

SOMMAIRE

- ▶ **Considérations méthodologiques générales sur les essais cliniques**
Recevabilité et qualité méthodologique des essais
Etudes de non-infériorité -
Etudes *versus* placebo et/ou
versus comparateur Lire la suite
Jean-François Bergmann
Eric Vicaut
- ▶ **Considérations générales sur le choix du comparateur**
Point de vue des régulateurs
sur la pertinence du comparateur
et des critères de jugement Lire la suite
Joseph Emmerich
Jean-Luc Harousseau
Jean-Yves Fagon
- ▶ **Recevabilité des essais cliniques de l'AMM et choix du comparateur**
Les études demandées en "Primo-inscription" -
Recevabilité des essais cliniques
pour l'AMM. Lire la suite
Joseph Emmerich
Recevabilité des essais cliniques
pour la commission de la Transparence Lire la suite
Elisabeth Leca
- ▶ **Quelle spécificité pour le dispositif médical ?** Lire la suite
Eric Vicaut
- ▶ **Place de l'analyse pharma-économique et pertinence du comparateur** Lire la suite
Claude Le Pen
Elisabeth Leca
Joseph Emmerich
- ▶ **Cas des biosimilaires** Lire la suite
Jean-François Bergmann
Elisabeth Leca

MARDI 4 DÉCEMBRE 2012

Le comparateur pertinent et les attentes des régulateurs dans les essais cliniques



Jean-Luc Harousseau



Jean-Yves Fagon



Joseph Emmerich



Jean-François Bergmann



Eric Vicaut



Elisabeth Leca



Claude Le Pen

FORMATIONS DU 1^{ER} SEMESTRE 2013

- ▶ **Mardi 15 janvier 2013 :**
le médicament à l'heure des comptes
- ▶ **Mardi 12 février 2013 :**
Région Rhône-Alpes :
produits de santé à l'hôpital
Dispositifs médicaux
- ▶ **Judi 28 mars 2013 :**
Dispositifs médicaux





Considérations méthodologiques générales sur les essais cliniques

■ Recevabilité et qualité méthodologique des essais Etudes de non-infériorité - Etudes *versus* placebo et/ou *versus* comparateur

Jean-François Bergmann
Vice-Président de la Commission d'AMM

► Le scepticisme à l'ANSM comme à l'EMA vis-à-vis des études versus comparateur tient directement au scepticisme des régulateurs vis-à-vis des études de non-infériorité. "Faire une étude de non-infériorité dès lors que l'on définit une borne d'équivalence, c'est prendre un risque d'infériorité suffisamment petit pour que ce risque mérite d'être pris en considération", a précisé le professeur Jean-François Bergmann. L'essai de non-infériorité est un risque en termes de positionnement d'un médicament et c'est "un piège absolu" : "C'est l'éloge de la médiocrité. Plus vous travaillez mal, plus vous ne montrerez rien et ne rien montrer, c'est montrer une absence de différence. Si

on s'est mis dans les conditions de la non-infériorité, l'absence de différence, c'est conclure à la non-infériorité", a-t-il ajouté.

L'essai de non-infériorité nécessite de définir des bornes d'équivalence et il impose qu'au terme de l'essai, l'ensemble de l'intervalle de confiance observé avec le produit soit dans la borne d'équivalence prédéfinie par rapport au comparateur. Et de citer l'exemple de la non-infériorité d'une quinolone face à un antidépresseur dans l'entorse de la cheville. La non-efficacité des deux permet de démontrer la non-infériorité de la quinolone face à l'antidépresseur. La Commission d'AMM n'a pas confiance dans

les essais de non-infériorité en mettant en doute la méthodologie de la non-infériorité qui s'appuie sur les critères de pertinence de l'inclusion (maladie grave), de qualité du suivi, de l'adéquation du critère d'évaluation et du comparateur loyal.

La Commission préfère l'essai de supériorité représenté par l'essai versus placebo. L'essai *versus* placebo est impossible lorsque le traitement de référence est très efficace, que la maladie est grave, que les délais de "standard of care" sont inacceptables et qu'il n'y a pas de formes bénignes. La réunion de ces quatre critères est exceptionnelle.



Considérations méthodologiques générales sur les essais cliniques

Eric Vicaut
Méthodologiste
URC Lariboisière - Fernand Widal
Centre d'évaluation du dispositif médical

► Le fait d'inclure un bras placebo dans un essai de non-infériorité représente le "design optimal" pour obtenir une validation interne. Dans la mauvaise compréhension de ces essais, il importe de bien savoir que les essais de non-infériorité ne sont pas des essais de "pas trop d'infériorité". Ainsi, paradoxalement, un produit qui a démontré sa non-infériorité par rapport à un produit de

référence, peut être significativement inférieur au produit de référence. L'acceptation de la non-infériorité est arrivée à un moment où le progrès thérapeutique n'était pas porté que par l'augmentation de l'efficacité mais au nom d'une moindre toxicité, d'une facilité d'utilisation plus importante par exemple qui sont "des éléments de plus en plus minorés dans les raisonnements".

Alors doit-on accepter des nouveaux produits que s'ils ont démontré un avantage? "Cette attitude, médiatiquement intéressante, n'est pas défendable car elle a un effet pervers", a précisé Eric Vicaut. Elle donne une prime absolument considérable au premier dans une indication qui aboutirait, de fait, à des développements extrêmement rapides pour être le premier.



Considérations générales sur le choix du compareur

■ Point de vue des régulateurs sur la pertinence du compareur et des critères de jugement

Joseph Emmerich

Directeur

Direction des médicaments

(Cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie) - ANSM

► Le problème tient tout d'abord à la multiplicité des compareurs possibles et aux événements pris en compte dans les essais cliniques qui sont "très divergents", selon les thérapeutiques examinées avec des développements internationaux dans un cadre réglementaire européen assez contraint et des attentes des autorités d'évaluation des AMM.

Il est important de rappeler que suite à la directive 2004/27/EC du parlement et du conseil européen (EMA/119319/04), il n'est pas nécessaire, pour le profil bénéfice/risque (B/R) d'un traitement expérimental, d'être aussi favorable qu'une autre ou qu'aux autres thérapeutique(s) établie(s) dans ce champ thérapeutique, pour obtenir une AMM. C'est un pré-requis important. Un traitement inférieur peut obtenir une AMM si l'on considère que le B/R est favorable. Ceci est considéré comme approprié car on considère que plus d'une possibilité thérapeutique sont requises par indication car certains traitement peuvent convenir mieux à certains qu'à d'autres. Enfin, les essais pré-cliniques ne permettent pas de dépister tous les effets bénéfiques ou délétères ou les risques d'un traitement qui doivent donc être ré-évalués tout au long du cycle de vie d'un médicament. Ainsi, il faut bien comprendre que le but des approbations réglementaires n'est pas de déterminer ou de réguler la pratique clinique et qu'il n'y a pas de limites aux nombres de thérapeutiques qui peuvent être délivrées pour une indication donnée, à condition bien entendu que pour chacune de ces AMM, le rapport B/R soit considéré comme favorable au moment de son octroi. Ces AMM sont délivrées sur la base de critères objectifs, de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit étudié à l'exclusion de considérations économiques ou de toutes autres considérations.

En général, les essais cliniques (EMA/11319/2004 et annexe de la directive 2001/83/EC) doivent être contrôlés, randomisés, si possible en double aveugle car ils restent la référence, versus placebo et versus un médicament de référence quand cela est possible. Pour les AMM, l'idéal est de préconiser trois bras : le médicament à l'étude, le médicament compareur et le placebo. Toute autre "dessin d'étude" devra être justifié. Le traitement du groupe contrôle devra dépendre de considérations éthiques dans l'aire thérapeutique considérée. Il est une exception à l'inclusion d'un bras avec placebo, c'est lorsque l'essai a pour but

de démontrer clairement dès le départ une supériorité du "traitement A" versus le "traitement de référence" en s'appuyant sur un compareur bien établi.

Le but de l'inclusion d'un bras placebo est de démontrer la supériorité du traitement actif versus placebo mais aussi de démontrer la non-infériorité du traitement par rapport au compareur.

TROIS SCENARIOS

Les trois grands scénarios possibles sont les suivants :

1. Le nouveau traitement est développé dans une ère thérapeutique où il n'y a pas de traitement. Le standard est une "étude contrôlée, double insu, contre placebo". Il en sera de même pour un traitement "on top of".
2. Le nouveau traitement est développé dans une ère thérapeutique où le placebo est non éthique et quand un compareur actif existe. Le standard est une "étude contrôlée, double insu, contre un compareur actif".
3. Le nouveau traitement est développé dans une ère thérapeutique où le placebo est jugé éthique et où un ou plusieurs compareurs existent. Il est alors justifié de conduire une étude "3 bras, placebo, compareur, nouveau traitement". L'intérêt du placebo est de prouver l'efficacité du compareur et du nouveau traitement par rapport au placebo.

A ces trois scénarios correspondent trois possibilités de résultats pour recommander une AMM :

1. Dans le scénario 1 : le rapport B/R du nouveau traitement est positif versus le placebo.
2. Le nouveau traitement "ne se compare pas défavorablement au compareur" (scénario 2 et 3 et est supérieur au placebo dans le scénario 3). Dans tous les cas, le bénéfice du nouveau traitement devra être supérieur au risque.
3. Dans le scénario 3 qui correspond au cas où il est jugé éthique d'introduire un placebo, il peut arriver que le nouveau traitement soit supérieur au placebo mais inférieur au compareur. Dans cette situation, la prise en compte de tous les aspects du

rapport B/R et du contexte clinique, permettra de discuter la recommandation d'AMM au cas par cas sachant que dans ces cas là, la Commission souhaitera disposer d'une étude de non-infériorité de bonne qualité pour pouvoir formuler sa décision.

Les référentiels auxquels l'Agence se réfère sont internationaux, européens, français et incluent les avis d'experts. Lorsqu'il n'existe qu'un référentiel, c'est ce référentiel qui sera choisi. Lorsqu'il existe plusieurs référentiels possibles, on choisira le meilleur en fonction de la question posée et en explicitant ce choix en prenant en compte la population cible intéressée par le développement clinique, le pays où le développement a lieu (Europe, USA, Asie..), l'efficacité et la sécurité du produit. Lorsqu'il n'y a pas de référentiel, on se repose en explicitant ses choix sur des avis d'experts, la pratique clinique et la comparaison du B/R.

Selon le champ thérapeutique, les événements analysés sont extrêmement différents d'une pathologie à une autre avec des conséquences en termes d'évaluation de B/R tout à fait différentes : hémoglobine glyquée pour les antidiabétiques, la morbi-mortalité pour les antiagrégants ou les anticoagulants, la survie sans récurrence pour les anticancéreux, la séroconversion pour un vaccin, l'indice de Pearl pour un contraceptif oral...

Qu'en est-il en termes de compareur dans la vraie vie ? Le nombre de procédures centralisées européennes approuvées en 2009 et en 2010 a porté sur 25 nouvelles substances et 14 extensions d'indications avec respectivement 5 nouvelles substances et 5 extensions d'indications en cancérologie, puis 2 et 2 en cardio-vasculaire, 2 et 2 en coagulation et 2 et 1 pour le diabète. Sur ces 39 nouvelles AMM, il y a eu entre 1 et 7 essais pivot par approbation et 51 % des AMM se sont faites sur un seul essai pivot. La comparaison versus un placebo a été enregistrée dans 50 % des cas contre un traitement actif et dans 46 % des cas pour les nouvelles approbations. La supériorité à un placebo a conduit dans 50 % des cas à l'approbation, une étude de non-infériorité dans 20 % des cas par et un essai de supériorité dans 28 % des cas.

En résumé, environ 50% des essais approuvés l'ont été sur la seule base d'essais versus placebo, sans comparaison avec un compareur actif. En conséquence,

on ne peut pas éliminer le fait que certains médicaments peuvent être inférieurs à certains médicaments ayant déjà une AMM. Une étude hollandaise avait déjà montré qu'entre 1999 et 2005, 48 % des nouvelles molécules approuvées en Europe s'étaient comparées à un comparateur actif. En moyenne 3000 patients ont participé aux études ayant conduit à l'octroi des AMM avec une médiane de 1 700 patients.

CONCLUSION

Et de conclure en citant Jean Cocteau : "La critique compare toujours. L'incomparable lui échappe". L'incomparable dans le développement de nouveaux médicaments, c'est souvent la recherche fondamentale en amont.

Considérations méthodologiques générales sur les essais cliniques



■ Point de vue des régulateurs sur la pertinence du comparateur et des critères de jugement

Jean-Luc Harousseau
Président de la HAS

► Il est demandé à la Commission de la Transparence de comparer un médicament nouveau ou de réévaluer un médicament par comparaison à ce qui existe pour savoir si ce médicament nouveau ou ce médicament réévalué justifie une prise en charge par la collectivité et pour donner des éléments au CEPS pour fixer le prix. La Commission n'est pas dans une évaluation absolue du médicament pour évaluer son bénéfice/risque mais dans la comparaison par rapport à ce qui existe. Ne seront acceptés au remboursement que des médicaments qui apportent quelque chose, ou seront refusés au remboursement, les médicaments qui sont inférieurs à ce qui existe. Pour cela, il faut des études comparatives et celles contre placebo, à l'inverse de ce qui se passe pour l'AMM, doivent être l'exception, c'est-à-dire dans les cas où il n'y a pas de solutions thérapeutiques.

L'article 14 de la loi du 29 décembre 2011 précise bien que l'inscription d'un nouveau médicament doit se faire en lien avec des études comparatives si elles existent. Par ailleurs, la réévaluation ne se fait finalement que par comparaison. C'est l'exemple des pilules de troisième génération pour lesquelles la Commission de la Transparence a rendu un SMR insuffisant, SMRi qui sera suivi par le ministre d'un déremboursement en septembre prochain. Or, ce n'est pas l'évaluation du SMR qui a justifié le déremboursement mais bien une comparaison aux pilules de deuxième génération en ce sens qu'elles sont certes aussi efficaces, mais pas mieux supportées, sources de deux fois plus d'accidents thrombotiques et donc, in fine, inférieures.

Dans plusieurs pays d'Europe, l'évaluation des technologies de santé (HTA : "Health technology assessment") est fondée sur une comparaison appelé REA "Relative effectiveness assessment". "C'est la raison pour laquelle je souhaite qu'à l'avenir, on se focalise plus sur le travail comparatif de la Commission de la Transparence, c'est-à-dire l'ASMR plutôt que sur le SMR. Et je proposerais même que les deux missions de la Commission conduisant à la fixation du prix soient liées au même indicateur appelé temporairement Indicateur thérapeutique relatif (ITR) qui est toujours en cours d'évaluation mais qui un jour ou l'autre sera quand même en association avec l'évaluation pharmaco-économique", a précisé le président de la HAS.

Pourquoi faut-il définir des règles pour le choix d'un comparateur ?

Les développements des médicaments sont de plus en plus internationaux et les règles peuvent varier d'un pays à un autre. Il faut essayer de trouver un accord entre les pays d'autant que les habitudes thérapeutiques peuvent varier d'un pays à l'autre au point qu'un comparateur peut être largement prescrit dans un Etat et pas du tout dans un autre. Par ailleurs, il est possible de parvenir à une situation un peu difficile lorsque, dans une même indication avec le même groupe de malades, un même médicament est comparé à un placebo et à un médicament de référence nécessitant de faire "des comparaisons croisées" comme cela c'est récemment passé avec le Jevtana et l'abiraterone dans le cancer de la prostate.

Programmes de toutes les réunions disponibles sur le site www.apiccs.com



Mardi 15 janvier 2013,
8h30 - 15h

➤ Le médicament à l'heure des comptes

Régulation "Ville - Hôpital"

Principaux thèmes abordés

- Actualité "Équilibre des comptes"
- Orientations et travaux menés par le Comité économique des Produits de santé
- Ville - T2A
- Le marché des génériques
- Médicaments innovants et DMI : modalités de régulation
- Etudes post-inscription

Cliquez ici pour vous inscrire ou connectez-vous sur www.apiccs.com

EVALUATIONS MÉDICO-ÉCONOMIQUES

Dans certains pays, l'Angleterre et bientôt la France, des évaluations médico-économiques de l'efficacité seront conduites et il faudra bien tenir compte de cette évaluation dans le choix du comparateur et sur la nécessité de définir un comparateur à l'échelle européenne.

La réflexion a été conduite dans le cadre du réseau européen HTA. L'objectif était de produire un dossier commun d'évaluation pour tous les Etats afin de demander aux firmes de préparer le dossier qui soit commun pour tous les produits. Ensuite, il importe d'harmoniser les méthodes d'évaluation en vue de l'inscription c'est-à-dire en ce qui concerne les médicaments, de se mettre d'accord sur un certain nombre de critères puis de les étendre aux autres produits de santé comme les dispositifs médicaux.

En ce qui concerne les médicaments, les travaux EUnetHTA ont porté sur plusieurs recommandations :

1. le critère de choix pour le comparateur le plus approprié,
2. les méthodes de comparaison directes ou indirectes,
3. les critères de jugement pour une comparaison des médicaments (critères cliniques principaux comme la survie pour le cancer, critères secondaires biologiques ou de réponse, critères composites lorsque la survie n'est pas le critère majeur, critères de qualité de vie et critères de toxicité) et

4. les niveaux de preuves. Après consultation publique, des commentaires ont été formulés par l'EMA, mais aussi par des agences HTA d'Europe, du Canada et de Russie, des représentants d'industriels et des industriels (EFPIA, Europabio, Leem, UBC, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi...), des représentants des patients... Pour le choix de comparateurs 40 pages ont été produites et la version définitive est attendue en janvier 2013.

Que peut-on dire aujourd'hui ? Le comparateur est une intervention en santé ou technologie de santé à laquelle on doit comparer un nouveau médicament pour savoir si celui-ci a une valeur ajoutée ("added therapeutic benefit"). Cela peut être un nouveau médicament mais aussi de nouveaux moyens médicaux (radiothérapie, chirurgie...). Et dans le cas des médicaments, cela peut être un médicament de la même classe mais aussi un médicament d'une classe différente.

Le choix du meilleur comparateur est à l'évidence le traitement de référence selon les recommandations de bonnes pratiques à l'échelle européenne ou internationale avec des bons niveaux de preuves et des produits disposant d'une AMM. S'il n'y a pas de comparateur, il importe d'utiliser le médicament validé pour l'indication clinique ou pour la population concernée. Le comparateur, utilisé à la dose optimale, doit toujours permettre une étude randomisée. S'il y a plusieurs types de maladies ou gravités de maladie, il peut y avoir plusieurs comparateurs.

Que fait-on si le "standard of care" est hors AMM en France ? En Europe, les pra-

tiques sont très différentes. En France c'est le meilleur choix de l'investigateur et dans d'autres pays, c'est l'absence de traitement actif. Les discussions sont en cours et une guideline est attendue début 2013.

Alors une fois le comparateur choisi, sur quoi va-t-on faire la comparaison ? En Europe, on fait appel à plusieurs lignes de bénéfices attendus avec des critères objectifs : mortalité, indicateurs biologiques (dosage, pression artérielle), et des critères subjectifs : douleur, anxiété... Le choix des critères dépend notamment de la population en tenant compte de la résistance du médicament au traitement, et des caractéristiques de la maladie.

En ce qui concerne le cas particulier des traitements "ciblés", il faut être prudent dans le choix du comparateur par rapport à la population qui est sélectionnée par un biomarqueur possible si le marqueur a une valeur prédictive ou si le "cut-off" est établi. L'inclusion de patients marqueur dépend des connaissances sur l'efficacité du traitement dans la population marqueur. Un "early dialogue ou scientific advice" est nécessaire.

L'évaluation comparative peut être différente d'un pays à un autre. Elle rend nécessaire une concertation précoce dès le début du développement, et avant la phase III, entre l'industriel et l'agence et si possible à l'échelle européenne. Dès l'inscription, il faut définir avec la HAS et le CEPS les études nécessaires pour la fixation du prix (en cas de prix conditionnel) ou une réévaluation notamment médico-économique.



Considérations méthodologiques générales sur les essais cliniques



■ Point de vue des régulateurs sur la pertinence du comparateur et des critères de jugement

Jean-Yves Fagon
Vice-Président du CEPS

Le CEPS fixe le prix des médicaments. La lettre d'orientation du gouvernement précise que le prix des médicaments est déterminé à partir des critères sanitaires en tenant compte aussi du contexte financier (Ondam) et industriel. Les problèmes auxquels le CEPS est confronté concerne

1. la définition de la population cible et des sous groupes, qui est un enjeu crucial en

termes de prix/volume puisque "on paye ce qui marche, on ne paye pas ce qui ne marche pas",

2. les essais cliniques relatifs aux médicaments orphelins et aux produits de niche qui, au fil des extensions d'indications, touchent des populations grandissantes et
3. la fixation des prix, qui, dans un contexte

européen de prix faciaux doivent tenir compte des systèmes de santé des Etats et des remises. "Si l'évaluation scientifique des médicaments sera très facilement partagée par les différents pays européens, l'évaluation économique et la fixation des prix sont fondamentalement différentes dans chacun des pays. Il est difficile de connaître la réalité des prix dans les 4 pays comparateurs, et nous avons le devoir, pour les ASMR 1, 2 et 3, d'être dans le corridor européen. Il n'y a pas de comparateur universel qui réponde à l'ensemble des questions", a-t-il précisé. Et de conclure : "J'ai espoir dans l'index thérapeutique relatif (ITR) qui va nous donner un effet plus descriptif. Nous travaillons avec Jean-Luc Harousseau pour essayer de se donner respectivement le plus d'informations possibles pour participer à la prise de décision qui sera la moins éloignée possible de ce qui est raisonnable pour notre pays".

« Discussion »

Que fait-on lorsque le comparateur médico-économique n'est pas le même ?

Jean-Luc Harousseau : La loi nous demande d'étudier l'efficacité. Il y a donc bien une partie d'efficacité. L'efficacité s'évalue sur le comparateur qui a été choisi pour le médico-technique. Il faudrait quand même faire en sorte que le comparateur médico-technique soit aussi le comparateur médico-économique puisque c'est l'efficacité que l'on veut juger et non le coût dans l'absolu.

A-t-on, lors d'une réinscription, les mêmes problèmes de comparateurs ? Peut-on imaginer que le comparateur varie entre la primo-inscription et la réinscription ?

Jean-Luc Harousseau : Cinq après l'inscription, il y a effectivement des cas où le comparateur n'est plus le même. Ce que l'on nous demande souvent, c'est des réévaluations de classes.

Joseph Emmerich : En termes de classes, les pilules de troisième génération doublent le risque de thromboses par rapport aux pilules de deuxième génération. Le problème, c'est qu'elles ont eu une AMM parce que le rapport B/R des pilules de troisième génération prises individuellement a été considéré comme un rapport B/R qui restait acceptable. Nous sommes dans une situation qui, en termes de réévaluation, n'est pas facile. Nous pouvons dire que le risque de telle classe est supérieur ou inférieur à une autre. Ensuite, la réévaluation individuelle du B/R d'une molécule est très compliquée d'autant que cette réévaluation va devoir être portée au niveau européen.

Jean-Yves Fagon : Nous avons introduit la notion de prix conditionnel. Il faut qu'à un moment ou à un autre, nous puissions lever les conditions. Il faut que l'on se mette aujourd'hui en situation d'avoir des analyses post-inscription suffisamment

rapides et pertinentes pour nous permettre de réévaluer le prix. Ce qui n'est absolument pas le cas aujourd'hui. L'étude, prévue avec 33 critères de jugements principaux et 80 critères de jugements secondaires, fait que nous n'avons aucune chance d'avoir des résultats. Cela fait partie des travaux que nous menons sur les analyses médico-économiques pour disposer de quelques critères de jugement en termes sanitaire et économique pour pouvoir prendre une décision, non pas cinq ou six ans plus tard mais idéalement deux à trois ans plus tard.

Joseph Emmerich : En termes de coopération entre agences européennes pour le développement de nouveaux essais cliniques, je soulignerai le bon fonctionnement du VHP (Voluntary harmonisation procedure) qui permet d'avoir un avis avant le déroulement de l'essai de coordination entre les agences sur les pré-requis de chaque agence. L'essai peut être lancé avec une vision a priori du process.

EUnetHTA a-t-elle des liens avec la FDA ?

Jean-Luc Harousseau : Ma réponse est non pour l'instant. Nous avons des rapports avec le Canada et l'Australie.

Claude Le Pen : Il y a eu beaucoup d'éloges implicites ce matin : l'éloge de la rigueur scientifique et de la méthodologie, l'éloge du placebo, l'éloge du "me too" qui fait baisser les prix, l'éloge de la philosophie française sur la séparation du clinique et de l'économie qui est fondamentale et l'éloge des législations antérieures avec la notion de comparateur et de l'ASMR comparative. Au niveau européen, la doctrine française tient la route, on peut l'améliorer. Ce qui est nouveau, c'est plus de rigueur et plus de transparence dans l'application de la doctrine que dans la doctrine elle-même.



Programmes de toutes les réunions disponibles sur le site www.apiccs.com

Jeudi 12 février 2013, 8h30 - 15h00



Région Rhône-Alpes : Produits de santé à l'hôpital
Evaluation - Achats - Enjeux régionaux...

Principaux thèmes abordés

- ▶ Organisation hospitalière de la région rhône-alpes
- ▶ Spécificités de la région en matière d'informatisation
- ▶ Gestion des prescriptions hors AMM
- ▶ La protocolisation des recommandations
- ▶ Fonctionnement des instances évaluatrices
- ▶ Evaluation médico-économique des produits de santé
- ▶ Politique d'achats et évolution de la logistique

Cliquez ici pour vous inscrire ou connectez-vous sur www.apiccs.com



Recevabilité des essais cliniques de l'AMM et choix du comparateur

■ Les études demandées en "Primo-inscription"

Joseph Emmerich

Directeur

Direction des médicaments

(Cardiologie, endocrinologie, gynécologie et urologie) - ANSM

RECEVABILITÉ DES ESSAIS CLINIQUES POUR L'AMM

► Il y a quatre parties dans le dossier autorisation d'un essai clinique traité par l'ANSM avec une recevabilité administrative qui se fait par le Pôle "Gestion des flux" et une recevabilité réglementaire avec une instruction des dossiers qui se fait maintenant au sein des directions "Produits". L'ANSM se prononcera sur le protocole de l'essai clinique mais aussi sur le dossier technique relatif aux produits utilisés (médicament expérimental, médicament non expérimental-comparateur -, autres produits dont les dis-

positifs médicaux, associés au protocole). L'instruction du dossier se focalise sur le problème de la sécurité du patient au cours de l'essai clinique puisque concomitamment à cette instruction, un dossier clinique est déposé au Comité de protection des personnes qui instruit le caractère éthique de la demande.

En ce qui concerne les VHP (*Voluntary harmonisation procedure*) pour les essais cliniques multinationaux européens dont le but est d'harmoniser les essais cliniques multicentriques en Europe pour permettre ensuite un dépôt plus rapide du dossier qui aura été

examiné en amont par les autorités compétentes de chaque pays, les deux phases préliminaires sont la validation de l'application du dépôt réglementaire du dossier et la revue technique du dossier dans chacun des pays. La troisième phase concerne le dépôt habituel du dossier à l'Europe.

Les préoccupations principales de l'ANSM, lors de l'évaluation d'un essai clinique, sont la sécurité des patients, la sécurité des produits, l'évaluation des procédures requises et une évaluation particulière notamment pour les enfants, les femmes enceintes et les personnes à risques.



Recevabilité des essais cliniques de l'AMM et choix du comparateur

■ Les études demandées en "Primo-inscription"

Elisabeth Leca

Vice-présidente

Commission de la Transparence

RECEVABILITÉ DES ESSAIS CLINIQUES POUR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

► **Quelles sont les attentes de la Commission de la Transparence en matière de comparateurs ?** Ces attentes sont fortes puisque la Commission de la Transparence est une commission spécifiquement française de la comparaison.

Dans les deux éléments essentiels que sont le service médical rendu (SMR) et son amélioration (ASMR), la comparaison du nouveau médicament et donc l'appréciation de son comparateur est déterminante. C'est vrai pour l'ASMR surtout mais c'est aussi vrai pour le SMR. La Commission de la Transparence évalue la valeur absolue (SMR) d'un médicament (versus placebo) et la valeur ajoutée par rapport aux thérapeutiques déjà disponibles (ASMR). On a donc besoin d'études versus placebo pour évaluer la valeur intrinsèque du produit (valeur

absolue) et d'études versus comparateur (valeur ajoutée).

La situation idéale serait que le médicament soit développé dans l'objectif de la Commission de la Transparence avec une comparaison versus placebo et versus un (ou des) comparateur(s) pertinent(s), selon une méthodologie rigoureuse (randomisation, double aveugle, population *ad hoc*, critère principal d'évaluation pertinent...).

Lorsque le dossier est vu par la Commission de la Transparence, la situation est loin d'être idéale car le médicament est vu très vite après avoir obtenu son AMM et donc avec le même dossier qui répond aux exigences de l'AMM : sécurité et qualité pharmaceutique et rapport bénéfice/risque favorable soit un bénéfice pas trop inférieur à ce qui existe déjà et perception du risque rassurante. Le critère principal d'évaluation est plus souvent intermédiaire qu'un critère dur ou qu'un vrai critère subs-

titution et le comparateur n'est pas toujours le meilleur.

La Commission de la Transparence doit cependant établir la quantité d'effet et le degré d'innovation du produit, la vraie question étant **quel est l'apport du médicament au moment où on l'évalue**. Il est donc important de prendre en compte ce qui s'est éventuellement passé entre le début du développement clinique et le moment de l'évaluation par la Commission de la Transparence dans la prise en charge de la maladie visée par le médicament. La situation a pu ne pas changer et le bon comparateur en début du développement clinique reste le bon. A l'inverse la situation a pu changer et le comparateur n'est plus le meilleur.

Qu'est ce qu'un comparateur clinique pertinent ? C'est un médicament ou une autre thérapeutique, au même stade de la stratégie thérapeutique, destiné à la même population, à la date de l'évalua-

tion. D'autres éléments peuvent être pris en compte comme la voie et le rythme d'administration, la galénique, le conditionnement, l'appartenance à une même classe pharmacothérapeutique. Enfin un comparateur cliniquement pertinent doit bien évidemment être utilisé dans ses conditions optimales (posologie, voie, etc).

NOUVEAU MASQUE DES AVIS

Les masques des avis de la Commission de la Transparence ont évolué. Auparavant étaient précisées les comparateurs "*strictement comparables, de même classe pharmacothérapeutique et de même visée thérapeutique*". Désormais la Commission de la Transparence désigne après avoir exposé le "*besoin thérapeutique*", les "*comparateurs cliniquement pertinents (DCI, classe pharmacothérapeutique) assortis d'une conclusion*". Pour éviter les risques d'iniquité, les SMR et ASMR de ces produits sont rappelés.

Ainsi, les comparateurs du vaccin Menveo (méningococcique, conjugué tétravalent A,C,Y,W135) vu en décembre 2010 selon le masque "ancienne version", se déclinent ainsi : "*Médicaments même classe pharmacothérapeutique : * strictement comparable (conjugué, A,C,Y,W135), aucun, *non strictement comparable : (non conjugué, (A,C,Y,W135) : Mencevax) et Médicaments à même visée thérapeutique : *conjugués monovalents (C) : Menjugatekit, Meningitec, Neisvac, *bivalent (A, C) : Vaccin A+C Polyosidique*".

Les comparateurs du vaccin Mimenrix (méningococcique, conjugué tétravalent A,C,Y,W135) : vu plus récemment selon le masque "nouvelle version", se déclinent ainsi : "*Comparateurs cliniquement pertinents : Vaccins tétravalents (A,C,Y,W135) - Mencevax (non conjugué) - Menveo (conjugué); Autres vaccins méningococciques - conjugués monovalents (C) : Menjugatekit, Meningitec, Neisvac - non conjugué bivalent (A,C) : Vaccin A+C Polyosidique. La conclusion étant : les comparateurs pertinents sont Mencevax, Menveo*".

Est-ce pénalisant d'avoir comme comparateur un médicament non pertinent ? Oui lorsque c'était prévisible et que l'on a fait le

mauvais choix. Oui aussi lorsque cette non pertinence est due à un changement de stratégie thérapeutique en cours de développement car il sera forcément difficile pour la Commission de la Transparence de le placer dans la stratégie.

COMPAREUR, SMR, ASMR

La notion de comparateur apparaît aussi dans le SMR qui prend en compte dans ses items l'existence d'alternatives. Par ailleurs, parmi les facteurs pouvant conduire à un SMR insuffisant figure la notion "*d'alternatives thérapeutiques d'efficacité plus fiable, plus importante ou mieux tolérées*". Cette notion trouve sa justification plus en réévaluation qu'en primo-inscription.

Pour rétablir l'ASMR, la Commission examine le progrès en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux thérapies existantes dans le contexte thérapeutique du moment. Elle apprécie donc d'abord si le comparateur utilisé est "pertinent" (même étape de stratégie thérapeutique, calendrier du développement dans les trois ans maximum). En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte est acceptée seulement si elle est réalisée sur les bases méthodologiques définies par la HAS.

L'ASMR précise sur quoi porte le progrès, de combien est ce progrès, par rapport à quoi est ce progrès et quelle est la population ou la sous-population concernée.

En cas de non-infériorité entre le médicament étudié et son comparateur il n'y a pas de progrès (ASMR de niveau 5). En cas de supériorité très notable sur la mortalité l'ASMR est majeure (de niveau 1). En fonction du surcroît d'intérêt en efficacité (ou de tolérance qui est cependant inconnue à moyen ou long terme) l'ASMR est mineure (de niveau 4), modérée (3), importante (2). Les améliorations en termes de modalités d'administration ou de galénique ne sont prises en compte que si leur conséquence clinique est démontrée.

Le bilan des inscriptions en 2011 publié par la HAS fait état d'une ASMR majeure (Riastap dans le déficit en fibrinogène), d'aucune ASMR importante, d'une ASMR

modérée (Pediaven chez le nouveau né) et de 14 ASMR mineures, les autres étant des ASMR 5.

Le nouveau critère ITR (Index Thérapeutique Relatif). C'est un bel outil, qui devrait se substituer au SMR et à l'ASMR". L'ITR est un index purement comparatif, qui devrait avoir plus de lisibilité et de transparence. Il permettra une semi quantification du progrès thérapeutique. En principe, s'il un progrès est démontré par rapport à l'existant, il y aura une inscription et s'il n'y a pas de progrès c'est-à-dire une équivalence par rapport à l'existant, il ne devrait pas y avoir d'inscription.

L'analyse de la recevabilité d'un essai est cruciale. Un essai est recevable s'il existe au moins simultanément :

1. un comparateur jugé pertinent,
2. un critère de jugement principal pertinent
3. une méthodologie acceptable.

Si le comparateur est pertinent, l'évaluation des critères de jugements et de l'amélioration sont possibles. En revanche, si le comparateur n'est pas pertinent, la Commission ne peut se prononcer sur un éventuel apport de ce produit. En effet, l'amélioration alléguée n'est pas légitime et l'intérêt est non établi (l'ITR devrait être bas).

Les comparateurs varient suivant les situations en particulier de la pathologie visée par le produit et de sa prise en charge. Les médicaments orphelins sont évalués par rapport au placebo c'est-à-dire par rapport à la prise en charge habituelle qui se fait habituellement sans médicament. Ces médicaments orphelins sont très récompensés en termes de SMR et d'ASMR. Depuis 2001, 65 médicaments ont obtenu le statut de médicaments orphelins (4 en 2011) avec 90 indications et 90 avis. Les SMR ont été important dans 77 indications (85%), modéré dans 9, faible dans 2 et insuffisant dans 2 indications. Les ASMR ont été majeure dans 9 indications (10 %), importante dans 29 (32 %), modérée dans 15, mineure dans 24 et absente dans 10 indications. Force est de constater que pourtant bien souvent seuls des essais non comparatifs sont disponibles.

« Discussion »

Claude Le Pen : On a un peu l'impression d'évoluer vers un monde binaire où d'un côté il y a le progrès significatif (ASMR 1 et 2) et de l'autre le non progrès (ASMR 3, 4 et 5) et où les étages intermédiaires ont du mal à exister. On a beaucoup de problème pour dire ce qu'est un petit progrès thérapeutique.

Elisabeth Leca : Ce n'est pas tout ou rien. Il y a une valeur ajoutée, plus ou moins importante. Et le débat est là.

Eric Vicaut : Les types de critères pris en compte par la Commission de la Transparence sont pertinents. Ils lui permettent de prendre avis sur des ASMR intermédiaires de façon valable. Et puis la taille d'effet est un élément qui peut être pris en compte pour considérer le niveau d'amélioration...

Jean-François Bergmann : ...et la gravité de la maladie. On peut avoir un effet objectif. Un laxatif qui est plus efficace qu'un autre laxatif, avec 20 % de répondeurs en plus, n'aura pas une ASMR 3. Ce n'est jamais qu'un laxatif mais il aura une vraie supériorité objectivée qui justifierait une ASMR 4 ou un médicament qui aurait moins d'effet indésirable clairement établi objectivement, avec la même efficacité peut justifier d'une ASMR 4 si les effets indésirables ont du poids dans la prise en charge thérapeutique. On voit bien que l'on est comme d'habitude dans des situations à géométrie variable.

Claude Le Pen : Est ce que la gravité de la pathologie n'est pas elle-même remise en cause à travers la désanctuarisation de l'oncologie, des maladies rares... ?

Jean-François Bergmann : C'est peut être là aussi le bénéfice de l'ITR que d'intégrer le critère de la gravité de la maladie dans la décision finale et cela devrait donner plus de souplesse. Nous sommes en train de s'apercevoir que le coût en soit de la maladie orpheline ne marche plus. La sanctuarisation de la gravité de la maladie, c'est fini.

Elisabeth Leca : La gravité de la maladie est bien évidemment un élément important mais n'est pas suffisante en soi. Une maladie grave mérite les mêmes égards de démonstration.

Claude Le Pen : La troisième évolution que je vois est l'incertitude d'un critère qui a fait son temps qui est le critère de SMR. Le SMR a été introduit 1999 pour des raisons politiques afin de dérembourser les produits que l'on ne savait pas dérembourser autrement. Le SMR n'a jamais été conçu pour la primo-inscription d'un médicament mais pour évaluer le stock de médicaments existant. Aujourd'hui le SMR est utile que s'il est implicitement comparatif. La quantité d'effet est quasiment devenu le critère unique. Avec la pertinence du comparateur et une quantité d'effet minimum, c'est aujourd'hui la doctrine néofrançaise.

Elisabeth Leca : Tout cela se retrouve dans l'ITR.

Claude Le Pen : Comment évalue t-on le petit progrès ?

Jean-François Bergmann : Le petit progrès non valorisé par l'ASMR, s'il est réel, le sera par le marketing.

Eric Vicaut : Je suis partisan de maintenir l'idée que le petit progrès, à partir du moment où il est bien démontré, doit être quantifié sur différents critères. Je suis partisan de cette doctrine française qui sépare l'économie du scientifique et du médical.

Jean-François Bergmann : Accéder à l'AMM européenne, c'est assez facile, simplissime. Quant à la réévaluation du B/R, il y a deux stratégies : la stratégie d'évitement (rester caché) ou s'exposer en faisant des études complémentaires. Il n'est pas toujours "rentable" de choisir la deuxième stratégie car dès lors qu'on est en vie réelle on prend le risque de résultats de confirmant pas les données pré-AMM. Parallèlement, il est très important d'améliorer la qualité des discussions entre les industriels et les régulateurs. L'avenir dépend de la capacité d'anticiper les attentes des régulateurs et cela ne passera que par une amélioration de la communication.



Programmes de toutes les réunions disponibles sur le site www.apiccs.com

Principaux thèmes abordés

- ▶ Actualité économique et réglementaire 2013
- ▶ Evaluation des dispositifs médicaux
- ▶ Evaluation de l'innovation des dispositifs médicaux
- ▶ Actualité économique
- ▶ Actualité "liste en sus"

Jeudi 28 mars 2013, 8h30 - 15h00



Dispositifs médicaux

Évaluation Scientifique, Médico-Economique, Régulation économique

Cliquez ici pour vous inscrire ou connectez-vous sur www.apiccs.com



Quelle spécificité pour le dispositif médical ?

Eric Vicaut
 Méthodologiste
 URC Lariboisière - Fernand Widal
 Centre d'évaluation du dispositif médical

RECEVABILITÉ DES ESSAIS CLINIQUES POUR L'AMM

► L'évaluation du dispositif médical (DM) répond à une logique assez différente de celle du médicament. D'une part parce que la doctrine d'évaluation est beaucoup plus récente et sa construction est peut être un peu moins solide que celle pour le médicament. D'autre part parce que le fonctionnement est différent. Les DM entrent sur le marché avec le marquage CE qui est de nature absolument différente de l'AMM médicament. Le marquage CE est accordé par des organismes notifiés, validés par les autorités de régulation de chacun des Etats membres. La mise sur le marché est de la responsabilité du fabricant.

La prise en charge et le remboursement sont de la responsabilité des pays. Le processus de remboursement revêt trois formes. Le premier est auto-déclarative sous forme de ligne générique. Cela concerne des produits définis par un certain nombre de spécifications techniques minimales communes et ils obtiennent le prix de la ligne générique. Le deuxième consiste en un dépôt de dossier à la HAS sous nom de marque. Il concerne les produits qui sont meilleurs que ce qui existe et conduisent au dépôt d'un dossier clinique. Le troisième processus concerne les DM pris en charge forfaitairement via

l'intra GHS. Le DM est alors acheté par l'établissement de santé à un prix négocié. Des "Assises du médicament", il est apparu que l'évaluation des DM intra GHS était extrêmement insuffisante. Ainsi, la moitié des dossiers de DM implantables soumis à des commissions d'achats type Comedims ne comporte aucune données cliniques. La réflexion engagée aujourd'hui porte sur le marquage CE qui doit être amélioré. L'ANSM a beaucoup œuvré pour que les critères de marquage CE soient améliorés. La réflexion porte aussi sur la reconnaissance que le marquage est bien pour le petit matériel mais pas pour les DM à vocation thérapeutique pour lesquels une autorisation, type AMM, devrait être octroyée.

Se pose alors la question de la méthodologie et des comparateurs et d'imposer pour les DM un processus d'évaluation basé sur les preuves avec la même démarche que pour d'autres produits thérapeutique chimiques. Mais il y a des difficultés de nature méthodologique et de nature industrielle car le tissu industriel du DM est constitué de nombreuses PME et de PMI en proportion beaucoup plus grande que pour les laboratoires pharmaceutiques.

Toutes les difficultés méthodologiques concernant le DM se retrouvent aussi pour le médicament mais plus rarement pour ce dernier : pas d'aveugle possible - chirurgie -,

critères de substitution - durée de vie d'une prothèse de hanche -, pas de randomisation par patient possible, petite population.

Qu'en est-il des comparateurs ? Le placebo est possible (effet des champs magnétiques pulsés sur certains types de fractures, orthèses) mais jusqu'où peut-on aller ? Le comparateur peut être aussi l'absence de DM. Entre une attitude scientifique et une attitude pragmatique, les difficultés dans le DM sont beaucoup plus grandes pour justifier les comparateurs. En outre, l'interaction centre/traitement est très importante car la pratique du DM peut être différente d'un centre à un autre d'autant plus qu'il existe des DM innovants qui nécessitent une courbe d'apprentissage qui est souvent oubliée dans la notion de comparaison des DM. De plus, la randomisation des patients est parfois difficile conduisant alors à la randomisation des centres plutôt qu'à celle des patients. Les comparateurs actifs peuvent bien entendu être des DM mais de plus en plus souvent il y a une compétition DM versus médicament.

La réglementation a été rédigée à une période où le DM était du petit matériel alors que le DM est aujourd'hui une source de progrès thérapeutique au même niveau que le médicament dans beaucoup de cas de figure.



Place de l'analyse médico-économique et pertinence du compareur

Claude Le Pen
Professeur à l'Université Paris Dauphine

L'évaluation médico-économique reste un sujet très flou, très compliqué et nous ne savons pas où nous allons. Tout médicament qui réclame une ASMR 1, 2 ou 3 ou qui a une influence sur les coûts de la santé doit produire une étude. Mais la loi ne précise pas quel type d'études : coût/efficacité ou coût/utilité, ni la méthodologie, les indicateurs, le délai, les compareurs. Tout cela sera élaboré dans le cadre de la jurisprudence des régulateurs et des autorités. Il existe des guides méthodologiques mais ils sont assez flous. Il reviendra à l'opérateur de s'expliquer. Cette évaluation appelle quatre remarques.

1. Au regard de la doctrine française qui consiste à séparer évaluation médico-économique et évaluation médicale, le mot médico-économie peut prendre deux sens, l'un en accord avec cette philosophie, l'autre en désaccord. Le même mot couvre deux réalités. D'un côté, les parlementaires qui ont voté l'idée de médico-économie avaient à l'esprit que le prix d'un produit devait uniquement refléter son intérêt thérapeutique et médicale et

non pas les intérêts de la firme, les investissements, la nationalité... De l'autre, c'est le sens à l'anglaise, où il y a un seuil au coût. C'est contraire à la doctrine française parce que ce n'est pas l'intérêt thérapeutique qui va guider le choix mais c'est le coût de la vie pour le patient.

2. Il y a de nombreuses incertitudes méthodologiques. Comment peut-on faire de la médico-économie sans prix puisque le prix est fixé après passage au CEPS ? Faut-il rejeter les études au motif que le prix est trop cher alors que le prix n'existe pas ? Cela peut être une hypothèse de prix qui sera révisable. Alors si le prix est révisable, pourquoi ne serait-il pas toujours révisé ? Comme nous ne disposons que des coûts de la recherche, l'objectivation du prix d'un produit pharmaceutique est assez compliqué. Cela ne peut donc pas être aujourd'hui un critère de décision de nature réglementaire.
3. Dans l'évaluation médico-économique, il sera très compliqué d'accepter une étude. 100 % des études seront jugées insuffi-

santes parce qu'il n'y a pas de guidelines. En primo-inscription, on pourra seulement savoir pourquoi l'étude est insuffisante.

4. On peut demander aux commissions compétentes de fixer une espèce de mesure universelle du bénéfice d'un produit. Il y aura un index qui n'est pas l'index thérapeutique car celui-ci fait appel à un compareur. La médico-économie a besoin d'une mesure absolue du bénéfice thérapeutique, toutes pathologies confondues. Le Qaly (quantité/qualité de vie) a été inventé parce qu'il est inter-pathologies et universel. Comment construire une mesure universelle en partant de bases épidémiologiques et de bases extrêmement différents. Et puis la production de Qaly n'est pas imputable qu'au produit mais aussi au patient et à son âge. Le patient est producteur de Qaly et le Qaly discrimine nécessairement les patients. La médico-économie est très utile mais cela m'embête qu'elle devienne un mécanisme médico-administratif plutôt que médico-économique. Je m'interroge".

Discussion

Elisabeth Leca : La réévaluation présente deux cas de figure : la réévaluation systématique et l'auto-saisine de la Commission pour un problème d'obsolescence des produits (dérivés ergotés dans la migraine par exemple) ou de tolérance. C'est un vrai sujet.

Joseph Emmerich : En matière de bénéfice/risque, la philosophie de l'ANSM a changé. Elle dispose d'une longue liste de médicaments qui sont actuellement en réévaluation B/R. Il y a une vraie nécessité, en termes de santé publique, à réévaluer ces médicaments.

Claude Le Pen : Il y a une vie après le remboursement. Les produits rejetés par la Commission de la Transparence se portent très bien. Le marché OTC est en croissance de 5 % et la prescription de médicaments non remboursables par les médecins augmente très fortement avec des taux à deux chiffres et à périmètre constant.

Aujourd'hui, le marché OTC dépasse le marché des produits remboursables de plusieurs points de croissance. Il y a clairement des changements dans les habitudes de prescription.

Cas des biosimilaires

En complément de cette réunion de travail où le sujet des biosimilaires n'a pu être traité, l'API a recueilli les points de vue de Jean-François Bergmann, vice-président de la Commission d'AMM et d'Elisabeth Leca, vice-présidente de la Commission de la Transparence.

Pour **Jean-François Bergmann**, le problème est très simple : "biosimilaires = études cliniques". On ne peut pas comme un générique se limiter à une étude de bioéquivalence même s'il y a une bioéquivalence dosable. L'intérêt est lié au fait qu'il faut de la "clinique allégée" de bonne qualité méthodologique. Il suffit que le biosimilaire conduise une ou deux études cliniques dans une ou deux indications pour revendiquer les autres indications du princeps. La clinique peut aussi être allégée par la taille de l'échantillon, la durée du suivi, des études de non-infériorité "assez allégées" aussi par rapport au princeps. C'est la partie simple et issue des textes. Mais là où cela se complique, c'est que le degré d'exigence clinique dépend du type de molécules. Par exemple, l'immunogénicité et la possibilité de création d'anticorps neutralisants peuvent être très différentes d'une molécule à l'autre. La Commission d'AMM va donc avoir un niveau d'exigence, de suivi, de quantités de malades et de suivi au long cours qui sera différent selon les molécules. C'est de l'analyse au cas par cas nécessitant une réelle expertise pharmaceutique et une vraie expertise clinique pour demander tout ce qu'il faut pour être assuré mais

ne pas en demander trop pour que le biosimilaire reste rentable. "C'est du sur mesure et il n'y a pas de règle". Et puis tout sera probablement plus clair dans quelques années avec l'expérience. La Commission aujourd'hui a une démarche sécuritaire, peut être "extrémiste". Enfin, la question de la conduite de certaines études cliniques se posera prochainement si la fabrication d'un biosimilaire est réalisée à partir de la même cellule hybride sur la même chaîne et dans la même usine d'un laboratoire princeps pour sa filiale biosimilaire. Le degré d'exigence pourrait donc pour une même molécule être différent entre le biosimilaire fabriqué sur la même chaîne que le princeps et un autre biosimilaire fabriqué dans une autre usine. Ce sera aux experts pharmaceutiques de se prononcer. En résumé, pour la Commission d'AMM, les biosimilaires, c'est du cas par cas, de la clinique et du sur mesure.

Pour **Elisabeth Leca**, vice-présidente, de la Commission de la Transparence, la Commission se situe au delà de l'AMM qui a évalué le rapport bénéfice/risque. Les biosimilaires sont examinés en procédure simplifiée et comme les génériques, ils n'ont pas d'ASMR.



Sur Internet
PROGRAMMES 2013
 Bulletins et comptes-rendus sur
www.apiccs.com