actif (considéré comme le comparateur cliniquement pertinent dans l'avis de la CT) : avis de XALKORI® dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), avis de OPDIVO® dans le lymphome de Hodgkin classique ;
- Données d'efficacité et de tolérance au long cours (suivi supérieur à un an) : avis de DUPIXENT® dans la polypose naso-sinusienne.

**Ainsi, un avis conditionnel est attribué lorsqu'un produit dispose de données préliminaires présumant de l'efficacité et de la bonne tolérance du produit, sous réserve de confirmation par des résultats supplémentaires ou finaux des études en cours, ou de nouvelles données cliniques en adéquation avec la prise en charge actuelle.**

#### e. Délais octroyé pour la réévaluation

Dans la mesure où conditionnalité et temporalité sont liées, un délai de réévaluation a été fixé à l'industriel par la HAS dans la majorité des évaluations conditionnelles (49 avis sur 69, soit 71% de l'échantillon).

Dans l'ensemble, le délai de réévaluation est court avec un délai médian de 3 ans (Tableau 2).

Des disparités sont observables : le délai accordé a été de 5 ans maximum et de 0,1 an minimum.

Concernant le délai minimum accordé, il s'agissait de VEKLURY® dans la COVID-19. Ce court délai octroyé semble être en lien avec le caractère aigu de la maladie et avec le contexte de la pandémie.

**Tableau 2 : Avis conditionnels – délais octroyés pour la réévaluation**

Délai	Nombre d'années
Moyen	3
Médian	3
Q1-Q3	1,5-5
Min-max	0,1-5

Ainsi, dans la majorité des cas, un délai de réévaluation est défini par la HAS, variable selon les données complémentaires collectées et n'excédant pas 5 ans.

## f. Dossiers réévalués par la CT

Parmi les 69 indications disposant d'un remboursement conditionnel, **20 ont été réévaluées par la HAS**. Ce nombre faible de réévaluations est en lien avec le nombre important de remboursements conditionnels octroyés en 2020 et en 2021 et le délai médian de 3 ans accordé : les médicaments évalués en 2020 et 2021 seront réévalués vers 2023. Ainsi, sauf exception (ZOLGENSMA®), l'ensemble des indications réévaluées ont été initialement analysées en 2019 ou avant (Tableau 3).

La totalité des avis conditionnels de 2015 (3/3) et de 2017 (5/5) et la moitié de ceux de 2016 (2/4) et de 2018 (6/12) ont été réévalués à ce jour. De plus, 2 avis conditionnels datant de 2019 et un datant de 2020 (ZOLGENSMA®) ont également été réévalués au 8 novembre 2021 (Tableau 3).

A noter que l'avis conditionnel de VEKLURY®, évalué en 2020 dans la COVID-19 n'a pas été réévalué à la suite d'un retrait de la demande de remboursement par le laboratoire.

**Tableau 3 : Avis conditionnels réévalués par la CT au 8 novembre 2021**

Produit	Indication	Date de l'avis conditionnel	Date de la réévaluation
BAVENCIO®	En monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.	19/09/2018	18/03/2020
BLINCYTO®	Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.	03/02/2016	25/10/2017
COSENTYX®	Traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate	22/06/2016	19/05/2021
DARZALEX®	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	17/04/2019	22/04/2020
DELTYBA®	Dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.	20/01/2016	06/11/2019
KISQALI®	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes non ménopausées, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.	04/09/2019	22/07/2020

Produit	Indication	Date de l'avis conditionnel	Date de la réévaluation
KYMRIAH®	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.	12/12/2018	24/03/2021
	Traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	12/12/2018	24/03/2021
NINLARO®	En association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple après au moins une ligne de traitement mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone	05/07/2017	09/09/2020
OICALIVA®	Traitement de la cholangite biliaire primitive en association à l'acide ursodésoxycholique chez les adultes insuffisamment répondeurs à l'AUDC, ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC	07/06/2017	27/05/2020
OPDIVO®	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	19/04/2017	05/06/2019
	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.	05/12/2018	02/06/2021
REPATHA®	Hypercholestérolémie familiale homozygote et dyslipidémie mixte	16/12/2015	05/09/2018
TRANSLARNA®	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 5 ans ou plus.	21/01/2015	05/07/2017
VERZENIOS®	Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante ; en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.	12/12/2018	03/02/2021
XALKORI®	Traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto- Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.	05/07/2017	13/05/2020
YESCARTA®	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B	05/12/2018	24/03/2021

Produit	Indication	Date de l'avis conditionnel	Date de la réévaluation
	(LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.		
ZOLGENSMA®	Traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.	16/12/2020	08/09/2021
ZYKADIA®	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	07/10/2015	03/03/2021

Pour la majorité des réévaluations, une **amélioration / un maintien des niveaux de SMR et d'ASMR octroyés lors de l'évaluation conditionnelle initiale** a été observée : 14 réévaluations sur 20, et 6 médicaments ont vu leur niveau de SMR et/ou d'ASMR dégradés (Figure 25).

Produits avec une amélioration des niveaux de SMR et/ou ASMR :

Au total, 3 médicaments en oncologie ont obtenu une amélioration du niveau d'ASMR, dont 2 inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein (KISQALI® et VERZENIOS®) et DARZALEX® (Figure 25).

Les raisons de cette amélioration de qualification sont :

- Dans le cas de DARZALEX®, le niveau d'ASMR a été amélioré passant d'un niveau IV (amélioration mineure) à III (amélioration modérée), grâce à la présentation de données de l'analyse principale de l'OS et de la PFS : ces résultats ont, d'une part, confirmé le bénéfice du traitement en terme de survie sans progression observée lors de la précédente analyse et, d'autre part, démontré la supériorité de l'ajout de DARZALEX® en termes de survie globale. Ces nouveaux résultats ont donc permis de démontrer le bénéfice clinique de DARZALEX® sur la morbi-mortalité à long terme par rapport aux traitements existants ;
- Concernant les deux inhibiteurs de CDK4/6, KISQALI® et VERZENIOS®, leur niveau d'ASMR a été amélioré passant de V (pas d'amélioration) à IV (amélioration mineure), grâce à la fourniture des données correspondant à l'analyse principale de l'OS telles que demandée, ce qui a permis de lever l'incertitude sur le bénéfice du traitement en terme de morbi-mortalité chez les patientes atteintes de cancer du sein.

Produits avec un maintien des niveaux de SMR et/ou ASMR :

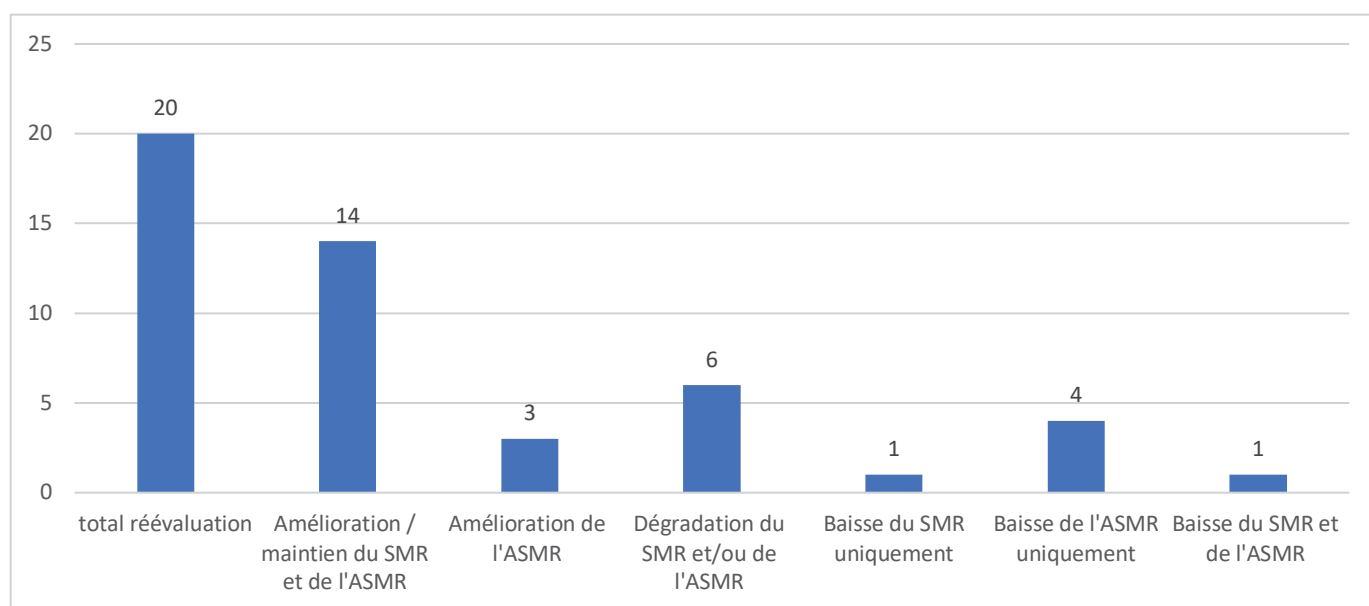
Concernant les 11 indications pour lesquels les niveaux de SMR et d'ASMR n'ont pas été modifiés, validant ainsi de manière définitive les conclusions de l'avis conditionnel initialement émis par la CT. Les niveaux de SMR et d'ASMR ont été maintenus car les données demandées par la CT (principalement des données dans le cadre de l'AMM conditionnelle) ont été soumises. Dans la majorité des cas (6/11 : DELTYBA®, 2 indications de KYMRIAH®, NINLARO®, OCALIVA®, YESCARTA®, ZOLGENSMA®), les données soumises sont des données intermédiaires. Ces indications seront donc réévaluées par la CT dans les délais définis dans l'avis.

Produits avec une dégradation des niveaux de SMR et/ou ASMR :

- **Dégradation du niveau de SMR** : Une baisse du niveau de SMR (passant de faible à insuffisant en première ligne, et de modéré à faible en seconde ligne) a été observée pour XALKORI®. Les raisons étaient principalement l'absence de réalisation de l'essai comparatif demandé *versus* chimiothérapie. Cela a d'ailleurs conduit à son déremboursement en première ligne de traitement (passage d'un SMR suffisant lors de l'avis conditionnel à insuffisant lors de la réévaluation) ;
- **Dégradation du niveau d'ASMR** : pour 4 médicaments : BAVENCIO®, BLINCYTO®, REPATHA® et ZYKADIA® :
  - BAVENCIO® (passant de ASMR IV à V) : compte-tenu de l'absence de mise à disposition des données de comparaison à la prise en charge usuelle demandées lors de l'avis conditionnel, et des limites méthodologiques du registre fourni ;
  - BLINCYTO® (passant de ASMR III à IV) : compte-tenu de la mise à disposition de résultats de l'étude de phase III comparative *versus* chimiothérapie comportant des signaux de tolérance et des données d'efficacité moins bonnes qu'attendues lors de l'avis conditionnel initial ;
  - REPATHA® (passant de ASMR IV à V) : compte-tenu principalement de la faible quantité d'effet et de l'absence de bénéfice démontré sur la mortalité cardiovasculaire et totale dans les données de l'étude de morbi-mortalité demandées par la CT dans l'avis conditionnel;
  - ZYKADIA® (passant de ASMR IV à V) : compte-tenu des résultats de l'étude comparative *versus* la chimiothérapie en 3ème ligne ne démontrant pas d'impact sur la survie globale ni sur la qualité de vie ;

- **Dégradation conjointe du niveau de SMR et d'ASMR : TRANSLARNA®** (passant de SMR modéré et ASMR IV à SMR faible et ASMR V), compte tenu de l'absence de données permettant d'apprécier l'impact du traitement sur l'âge de la perte de la marche et du faible niveau de preuve des données fournies.

**Figure 25 : Avis conditionnels – Variation constatée de SMR ou d'ASMR lors de la réévaluation**



#### d. Discussion sur les résultats de recherche

A ce jour, il n'existe pas de définition claire du remboursement conditionnel dans un texte de loi ou dans la doctrine de la Commission de la Transparence. De plus, il n'y a pas de travaux précédents d'analyse de l'évaluation conditionnelle en France. Compte tenu de ces éléments, la recherche s'est appuyée sur une méthode de pas à pas :

Dans un premier temps, il a été identifié un communiqué de presse de 2020 dans lequel trois évaluations conditionnelles étaient mentionnées : les évaluations de BAVENCIO®, DARZALEX® et XALKORI®. Ces trois avis ont permis de disposer de premiers exemples de remboursement conditionnel accordés en France par la CT et d'identifier les éléments rédactionnels faisant référence à l'octroi d'un remboursement conditionnel.

Dans un second temps, une analyse de ces avis a été effectuée : Dans ces 3 avis, le délai de réévaluation, ainsi que les termes « conditionnel(le) » ou « conditionne » n'étaient pas systématiquement mentionnés. Ainsi, pour cette recherche, ont été considérés comme évaluations conditionnelles les avis

de la HAS mentionnant : le caractère conditionnel de façon explicite du remboursement ou la demande de données complémentaires ou la notion de réévaluation par la Commission de la Transparence dans un délai fixé.

Par ailleurs, une liste exhaustive des médicaments disposant d'une évaluation conditionnelle sensiblement similaire à celle effectuée par la HAS est disponible sur le site de *l'Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), agence italienne des médicaments. Une analyse complémentaire des avis équivalents de la HAS a donc été effectuée à partir de cette liste.

Ainsi, après une identification pas à pas de 3 avis identifiés dans un communiqué de presse puis après avoir posé une définition sur la conditionnalité, et en croisant avec la base de données italiennes de l'AIFA, une analyse a pu être réalisée et a porté sur 69 avis conditionnels disponibles sur le site de la HAS entre 2015 et 2021.

Depuis 2015, 69 évaluations conditionnelles ont été attribuées en France, majoritairement dans le domaine de l'oncologie. Cette évaluation conditionnelle est établie sur les informations cliniques transmises par le laboratoire au moment de l'évaluation de son dossier, et se traduit par une demande d'informations futures complémentaires sur l'efficacité / la tolérance du traitement étudié dans le cadre d'essais contrôlés ou en vie réelle, avec un délai fixé pour une réévaluation dans la majorité des cas (71%) et de 5 ans maximum.

A noter que l'évaluation conditionnelle est certes moins exigeante qu'une évaluation non conditionnelle mais que ce mécanisme d'accès ne pourrait être accordé à des médicaments dont les données cliniques ne permettraient pas de démontrer l'efficacité et la tolérance dans l'indication concernée.

Ainsi, un avis conditionnel est attribué lorsqu'un produit dispose de données préliminaires présumant de l'efficacité et de la bonne tolérance du produit, sous réserve de confirmation par des résultats supplémentaires ou finaux des études en cours, ou de nouvelles données cliniques en adéquation avec la prise en charge actuelle.

Bien que le remboursement conditionnel ne soit pas clairement défini dans un texte de loi ou dans la doctrine de la Commission de la Transparence, ce dispositif est de plus en plus utilisé, avec une augmentation continue du nombre d'avis conditionnel attribués, passant de 3 (1% des avis total) en 2015 à 22 (7% des avis total) en 2020.



Dans la mesure où l'octroi d'une conditionnalité engendre une réévaluation future pour confirmer ou infirmer les conclusions, les résultats des réévaluations des avis conditionnels effectuées en France semblent prometteurs : la majorité des traitements réévalués (15/20), principalement en oncologie, ont obtenu une amélioration / un maintien des niveaux de SMR et d'ASMR ; permettant d'améliorer / valider l'avis précédent, tout en ayant permis un accès précoce de ces traitements aux patients.

Concernant les indications dans lesquelles les données complémentaires demandées par la HAS dans l'avis conditionnel n'ont pas été mises à disposition dans les délais impartis, une dégradation du SMR et/ou de l'ASMR, pouvant conduire au déremboursement (XALKORI® dans une sous-indication), a été appliquée.

Ainsi, le remboursement conditionnel peut à la fois être une opportunité pour les laboratoires qui bénéficieraient alors d'un délai supplémentaire à la production de preuves démontrant mieux le bénéfice du traitement. Au contraire, le remboursement conditionnel peut aussi être un mécanisme punitif pour les laboratoires qui ne pourraient pas fournir les données adéquates aux conditions accordées.

Il s'agit cependant d'une conclusion préliminaire car la majorité des avis conditionnels attribués (49 sur 69) n'ont pas encore à ce jour été réévalués par la CT.

## V. Conclusion

Ces dernières années, la HAS a mis en place de nombreuses réformes pour permettre l'évaluation de produits innovants à un stade de plus en plus précoce de développement. Avec l'arrêt des renouvellements d'inscription quinquennaux, la mise en place de l'Accès précoce et de l'Accès compassionnel, la HAS garantit l'accès aux traitements considérés comme innovants dans un délai maximum de 5 mois. De plus, la création d'un accès direct post-HAS, à l'image du système allemand, va représenter une nouvelle alternative permettant la mise à disposition de nouvelles thérapies dans des délais courts.

Au sein de ces mécanismes novateurs figure l'évaluation conditionnelle, dont les critères ne sont pas clairement définis. Il s'agit d'une démarche d'évaluation permettant le remboursement de médicaments nouveaux dont les données cliniques, bien qu'encourageantes, ne permettent pas d'obtenir un remboursement « classique ». En pratique, la conditionnalité du remboursement peut se traduire par une demande de données complémentaires à fournir dans un délai plus ou moins précisé:

- telles qu'une étude clinique en l'absence de données robustes d'efficacité / de tolérance (Ex : XALKORI - avis du 05/07/2017(37) : « *la Commission conditionne son avis favorable au remboursement à la réalisation d'une étude comparative versus la chimiothérapie dans un délai maximum de 5 ans.* ») ;
- ou la création d'un registre pour vérification de la tolérance / du bon usage à long terme (Ex : VITRAKVI – avis du 09/07/2020(38) : « *Elle s'assurera de la bonne mise en place du registre exhaustif recensant tous les enfants traités par VITRAKVI en France, qui conditionne également le maintien de son avis.* »).

Le système de remboursement conditionnel existe depuis de nombreuses années et a fait l'objet de certaines modifications. A ce stade, les résultats de cette recherche, basé sur 69 avis définis comme étant « conditionnels », semblent encourager le recours à cet outil dans toutes les aires thérapeutiques, dès lors que le besoin médical est au moins partiellement couvert, pour des traitements disposant de résultats intermédiaires présumant de leur bonne efficacité et tolérance.

Mais la démarche d'évaluation conditionnelle par la Commission de la Transparence facilite-t-elle l'accès à l'innovation en France ?

L'évaluation conditionnelle permet l'accès de nouveaux traitements aux patients, malgré des données cliniques jugées incomplètes pour l'octroi d'un remboursement « classique ». A travers son évaluation

favorable, la HAS estime qu'il y aurait une perte de chance pour les patients de ne pas disposer de ce traitement.

Si nous considérons comme traitement innovant « tout ce qui est nouveau », alors l'évaluation conditionnelle facilite l'accès à l'innovation en France, par la mise à disposition plus rapide ; jusqu'à 5 ans plus tôt ; de nouveaux traitements.

Si nous nous référons à la définition de l'innovation de l'Accord Cadre, les médicaments considérés comme « innovants » ne représentent qu'une minorité des avis conditionnels (23% avec une ASMR I à III). Ainsi, le processus d'évaluation conditionnel facilite principalement l'accès à des médicaments non innovants.

Selon les rapports d'activité de la HAS de 2018 à 2020, le nombre d'avis associé à une ASMR I à III était de 16% : les avis disposant d'un avis conditionnel concernant des traitements innovants représentent donc une part plus importante par rapport à l'ensemble des médicaments ayant obtenu une ASMR I à III entre 2018 et 2020. Au regard de ces résultats, la démarche d'évaluation conditionnelle par la Commission de la Transparence facilite l'accès à l'innovation en France mais n'est pas exclusivement réservée aux traitements innovants.

L'évaluation conditionnelle est un dispositif additionnel et complémentaire à ceux disponibles uniquement pour les médicaments innovants (au sens de la définition de la doctrine de la HAS), à un stade parfois plus précoce du développement (accès précoce ou accès compassionnel) ou bien pour des médicaments dont les données cliniques ne comportent pas d'incertitude importante (accès direct post-HAS).

L'un des défis majeurs du système de remboursement conditionnel semble être le déremboursement des médicaments n'ayant pas rempli les conditions afin d'être pris en charge à l'issue de la période transitoire. Le remboursement conditionnel peut même engendrer certaines difficultés : les médicaments qui sont initialement remboursés sur la base d'une faible preuve d'efficacité, sont pris en charge par Collectivité et en cas de modification des conclusions de remboursement lors de la réévaluation (dont le risque de perte de remboursement), un argument supplémentaire de "droit acquis aux soins" entre dans le débat, rendant alors difficile le retrait des médicaments de la liste des médicaments remboursables car pouvant entraîner une perte de chance pour les patients en cours de traitement.

Un autre enjeu de taille est l'accès réel au traitement : l'octroi du remboursement conditionnel avec une ASMR IV ou V peut conduire à un allongement des délais de négociation du prix, voire à l'absence d'accord entre les industriels et les autorités (CEPS).

A l'aube d'un enjeu d'attractivité pour l'Europe pour le lancement de nouveaux traitements innovants, par la mise en place de l'évaluation européenne conjointe d'ici 2025 et de réformes favorisant l'accès aux médicaments orphelins, ne faudrait-il pas encourager les industriels du médicament via la mise en place de mécanismes novateurs permettant de mettre à disposition les médicaments le plus rapidement possible, notamment ceux destinés à être innovants par la modification du parcours de soins, l'amélioration de la durée de survie ou de la qualité de vie, dans des maladies rares ou orphelines ou dans le cas d'impasse thérapeutique ?

## VI. Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006689867/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689867/)
2. Innovation-pharmaceutique-et-accès-aux-médicaments-Synthèse.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Innovation-pharmaceutique-et-acc%C3%A8s-aux-m%C3%A9dicaments-Synth%C3%A8se.pdf>
3. Thérapie génique : une piqûre facturée 2 millions d'euros [Internet]. Les Echos. 2019 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/economie-france/social/therapie-genique-une-piqure-facturee-2-millions-deuros-1134553>
4. cp\_-o.veranf.vidala.pannier-runacher\_-\_conseil\_strategique\_des\_industries\_de\_sante\_2021\_csis\_\_11.02.2021.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp\\_-o.veranf.vidala.pannier-runacher\\_-\\_conseil\\_strategique\\_des\\_industries\\_de\\_sante\\_2021\\_csis\\_\\_11.02.2021.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_-o.veranf.vidala.pannier-runacher_-_conseil_strategique_des_industries_de_sante_2021_csis__11.02.2021.pdf)
5. Système de santé et remboursement | Leem [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/systeme-de-sante-et-remboursement>
6. Les comptes de la Sécurité sociale [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/facileco/comptes-publics/comptes-securite-sociale>
7. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments - ANSM [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
8. european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\_fr.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf)
9. Les médicaments orphelins [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>
10. avis\_ald\_rapport.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/avis\\_ald\\_rapport.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/avis_ald_rapport.pdf)
11. Nos missions - Informer & échanger avec notre environnement - ANSM [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/informer-echanger-avec-notre-environnement/p>
12. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/agences-et-operateurs/article/ansm-agence-nationale-de-securite-du-medicament-et-des-produits-de-sante>

13. has\_en\_bref.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/has\\_en\\_bref.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/has_en_bref.pdf)
14. Organisation de la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412227/fr/organisation-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412227/fr/organisation-de-la-has)
15. Commission de la Transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence)
16. Elisabeth G. Doctrine de la Commission de la Transparence. 2020;29.
17. Commission d'évaluation économique et de santé publique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique](https://www.has-sante.fr/jcms/c_419565/fr/commission-d-evaluation-economique-et-de-sante-publique)
18. CEPS (Comité économique des produits de santé) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
19. Article L162-16-4-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000039788347](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000039788347)
20. accord\_cadre\_21-24\_signe.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
21. Recherche et développement [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
22. etude-pharma.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.entreprises.gouv.fr/files/directions\\_services/secteurs-professionnels/etudes/etude-pharma.pdf](https://www.entreprises.gouv.fr/files/directions_services/secteurs-professionnels/etudes/etude-pharma.pdf)
23. Chantier 6 : la fixation des prix des médicaments innovants [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/chantier-6-la-fixation-des-prix-des-medicaments-innovants>
24. Technologigique L. LA MESURE DES ACTIVITÉS SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES. :103.
25. fast\_track\_22072019.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://pprod-web.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast\\_track\\_22072019.pdf](https://pprod-web.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf)
26. Article 78 - LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000042665373](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373)
27. Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiques-de-presse/article/reforme-de-l-acces-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-l-acces-aux>

28. Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2022;18.
29. Article 62 - LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000044553520](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044553520)
30. EMA. Conditional marketing authorisation [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
31. Actualités de l'Urgence - APM / Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.sfm.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/covid-19-l-ema-recommande-une-amm-conditionnelle-pour-le-vaccin-de-pfizer-et-biontech/new\\_id/66979](https://www.sfm.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/covid-19-l-ema-recommande-une-amm-conditionnelle-pour-le-vaccin-de-pfizer-et-biontech/new_id/66979)
32. rapport\_activite\_2015.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport\\_activite\\_2015.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport_activite_2015.pdf)
33. Point d'avancement du plan médicaments : la HAS dresse un premier bilan positif [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3190738/fr/point-d-avancement-du-plan-medicaments-la-has-dresse-un-premier-bilan-positif](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190738/fr/point-d-avancement-du-plan-medicaments-la-has-dresse-un-premier-bilan-positif)
34. ra\_2020\_ct\_vdef.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/ra\\_2020\\_ct\\_vdef.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/ra_2020_ct_vdef.pdf)
35. EMA annual report 2015. :95.
36. Alija O. PHOTOGRAPHS (PAGES): 2019;116.
37. CT-15718\_XALKORI\_PIC\_EI\_ROS1\_AvisPostAud\_CT15718.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15718\\_XALKORI\\_PIC\\_EI\\_ROS1\\_AvisPostAud\\_CT15718.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15718_XALKORI_PIC_EI_ROS1_AvisPostAud_CT15718.pdf)
38. CT-18180\_VITRAKVI\_PIC\_INS\_AvisDef\_CT18180.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180\\_VITRAKVI\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT18180.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18180_VITRAKVI_PIC_INS_AvisDef_CT18180.pdf)
39. Innovation\_medicamenteuse\_en\_cancerologie\_\_etude\_internationale\_definition\_et\_acces\_innovation\_mel\_20180119 (1).pdf.
40. Pricing & Reimbursement Laws and Regulations | Italy | GLI [Internet]. GLI - Global Legal Insights - International legal business solutions. Global Legal Group; [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/italy>
41. Innovative medicinal products [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://aifa.gov.it/farmaci-innovativi>



## VII. Annexes

### a. Le système italien d'évaluation conditionnelle des médicaments

L'Italie est l'un des pionniers dans la mise en place de mécanismes de remboursements conditionnels. L'AIFA et les agences régionales de santé ont, dès 2006, développé des mécanismes de prise en charge conditionnels pour certains nouveaux médicaments(39).

Le système de santé italien dispose aujourd'hui d'un plafond annuel de dépenses pour les médicaments, constituant l'enveloppe de remboursement obligatoire et au-dessus duquel les entreprises pharmaceutiques sont soumises au remboursement de tout ou partie du dépassement(40). Les dépenses pharmaceutiques publiques ne peuvent pas dépasser une limite globale de 14,85 % du fonds national de santé. Elle est subdivisée en deux types de dépenses(40) :

- les dépenses convenues (*spesa convenzionata*), pour les médicaments distribués par le canal de la vente au détail, qui représentent 7,96 % du fonds de santé ;
- les dépenses d'achat direct, pour les médicaments achetés directement par les autorités sanitaires locales, qui représentent 6,89 % du fonds de santé.

De plus, afin de faciliter l'accès aux soins, deux fonds supplémentaires, d'une enveloppe de 500 millions d'euros chacun, ont été mis en place en 2016(39) pour les traitements innovants d'une part et les traitements innovants en oncologie d'autre part. L'accès à ces fonds est autorisé au préalable par l'AIFA. Le statut de médicament innovant, défini par le besoin médical, la valeur thérapeutique ajoutée et la qualité de la démonstration clinique(41), est attribué à l'indication concernée et peut être :

- « **complet** » : permettant le financement de la spécialité dans l'indication concernée grâce au fond concerné durant une durée maximale de 36 mois ;
- Ou « **conditionnel** » : assurant le financement de la spécialité dans l'indication concernée durant une période initiale de 18 mois et qui pourra être étendue (jusqu'à une durée maximale de 36 mois) / suspendue à l'issue de la réévaluation.

Ainsi, les médicaments disposant du statut innovant conditionnel disposent d'un financement sous réserve de réévaluation à 18 mois. Au total, ce financement est limité à 36 mois maximum.

Les médicaments ayant obtenu le statut innovant conditionnel depuis la mise en place de ce système sont détaillés ci-dessous (Tableau 4) :

**Tableau 4 : Médicaments disposant du statut conditionnel de médicament innovant en Italie en 2021**

Spécialité	Indication	Date d'évaluation	Rapport d'évaluation du caractère innovant
<b>IBRANCE®</b>	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain- 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) : - en association avec un inhibiteur de l'aromatase	Juin 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/8-Ibrance_B_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/8-Ibrance_B_v1.0.pdf</a>
<b>HUMIRA®</b>	Traitement de l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance au traitement conventionnel ou pour lesquels un traitement conventionnel est inapproprié.	Novembre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/HUMIRA_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/HUMIRA_v1.0.pdf</a>
<b>REVLIMID®</b>	Traitement d'entretien du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes ayant reçu une autogreffe de cellules souches.	Septembre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/REVLIMID_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/REVLIMID_v1.0.pdf</a>
	En association avec le rituximab (anticorps anti-CD20), pour le traitement des patients adultes présentant un lymphome folliculaire (de grade 1, 2 ou 3a) préalablement traité.	Juin 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/114_Revlimid_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/114_Revlimid_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>BESPONSA®</b>	Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Ph+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).	Octobre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/BESPONSA_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/BESPONSA_v1.0.pdf</a>
<b>ALECENSA®</b>	Traitement du CBNPC avancé ALK-positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	Janvier 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ALECENSA_Illinea.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ALECENSA_Illinea.pdf</a>
<b>OPDIVO®</b>	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer épidermoïde de la tête et du cou, en rechute ou métastatique, en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine.	Novembre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/OPDIVO_testa_collo.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/OPDIVO_testa_collo.pdf</a>
	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	Juillet 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Opdivo_12087_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Opdivo_12087_v1.0.pdf</a>
<b>IMBRUVICA®</b>	Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.	Octobre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IMBRUVICA.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IMBRUVICA.pdf</a>
<b>BAVENCIO®</b>	Traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.	Janvier 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/BAVENCIO_12776_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/BAVENCIO_12776_v1.0.pdf</a>
<b>ILARIS®</b>	Traitement des syndromes de fièvres périodiques auto-inflammatoires suivants chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans :	Décembre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Illaris_12485_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Illaris_12485_v1.0.pdf</a>

Spécialité	Indication	Date d'évaluation	Rapport d'évaluation du caractère innovant
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- syndrome périodique associé au récepteur du facteur de nécrose tumorale (TNF) (TRAPS) ;</li> <li>- syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) ;</li> <li>- fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Ilaris peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.</li> </ul>		
<b>KISQALI®</b>	Traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs.	Novembre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Kisqali_12818_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Kisqali_12818_v1.0.pdf</a>
<b>ZEJULA®</b>	en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.	Janvier 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ZEJULA_12934_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/ZEJULA_12934_v1.0.pdf</a>
<b>STIVARGA®</b>	Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib.	Février 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/STIVARGA_12794_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/STIVARGA_12794_v1.0.pdf</a>
<b>ROACTEMRA®</b>	Traitement des patients adultes atteints d'artérite à cellules géantes (ACG).	Juillet 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/RoActemra_13047_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/RoActemra_13047_v1.0.pdf</a>
<b>KEYTRUDA®</b>	Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	Juin 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/Keytruda_12976_uroteliale_seconda_linea_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/Keytruda_12976_uroteliale_seconda_linea_v1.0.pdf</a>
	Traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement.	Novembre 2017	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/Keytruda_cHL_12769_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/Keytruda_cHL_12769_v1.0.pdf</a>
	En monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS $\geq 1$ .	Mai 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/102_Keytruda_14959_HNSCC_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/102_Keytruda_14959_HNSCC_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
	En association à l'axitinib, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.	Juillet 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/103_Keytruda_14796_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/103_Keytruda_14796_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>CRYSVITA®</b>	Hypophosphatémie liée à l'X chez les enfants et adolescents âgés d'1 an à 17 ans présentant des signes radiographiques d'atteinte osseuse et chez les adultes.	Décembre 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/CRYSVITA_13394_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/CRYSVITA_13394_v1.0.pdf</a>
<b>ADCETRIS®</b>	Traitement du lymphome T cutané (LTC) CD30+ chez l'adulte après au moins un traitement systémique antérieur.	Avril 2018	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1100047/ADCETRIS_INNOV_13062_1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1100047/ADCETRIS_INNOV_13062_1.0.pdf</a>
<b>VENCLYXTO®</b>	En association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.	Avril 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/67_Venclyxto_13926_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/67_Venclyxto_13926_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>

Spécialité	Indication	Date d'évaluation	Rapport d'évaluation du caractère innovant
<b>VERZENIOS®</b>	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.	Mai 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/VERZENIOS_13796_INNOV.+_v.1.0..pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/VERZENIOS_13796_INNOV.+_v.1.0..pdf</a>
<b>CABLIVI®</b>	traitement des patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et de plus de 40 kg présentant un épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis (PTTa) conjointement à un traitement par échanges plasmatiques et par immunosuppresseurs.	Février 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/CABLIVI_14027_INNOV.+_v.1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/CABLIVI_14027_INNOV.+_v.1.0.pdf</a>
<b>HEMLIBRA®</b>	En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.	Octobre 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/HEMLIBRA_14410_INNOV._v.1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/HEMLIBRA_14410_INNOV._v.1.0.pdf</a>
<b>MYALEPTA®</b>	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 (LD) avec une LD généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) ou acquise (syndrome de Lawrence) confirmée chez les adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus.	Février 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/MYALEPTA_13881_INNOV._v.1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/MYALEPTA_13881_INNOV._v.1.0.pdf</a>
<b>POTELIGEO®</b>	Traitement des patients adultes présentant un mycosis fongoïde (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.	Avril 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/98_Poteligeo_14935_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/98_Poteligeo_14935_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>LYNPARZA®</b>	Traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.	Novembre 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/101_Lynparza_14609_scheda_innovativita_ovaio_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/101_Lynparza_14609_scheda_innovativita_ovaio_GRADE.pdf</a>
<b>PALYNZIQ®</b>	Traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) 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.	Novembre 2019	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/106_Palynziq_14691_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/106_Palynziq_14691_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>DARZALEX®</b>	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.	Janvier 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/107_Darzalex_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1308577/107_Darzalex_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>XOSPATA®</b>	En monothérapie chez les adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3.	Avril 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/111_Xospata_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/111_Xospata_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>WAYLIVRA®</b>	En complément d'un régime diététique chez les patients adultes atteints d'un syndrome d'hyperchylomicronémie familiale (SHCF) génétiquement confirmé et à risque élevé de pancréatite, chez qui la réponse aux mesures diététiques et à un traitement de réduction des triglycérides a été insuffisante.	Septembre 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/112_Waylivra_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/112_Waylivra_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>

Spécialité	Indication	Date d'évaluation	Rapport d'évaluation du caractère innovant
<b>MABTHERA®</b>	Traitement des patients atteints de pemphigus vulgaris (PV) modéré à sévère.	Mai 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/113_Mabthera_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/113_Mabthera_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>VABOREM®</b>	Infections des voies urinaires compliquées (IUC), y compris les pyélonéphrites ; infections intra-abdominales compliquées (IIAc) ; pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).	Octobre 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/118_Vaborem_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1504529/118_Vaborem_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>EPIDYOLEX®</b>	En association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), chez les patients de 2 ans et plus.	Avril 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/122_EPIDYOLEX_LGS_pp_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/122_EPIDYOLEX_LGS_pp_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
	En association au clobazam, dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.	Avril 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/123_EPIDYOLEX_DS_pp_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/123_EPIDYOLEX_DS_pp_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>FETCROJA®</b>	Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.	Novembre 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/124_FETCROJA_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1540069/124_FETCROJA_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>MEPSEVII®</b>	manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII ; maladie de Sly)	Décembre 2020	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/130_MEPSEVII_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/130_MEPSEVII_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>ADCETRIS®</b>	traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) chez les patients adultes non précédemment traités, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP)	Janvier 2021	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/131_ADCETRIS_scheda_innovativita_GRADE.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1571238/131_ADCETRIS_scheda_innovativita_GRADE.pdf</a>
<b>KADCYLA®</b>	traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif qui présentent une maladie résiduelle invasive, au niveau du sein et/ou des ganglions lymphatiques, après un traitement néoadjuvant à base de taxane et d'un traitement anti-HER2.	Janvier 2021	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1586784/60_Vyndaqel.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1586784/60_Vyndaqel.pdf</a>

Source : Innovativeness Assessment Report By Therapeutic Indication, disponible en ligne : <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-innovativi> [Consulté le 30/05/2021 ; mis à jour le 08/11/2021]

b. Avis de la CT correspondant à des évaluations conditionnelles

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
ADAKVEO®	05/05/2021	Prévention des crises vaso-occlusives (CVO) récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de 16 ans et plus	résultats finaux étude, registre	Oui
ADCETRIS®	09/09/2020	Traitement du lymphome anaplasique à grandes cellules systémique (LAGCs) non précédemment traité, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone, en l'absence de mutation ALK ou en présence de la mutation (ALK+) chez les patients ayant un score IPI $\geq$ 2.	analyse finale de l'OS	Non
AYVAKYT®	10/03/2021	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) non résecables ou métastatiques porteuses de la mutation D842V du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).	résultats étude de phase III, registre	Oui
BACLOCUR®	20/11/2019	Pour réduire la consommation d'alcool, après échec des autres traitements médicamenteux disponibles, chez les patients adultes ayant une dépendance à l'alcool et une consommation d'alcool à risque élevé (> 60 g/jour pour les hommes ou > 40 g/jour pour les femmes)	Données d'efficacité et de tolérance, modalités d'utilisation	Non
BAVENCIO®	19/09/2018	En monothérapie pour le traitement de patients atteints de carcinome à cellules de Merkel (CCM) métastatique de l'adulte.	données comparatives	Non
BESPONSA®	07/02/2018	Traitement de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).	registre	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
BLENREP®	16/12/2020	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.	données définitives des essais cliniques, recueil	Non
BLINCYTO®	03/02/2016	Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.	résultats étude de phase III	Non
CAPRELSA®	13/06/2018	Traitement du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) agressif et symptomatique chez les patients avec une maladie localement avancée non opérable ou métastatique	données de suivi de l'efficacité et de la tolérance	Non
COSENTYX®	22/06/2016	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.	résultats finaux étude	Non
	22/06/2016	Traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD) antérieurs a été inadéquate	résultats de comparaison vs bras actif	Non
CRYSVITA®	23/01/2019	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, atteints de forme sévère réfractaire au traitement conventionnel ou de forme sévère compliquée.	registre, résultats long terme des études de phase II et III	Non



Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
	02/06/2021	Traitement de l'hypophosphatémie liée à l'X des formes sévères réfractaires au traitement conventionnel ou des formes sévères compliquées chez les adolescents ayant des signes radiographiques d'atteinte osseuse ayant terminé leur croissance osseuse et chez les adultes, et chez les patients pédiatriques et les adolescents ayant débuté un traitement par CRYSVITA (burosumab) en période de croissance osseuse et pour lesquels une poursuite de traitement est nécessaire au-delà de la fin de cette période	Registre	Non
CUFENCE®	04/03/2020	traitement de la maladie de Wilson chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 5 ans et plus qui ne tolèrent pas le traitement par la D-pénicillamine.	résultats étude de phase III	Non
DARZALEX®	17/04/2019	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	données de survie globale de l'étude	Non
	22/04/2020	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et éligibles à une autogreffe de cellules souches, en association avec le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone.	données de survie globale de l'étude	Non
DELTYBA®	20/01/2016	Dans le cadre d'une association appropriée avec d'autres médicaments dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MR) chez les patients adultes, lorsque l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique efficace est	données actualisées	Non



Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		impossible pour des raisons de résistance ou d'intolérance.		
DUPIXENT®	16/09/2020	Traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne (PNS) sévère, insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et par la chirurgie.	étude observationnelle descriptive, étude interventionnelle randomisée supplémentaire	Non
ENHERTU®	16/06/2021	Traitement des patients adultes ayant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.	résultats étude de phase III	Oui
EPIDYOLEX®	13/05/2020	En association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus.	recueil de données : caractéristiques des patients, pratique clinique, efficacité	Non
EVENITY®	10/03/2021	Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique sévère, uniquement chez les femmes d'âge < 75 ans avec un antécédent de fracture sévère et en l'absence d'antécédent de coronaropathie.	étude de suivi des patients, résultats des études de sécurité post-autorisation	Non
EVRYSDI®	08/09/2021	Traitement de l'amyotrophie spinale 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de type 1, 2 et 3.	Registre, études additionnelles	Non
PECTROJA®	20/01/2021	Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.	données complémentaires pour mieux apprécier l'intérêt clinique en cas d'infections dues à des bactéries non fermentaires (Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia).	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
HEMLIBRA®	02/10/2019	En prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteur anti-facteur VIII.	registre : données d'utilisation, tolérance	Non
HEPCLUDEX®	16/12/2020	Traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) uniquement chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.	résultats finaux étude, données de suivi	Non
IMBRUVICA®	03/02/2021	Traitement des patients adultes atteints d'une LLC non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion del17p ni de mutation TP53.	Données finales	Non
JYSELECA®	10/03/2021	Traitement des femmes atteintes de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère qui ont eu une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux.	résultats intermédiaires, études de suivi à long terme	Non
KEYTRUDA®	21/02/2018	Traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine	Registre	Non
	04/04/2018	Traitement des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire dans 2 situations : après échec d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	Données comparatives d'efficacité et de tolérance vs traitement actif, Données de suivi	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou chez les patients inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.		
	13/05/2020	En association à l'axitinib dans le traitement de première ligne, au stade avancé, du carcinome rénal uniquement à cellules claires ou comportant un contingent de cellules claires.	résultats finaux étude	Non
KISQALI®	31/01/2018	Traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs.	Tolérance	Non
	04/09/2019	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes non ménopausées, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, le létrozole ou l'anastrozole, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.	résultats de survie globale	Non
KYMRIAH®	12/12/2018	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.	données de suivi, registre	Non
	12/12/2018	Traitement des adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique.	données de suivi, registre	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
LIBMELDY®	21/04/2021	Chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.	rapports finaux des études de phase I/II, données de suivi, rapport final de l'étude long terme	Non
LORVIQUA®	08/01/2020	Traitement du cancer du poumon non à petites cellules ALK + avancé dont la maladie a progressé après alectinib ou cériatinib comme 1er traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK, ou crizotinib et au moins un autre inhibiteur de la tyrosine kinase ALK.	recueil de données observationnelles	Non
MAVENCLAD®	27/05/2020	Chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM).	données observationnelles	Non
MYALEPTA®	27/02/2019	En complément d'un régime alimentaire dans la lipodystrophie partielle familiale ou acquise (syndrome de Barraquer-Simons) confirmée, avec un déficit en leptine, chez les adultes ou enfants âgés de 12 ans et plus et chez lesquels les traitements standards n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique suffisant.	résultats des études demandées par l'EMA (registre)	Non
NATPAR®	07/11/2018	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.	registre	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
NINLARO®	05/07/2017	En association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple après au moins une ligne de traitement mais pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone	données de suivi de la tolérance	Non
OCALIVA®	07/06/2017	Traitement de la cholangite biliaire primitive en association à l'acide ursodésoxycholique chez les adultes insuffisamment répondeurs à l'AUDC, ou en monothérapie chez les adultes qui ne tolèrent pas l'AUDC	données définitives des essais cliniques	Non
OPDIVO®	19/04/2017	Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après une greffe de cellules souches autologue (GCSA) et un traitement par brentuximab vedotin.	données comparatives, données de suivi	Non
	05/12/2018	En monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète.	résultats de survie globale	Non
PALYNZIQ®	18/11/2020	Traitement des patients âgés de 16 ans ou plus atteints de phénylcétonurie (PCU) 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.	registre : données d'utilisation, efficacité et stratégie thérapeutique	Non
REKAMBYS®	21/04/2021	Traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec le cabotégravir, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL)	données définitives des essais cliniques, étude observationnelle	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm3, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).		
REMSIMA®	24/06/2020	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde uniquement chez les adultes ayant une maladie active lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARD), dont le MTX, a été inappropriée.	données de tolérance à long terme, données de prescription	Non
	07/10/2020	Traitement de la maladie de Crohn active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié et bien conduit par un corticoïde et/ou un immunosuppresseur ; ou chez lesquels ce traitement est contre-indiqué ou mal toléré.	données de tolérance à long terme, données de prescription	Non
	07/10/2020	Traitement de la rectocolite hémorragique active, modérée à sévère chez les patients adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel comprenant les corticoïdes et la 6- mercaptopurine (6-MP) ou l'azathioprine (AZA), ou chez lesquels ce traitement est mal toléré ou contre-indiqué.	données de tolérance à long terme, données de prescription	Non
	07/10/2020	Traitement de la spondylarthrite ankylosante active, sévère, chez les adultes qui n'ont pas répondu de manière adéquate à un traitement conventionnel.	données de tolérance à long terme, données de prescription	Non
	07/10/2020	Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif chez les patients adultes quand la réponse à un	données de tolérance à long terme, données de prescription	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		précédent traitement avec les csDMARD a été inadéquate.		
REPATHA®	16/12/2015	Hypercholestérolémie familiale homozygote et dyslipidémie mixte	étude de morbi-mortalité	Non
RETSEVMO®	02/06/2021	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la thyroïde avancé présentant une fusion du gène RET, qui nécessitent un traitement systémique après un traitement antérieur par sorafénib et/ou lenvatinib.	Registre, études observationnelles	Oui
SIRTURO®	09/09/2020	Traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante (TB-MDR) chez les 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.	résultats finaux étude	Non
TECARTUS®	21/04/2021	Traitement des patients adultes atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute après au moins deux lignes de traitement systémique dont un traitement par un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton.	résultats étude de phase II, registre, rapport ATU	Non
TECENTRIQ®	03/02/2021	En association au bevacizumab dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé ou non résécable, n'ayant pas reçu de traitement systémique antérieur uniquement chez les patients avec une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG 0 ou 1, et non éligibles aux traitements locorégionaux ou en échec à l'un de ces traitements.	mise en place d'une étude, rapport final de l'ATU	Non
TRANSLARNA®	21/01/2015	Traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-	données de phase III actualisées	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus.		
ULTOMIRIS®	16/06/2021	Traitement du syndrome hémolytique et urémique atypique (SHUa) chez les patients pesant 10 kg ou plus, naïfs d'inhibiteur du complément ou ayant reçu un traitement par l'eculizumab pendant au moins 3 mois et présentant des signes de réponse à l'eculizumab.	Registre	Non
VEKLURY®	16/09/2020	Traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie.	données complémentaires	Non
VENCLYXTO®	05/07/2017	Traitement de la LLC en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B et, en monothérapie, dans le traitement de la LLC en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimioimmunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.	données de suivi de l'efficacité et de la tolérance	Non
VERZENIOS®	12/12/2018	Chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une	résultats de survie globale des études	Non



Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		hormonothérapie adjuvante ; en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.		
VITRAKVI®	09/07/2020	Traitement des patients pédiatriques ayant un fibrosarcome infantile ou un autre sarcome des tissus mous, avec une fusion du gène NTRK (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), au stade localement avancé ou métastatique, et réfractaire ou en rechute.	résultats de comparaison à la prise en charge usuelle, registre	Non
VOCABRIA®	21/04/2021	Traitement de l'infection par le VIH-1, en association avec la rilpivirine, uniquement chez les adultes virologiquement contrôlés (charge virale <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, ayant plus de 200 CD4/mm3, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et des inhibiteurs d'intégrase (INI).	données définitives des essais cliniques, étude observationnelle	Non
WAYLIVRA®	19/02/2020	Traitement des patients ayant un syndrome d'hyperchylomicronémie familial (SHCF) génétiquement confirmé, chez qui la réponse au régime alimentaire et au traitement visant à réduire les triglycérides a été insuffisante, et avec un antécédent de pancréatite.	recueil de données observationnelles	Non
XALKORI®	05/07/2017	Traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-	étude comparative versus chimiothérapie	Non

Produit	Date de l'avis	Indication	Données demandées	Présence du terme « avis conditionnel »
		Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.		
YESCARTA®	05/12/2018	Traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique.	données de suivi, de l'ATU, registre commun	Non
ZOLGENSMA®	16/12/2020	Traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II ou pré-symptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.	études en cours, registre	Non
ZYKADIA®	07/10/2015	Traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec réarrangement du gène anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.	données comparatives	Non
ZYNTEGLO®	18/03/2020	Chez les patients âgés de plus 12 ans à moins de 35 ans dans le traitement de la $\beta$ -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype $\beta^0/\beta^0$ , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.	suivi exhaustif des patients traités	Non

c. Liste complète des spécialités identifiées

Les spécialités identifiées sont les suivantes :

Pour la France		Pour l'Italie	
1.	BAVENCIO®	1.	IBRANCE®
2.	XALKORI®	2.	HUMIRA®
3.	DARZALEX®	3.	REVLIMID®
4.	BLNREP®	4.	BESPONS A ®
5.	VEKLURY®	5.	ALECENSA ®
6.	DUPIXENT ®	6.	OPDIVO ®
7.	ADAKVEO®	7.	IMBRUVICA®
8.	AYVAKYT ®	8.	BAVENCIO ®
9.	SIRTURO®	9.	ILARIS ®
10.	EFLUELDA®	10.	KISQALI ®
11.	DELTIBA®	11.	ZEJULA ®
12.	DOPTLET®	12.	STIVARGA®
13.	HEPCLUDEX®	13.	ROACTEMRA®
14.	VITRAKVI®	14.	KEYTRUDA ®
15.	VENCLYXTO®	15.	CRYSVITA ®
16.	LORVIQUA®	16.	ADCETRIS ®
17.	REKAMBY®	17.	VENCLYXTO®
18.	VOCABRIA®	18.	VERZENIOS®
19.	ZOLGENSMA®	19.	CABLIVI ®
20.	RUBRACA®	20.	HEMLIBRA®
21.	FAMPYRA®	21.	MYALEPTA ®
22.	TAGRISSO®	22.	POTELIGEO ®
23.	LIBTAYO®	23.	LYNPARZA ®
24.	OPDIVO®	24.	PALYNZIQ®
25.	BACLOFENE ZENTIVA®	25.	DARZALEX®
26.	NINLARO®	26.	XOSPATA ®
27.	WAYLIVRA®	27.	WAYLIVRA ®
28.	TRANSLARNA®	28.	MABTHERA ®
29.	VOTUBIA®	29.	VABOREM®
30.	REPATHA®	30.	EPIDYOLEX®
31.	PIXUVRI®	31.	FECTROJA ®
32.	ADCETRIS®	32.	MEPSEVII®
33.	MAVENCLAD®	33.	ADCETRIS ®
34.	OALIVA®	34.	KADCYLA®

Pour la France		Pour l'Italie
35.	ESTROTEP®	
36.	CAPRELSA®	
37.	ZALMOXIS®	
38.	DIACOMIT®	
39.	DEXAMETHASONE MYLAN®	
40.	DEXAMETHASONE KRKA®	
41.	CRYSVITA®	
42.	REMSIMA®	
43.	POLIVY®	
44.	BLINCYTO®	
45.	ZYNTEGLO®	
46.	VOTRIENT®	
47.	NATPAR®	
48.	COMETRIQ®	
49.	TYVERB®	
50.	ERIVEDGE®	
51.	ZYKADIA®	
52.	BRAFTOVI®	
53.	LARTRUVO®	
54.	VECTIBIX®	
55.	PROKINYL LP®	
56.	SELINCRO®	
57.	JYSELECA®	
58.	TRECONDI®	
59.	CUFENCE®	
60.	ERVEBO®	
61.	ISENTRESS®	
62.	ALECENSA®	
63.	REVAXIS®	
64.	ARZERRA®	
65.	RADIOGARDAS®	
66.	CIRCADIN®	
67.	LIBMELDY®	
68.	KYMRIAH®	
69.	YESCARTA®	
70.	KEYTRUDA®	
71.	EVENITY®	
72.	ESPEROCT®	

Pour la France		Pour l'Italie
73.	TECENTRIQ®	
74.	COSENTYX ®	
75.	PIQRAY®	
76.	INTELENCE®	
77.	MEPSEVII®	
78.	TAMIFLU®	
79.	TRIMBOW®	
80.	BRILIQUE®	
81.	BOSULIF®	
82.	SECNOL®	
83.	MIMPARA®	
84.	PREZISTA®	
85.	SETOFILM®	
86.	YONDELIS®	
87.	HOLOCLAR®	
88.	OPSUMIT®	
89.	SUTENT®	
90.	ROTARIX®	
91.	VENTAVIS®	
92.	REMODULIN®	
93.	JEMPERLI®	
94.	RETSEVMO®	
95.	DEFITELIO®	
96.	EVRYSDI®	
97.	PEMAZYRE®	
98.	ULTOMIRIS®	
99.	BYDUREON®	
100.	LYXUMIA®	
101.	BYETTA®	
102.	RYBELSUS®	
103.	OZEMPIC®	
104.	SULIQUA®	
105.	XULTOPHY®	
106.	TRULICITY®	
107.	ELZONRIS ®	
108.	REBLOZYL®	
109.	ROLZYTREK®	
110.	TUKYSA®	

Pour la France		Pour l'Italie
111.	ENHERTU®	
112.	RUKOBIA®	
113.	TECARTUS®	

#### d. Les principales phases des essais cliniques

##### **Phase I**

Les phases I sont menées sur des petits groupes de volontaires sains (ou malades dans le cas de maladies rares) afin d'explorer la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du nouveau traitement. C'est la première fois que le traitement est administré chez l'homme et cette étape dure quelques mois. La dose maximale tolérée (DMT) est définie à la suite de cette étude en réalisant une phase d'escalade de dose (augmentation progressive de la dose du traitement jusqu'à l'apparition d'une toxicité). Il s'agit d'essai simple bras de 10 à 30 patients qui peut permettre de récolter quelques données d'efficacité (critère de jugement secondaire).

##### **Phase II**

Cette phase se déroule chez un plus grand nombre de patients (40 à 80 malades), dure 2 à 3 ans et permet de confirmer l'activité clinique préliminaire du médicament à l'issue de la phase I. Cette étude permet aussi de définir le schéma posologique optimal du traitement. L'objectif n'étant pas de comparer l'efficacité du traitement, les essais de phase II sont souvent simples bras même si une comparaison peut avoir lieu dans de rares cas.

##### **Phase III**

Les essais de phases III sont destinés à comparer le nouveau médicament à un traitement standard ou un placebo afin de déterminer son intérêt thérapeutique et évaluer son rapport bénéfice/risque en vue de la commercialisation. Ces essais évaluent durant 4 à 5 ans l'efficacité et la tolérance du médicament et incluent des centaines de patients, représentatifs des futurs patients traités en vie réelle.

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Monsieur LINGOIS Nicolas

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 :





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

N° Étudiant : 21400297


N° Thèse : 28

Nom et Prénom : LINGOIS Nicolas

Sujet : La démarche d'évaluation conditionnelle par la Commission de la Transparence  
facilite-t-elle l'accès à l'innovation en France ?

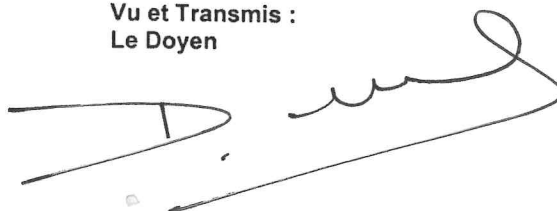
Tours, le : 15/06/2022

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

  
Claude COURRAY

  
L. Douziech.

Vu et Transmis :  
Le Doyen



La démarche d'évaluation conditionnelle par la Commission de la Transparence facilite-t-elle l'accès à l'innovation en France ?

### RÉSUMÉ DE LA THÈSE

En France, les médicaments accèdent majoritairement sur le marché via un processus de remboursement « classique » par la sécurité sociale. Toutefois, certains médicaments, qui n'ont pas encore obtenu d'AMM ou n'ont pas encore été remboursés, sont rendus disponibles grâce à plusieurs mécanismes d'accès dérogatoire à ces traitements. Parmi ces mesures figurent l'accès compassionnel et l'accès précoce (en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021), l'accès direct post-HAS (mis en place prévue au plus tard le 1<sup>er</sup> juillet 2022), ainsi que l'évaluation conditionnelle, objet de cette thèse, qui existe depuis de nombreuses années.

L'objectif de cette thèse est de répondre à la question suivante : L'évaluation conditionnelle facilite-t-elle l'accès à l'innovation ? Afin d'y répondre, nous nous sommes intéressés aux avis conditionnels octroyés par la Haute Autorité de Santé depuis 2015 et jusqu'au 8 novembre 2021.

L'analyse réalisée montre que la démarche d'évaluation conditionnelle par la Commission de la Transparence facilite l'accès à l'innovation en France mais n'est pas exclusivement réservée aux traitements innovants. En effet, environ un quart des avis concernait des médicaments « innovants » selon la définition de l'Accord Cadre.

L'évaluation conditionnelle est donc un dispositif additionnel et complémentaire à ceux disponibles uniquement pour les médicaments innovants (au sens de la définition de la doctrine de la HAS), à un stade parfois plus précoce du développement (accès précoce ou accès compassionnel) ou bien pour des médicaments dont les données cliniques ne comportent pas d'incertitude importante (accès direct post-HAS).

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY :

« Market Access », Accès au marché, HAS, innovation, évaluation conditionnelle, accès précoce, accès direct, Commission de la Transparence.

### JURY

PRÉSIDENT : Laurence DOUZIECH

MEMBRES : Carole COUDRAY, Solenne RUDELIN

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 14 juin 2022, Tours