

Innovation et Produits de Santé

L'ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION,
DE L'ACCÈS AU MARCHÉ
ET DU FINANCEMENT

SOMMAIRE

INTRODUCTION

Stéphane Cohen

02

INNOVATION ET RÉGLEMENTATION : ÉVOLUTION ET LIMITES

Marine Devulder

03

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Matthieu Roustit

François Gueyffier

Marco Fiorini

08

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

Chantal Bélorgey

Camille Schurtz

Pierre Cochat

Jean-Patrick Sales

18

26
NOV

STRATÉGIE ACHATS À L'HÔPITAL PUBLIC

Stéphane COHEN
Président de l'API

INTRODUCTION ET PRÉSENTATION DE LA JOURNÉE

Bonjour à toutes et à tous,

Je suis ravi de vous retrouver ce matin autour d'un thème plus que d'actualité, auquel nous sommes confrontés au quotidien dans notre vie personnelle et professionnelle : **l'innovation**.

Dans notre domaine d'activité, l'innovation touche progressivement l'ensemble des phases de recherche, de développement et d'accès aux produits et aux solutions de santé, exposant l'ensemble des parties prenantes – chercheurs académiques, industriels, pouvoirs publics – et les conduisant à s'interroger sur les méthodes d'évaluation, sur la valorisation de ces innovations et sur les voies de financement.

Ces sujets seront abordés ce matin au travers de trois grands ateliers thématiques :

- Les évolutions et les limites de l'innovation et de la réglementation ;
- Les nouveautés méthodologiques dans le développement des médicaments ;
- L'accélération de l'évaluation et son impact sur l'accès et le financement.

Nous souhaitons ainsi couvrir le sujet de la manière la plus large possible, en conservant des séances de questions/réponses pour alimenter les échanges.

 **APICCS**

INNOVATION ET PRODUITS DE SANTE
L'accélération de l'évaluation, de l'accès au marché et du financement

LUNDI 27 MAI 2024 8h-15h	PROGRAMME	SALONS DE L'AEROCUB 6 rue Galilée, Paris 16
MODERATEURS Martine Aoustin Moderatrice Jean-François Bergmann Pr émérite Université de Paris Cité Christian Doreau Vice-Président de l'API Pierre Levy Economiste, Université Paris-Dauphine	8h - Accueil et présentation 8h45 - INTRODUCTION 8h55 – INNOVATION ET REGLEMENTATION : évolutions et limites • Accès compassionnel, Accès précoce, Accès post précoce, accès direct, droit commun, financement MTI 9h20 – ECHANGES AVEC LA SALLE 9h30 – NOUVEAUTES METHODOLOGIQUES DANS LE DEVELOPPEMENT DES MEDICAMENTS • Comment réduire les risques associés à la prise de décision dans l'innovation thérapeutique ? • Qu'attendre des études « en vie réelle » dans le cycle de vie de l'innovation ? ◦ Groupes synthétiques, essais émulés ◦ Utilité et complémentarité avec les essais cliniques • Les promesses de l'IA générative dans la collecte de données, que prioriser ? 10h30 – ECHANGES AVEC LA SALLE 10h45 – Pause 11h – ACCELERATION DE L'EVALUATION, DE L'ACCES AU MARCHE ET DU FINANCEMENT • Evaluation HTA en Europe : quelles dispositions permettent de soutenir l'accélération de l'innovation • Accélération des process réglementaires et de l'accès au marché de la nouvelle Agence de l'Innovation en Santé (AIS, France 2030) • Doctrine d'évaluation par la Commission de la Transparence sur la robustesse des données • Dispositions du CEPS face aux innovations 12h50 – ECHANGES AVEC LA SALLE ET CONCLUSION 13h15-15h – Déjeuner discussion	
INTERVENANTS : Chantal Bélorgey Experte en HTA, CBCS Pierre Cochat Président Commission de la Transparence, HAS Marine Devulder Avocate, GD-Avocats Marco Fiorini DG Filière IA & Cancers – Paris Santé Campus François Gueyffier Pr émérite Pharmacologie Clinique Biométrie & Biologie Evolutive CNRS & Univ. Claude Bernard – Lyon 1 Matthieu Roustin Pr Pharmacologie Clinique CHU Grenoble Alpes Jean-Patrick Sales Vice-Président – CEPS (Médicaments) Camille Schurtz Resp. Accélération des Process réglementaires et de l'accès au marché Agence Innovation en Santé		

Version du 16 mai 2024

Formation organisée sous l'égide de l'API et du CCS.
En présentiel ou en distanciel par Zoom.

Date, thèmes et conférenciers susceptibles d'être modifiés à la dernière minute.

ASSOCIATION DES PHARMACIENS DE L'INDUSTRIE
Association déclarée régie par la loi du 1er juillet 1901
Siège social : 12, avenue Victor-Hugo, 75116 Paris



CLUB DE LA COMMUNICATION SANTE
Association déclarée régie par la loi du 1er juillet 1901
Siège social : 12, avenue Victor-Hugo, 75116 Paris

INNOVATION ET RÉGLEMENTATION: ÉVOLUTION ET LIMITES

Marine DEVULDER
Avocate, GD Avocats



Je suis avocate spécialisée en droit des produits de santé. L'accès au marché représente 80 % de l'activité de notre cabinet. Nous accompagnons les industriels pour optimiser et sécuriser leur accès.

Il existe plusieurs modes d'accès à l'innovation, en droit commun et en droit dérogatoire. La prochaine réglementation européenne prévoit un "Paquet pharma", qui devrait sensiblement modifier les stratégies d'accès au marché, notamment pour les produits innovants.

PRISE EN CHARGE DE DROIT COMMUN DES MÉDICAMENTS INNOVANTS

La liste *en sus*

Tout d'abord, la liste *en sus* permet un financement spécifique, en complément des enveloppes hospitalières, pour tous les médicaments utilisés au sein des hôpitaux. La principale critique émise à l'encontre de la liste

en sus porte sur ses critères d'octroi, relativement restrictifs.

Pour rappel, quatre critères cumulatifs doivent être respectés :

- Le médicament doit être administré majoritairement au cours de l'hospitalisation ;
- Le service médical rendu (SMR) doit être "majeur" ou "important" ;
- L'amélioration du service médical rendu (ASMR) doit être de niveau I à IV – ce critère a été assoupli il y a quelques années, avec une ouverture de la liste *en sus* aux ASMR de niveau V lorsqu'un comparateur pertinent est déjà inscrit sur la liste *en sus* dans l'indication concernée ;
- Le médicament doit être onéreux.

Les critères relatifs au SMR et à l'ASMR apparaissent comme les plus problématiques. En effet, lors de l'évaluation par la Commission de la Transparence, l'industriel ne dispose pas nécessairement de suffisamment de données pour obtenir un SMR "majeur" ou "important". Ces données arriveront, à court ou moyen terme. Dans l'intervalle, il n'existe donc aucun mécanisme permettant de mettre le médicament à disposition du patient.

Pourtant, il est ici question de médicaments coûteux ; les enveloppes hospitalières ne sont donc pas adaptées à leur prise en charge.

Sur le SMR, il est possible de s'extraire de cette problématique par le biais du SMR conditionnel, qui permet une inscription sur la liste *en sus*. Dans les autres cas, il convient malheureusement d'attendre la réévaluation du médicament.

Sur l'ASMR, les questions juridiques concernent la pertinence des comparateurs. Plusieurs décisions du Conseil d'État amènent à distinguer d'une part le comparateur pertinent pour la liste *en sus*, d'autre part le comparateur cliniquement pertinent pour la Commission de la Transparence et enfin le comparateur pertinent pour le CEPS.

Les MTI

Ensuite, le deuxième mécanisme de droit commun permettant de financer l'innovation n'est pas encore applicable et concerne seulement les médicaments de thérapie innovante (MTI).

Divers principes ont été posés par les lois, mais un décret d'application est attendu, vraisemblablement d'ici l'été. Ce texte permettra au dispositif d'entrer en application.

Il concerne les médicaments très coûteux, et apporte des spécificités par rapport au régime classique de la liste *en sus*.

Sont en particulier visées des thérapies géniques dont le coût peut atteindre deux millions d'euros par patient. Comment les finançons-nous ? Le Gouvernement a estimé que le financement de ces thérapies ne doit pas peser trop fortement sur l'établissement de santé. Ainsi, la participation de ce dernier devrait être limitée à un peu moins de 300 000 euros. Le reste serait versé à l'industriel par versements complémentaires, sous réserve de démontrer l'efficacité du médicament. Ainsi, si les données d'efficacité ne per-

INNOVATION ET RÉGLEMENTATION : ÉVOLUTION ET LIMITES

mettent plus de démontrer que le médicament fonctionne – du fait par exemple d'échecs de traitement, de décès ou de la nécessité de recourir à d'autres médicaments avec la même finalité –, les versements complémentaires s'arrêteront. Dans certains cas, l'industriel devra également rendre la différence entre la somme déjà perçue de l'Assurance Maladie et le coût des médicaments à même visée thérapeutique.

Le mécanisme de financement des MTI repose sur le principe de "voir pour payer". Par conséquent, si l'efficacité n'est plus constatée, le financement est interrompu.

PRISE EN CHARGE DÉROGATOIRE DES MÉDICAMENTS INNOVANTS :

Accès compassionnel, accès précoce, post accès-précoce, accès direct

Quatre grands régimes dérogatoires pour financer les innovations :

- l'accès précoce (AP) ;
- l'accès compassionnel précoce ;
- l'accès direct (AD) ;
- l'accès "post-précoce".

L'accès précoce

Tout d'abord, l'**accès précoce** vise spécifiquement les médicaments présumés innovants. Ce régime permet une prise en charge avant même l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et jusqu'à l'inscription du médicament au remboursement dans le droit commun. Dans le cadre de l'accès précoce, sauf exception, le prix est déterminé par l'industriel. A l'issue de l'accès précoce, un système de remises reversées à l'Assurance Maladie s'applique : les remises reversées par l'industriel correspondent à

la différence entre le prix demandé par l'industriel pendant la période d'accès précoce et ce qui aurait été octroyé par l'Assurance Maladie en appliquant le prix finalement fixé pour le droit commun.

Les retours sur l'accès précoce sont plutôt favorables, mais sa cible est toutefois jugée étroite.

L'accès compassionnel

Ensuite, l'**accès compassionnel** pré-précoce est ouvert aux industriels lorsque les données relatives au médicament ne sont pas suffisantes pour bénéficier de l'accès précoce. Des autorisations d'accès compassionnel peuvent ainsi être accordées pour des patients nommément désignés avant que l'industriel ne s'oriente vers l'accès précoce.

L'accès direct

Pour sa part, l'**accès direct** devait répondre à la critique relative aux critères restrictifs de l'accès précoce. Il s'inspire du modèle allemand en permettant, pour certains médicaments, une prise en charge dès l'avis de la Commission de la Transparence, sans attendre l'issue des négociations de prix.

L'accès "post-précoce"

Enfin, l'accès "**post-précoce**" fait le pont entre la fin de l'accès précoce et l'inscription sur la liste *en sus*. Dans l'attente des textes d'application, ce dispositif n'est pas encore en vigueur. Il vise les médicaments qui sortent de l'accès précoce sans avoir obtenu un avis de la Commission de Transparence leur permettant d'aller directement sur la liste *en sus*. Autrement dit, il devrait viser les médicaments disposant d'un SMR faible ou modéré et/ou d'une ASMR de niveau V lorsque les comparateurs ne sont pas inscrits sur la liste *en sus*. Ce dis-

positif repose sur l'idée que pendant l'accès précoce ces médicaments ont bénéficié d'un régime dérogatoire, et ce parfois pendant plusieurs années. A l'issue, les seules enveloppes hospitalières ne permettent pas à l'industriel de les mettre à disposition de tous les patients. Ainsi, l'accès "post-précoce" permet de faire le lien entre l'accès précoce et la liste *en sus* lorsque des données complémentaires sont attendues à relativement court terme.

Chronologiquement, il est possible de commencer par l'accès compassionnel pré-précoce puis de bénéficier d'un accès précoce pré-AMM ou post-AMM. Alternativement, le médicament qui n'a pas bénéficié d'un accès précoce peut, après analyse de la Commission de la Transparence, bénéficier de l'accès direct – cela dit, peu attractif compte tenu de ses caractéristiques, développées ci-après.

Ces différents mécanismes dérogatoires présentent des limites

L'accès précoce a permis à de nombreux médicaments d'arriver sur le marché. Selon un rapport de l'ANSM et de la HAS établi fin 2023, dans 80 % des cas, les demandes d'accès précoce ont été acceptées. Environ 40 % des médicaments ayant bénéficié de l'accès précoce ont reçu une ASMR de niveau III, 40 % ont reçu une ASMR de niveau IV et 20 % ont obtenu une ASMR de niveau V.

Ce dernier chiffre peut interroger puisque l'un des critères d'octroi de l'accès précoce est que le médicament doit être "présupposé innovant".

Une limite de l'accès précoce est donc que l'octroi au médicament d'une ASMR V ne lui donne pas accès à la liste *en sus*. L'accès "post-précoce" a été créé pour résoudre cette problématique.

L'autre limite de l'accès précoce est qu'il ne couvre pas tous les besoins en approvisionnement du

INNOVATION ET RÉGLEMENTATION : ÉVOLUTION ET LIMITES

marché puisqu'un industriel disposant de l'accès précoce n'est pas tenu de fournir en suffisance le marché. L'accès précoce est octroyé sur la base d'un dossier comprenant des prévisions de volumes de vente. Or, des restrictions de production s'appliquent à certains médicaments, conduisant à modifier les volumes de vente prévisionnels. La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2024 modifie ce point – même si les textes d'application sont encore attendus.

Elle prévoit que l'accès précoce est subordonné à l'engagement de l'industriel d'un approvisionnement "approprié et continu" du marché. Les remises d'accès précoce pourront être majorées si ces obligations ne sont pas respectées. L'accès précoce peut également être retiré.

Enfin, les critères d'éligibilité à l'accès précoce se révèlent trop restrictifs.

L'accès direct devait répondre à cet enjeu en couvrant les médicaments ne pouvant pas prétendre à l'accès précoce. Toutefois, dans les faits les critères se révèlent plus restrictifs que les critères d'inscription à la liste *en sus*.

En effet, pour l'accès direct, le SMR doit être majeur ou important pour l'indication considérée et l'ASMR doit être mineure. Aucune exception pour l'ASMR V ne s'applique.

Par ailleurs, il ne doit pas exister d'accès précoce dans l'indication concernée, aucune indication ne doit être inscrite sur la liste "ville" et aucune indication ne doit bénéficier d'un accès compassionnel dispensé en officine. Selon le Leem, douze produits étaient éligibles à l'accès direct en 2023. A date, trois autorisations ont été accordées. Un bilan de l'accès direct est attendu en avril 2025.

En outre, puisque l'accès direct n'a pas vocation à "s'éterniser", il est demandé à l'industriel et au CEPS de définir un prix dans les dix mois suivant l'octroi de l'accès direct. En l'absence d'accord dans ce délai, le CEPS a l'obligation de fixer le prix de

manière unilatérale. La loi ne prévoit aucune exception à cette règle. Cette fixation unilatérale peut concerner le prix en facial et en net.

Enfin, l'accès direct bloque la prise en charge d'autres indications sur les listes de droit commun.

L'accès "post-précoce" n'est pas encore applicable. Un décret précisera le niveau de SMR et d'ASMR permettant de bénéficier de cet accès. Celui-ci ne sera ouvert qu'aux médicaments pour lesquels un plan de développement a été soumis à la Commission de la Transparence et pour lesquels l'industriel est capable de fournir, dans un délai fixé par la Commission, les données permettant d'actualiser l'évaluation de la spécialité.

L'accès "post-précoce" reste un régime dérogatoire : il ne s'agit pas de contourner le droit commun et de créer une deuxième liste *en sus*. Ainsi, cet accès est limité à trois ans et n'est accordé que si l'industriel démontre sa capacité à fournir des données permettant à la Commission de la Transparence de réévaluer le médicament. La cible est donc limitée. Selon le Gouvernement, ce mécanisme aurait concerné sept spécialités en 2022-2023. Il reste toutefois très attendu pour résoudre les problèmes d'accès au remboursement entre la période d'accès précoce et l'inscription sur la liste *en sus*.

RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE : VERS UN ACCÈS PLUS RAPIDE À L'INNOVATION ?

"Paquet pharma" et article 58 bis : des contraintes importantes en termes de remboursement.

Pour rappel, le dispositif est aujourd'hui à l'état de projet. Tous les dispositifs que j'évoquerai pourraient donc être modifiés, voire supprimés,

lors des prochaines discussions sur le texte.

Le "Paquet pharma" entend imposer aux industriels de solliciter le remboursement du médicament dans tous les États membres qui le demandent. Cela signifie que tous les États membres dans lesquels l'AMM est valable peuvent émettre cette demande dans l'année qui suit l'octroi de l'AMM – des exceptions s'appliquent néanmoins, par exemple pour les PME ou pour les MTI.

Selon le projet de texte, l'industriel a également l'obligation de négocier le prix du médicament "de bonne foi" et dans les délais posés par le droit européen.

Qu'advient-il si l'industriel ne sollicite pas le remboursement ou ne négocie pas le prix de bonne foi ? Le projet de texte demande aux États membres concernés de prévoir des sanctions financières "effectives, proportionnées et dissuasives".

Ainsi, le texte peut sensiblement modifier les stratégies d'accès au marché. La volonté du régulateur européen est que l'industriel ne cherche pas à demander le remboursement dans les États membres les plus "rémunérateurs". Dans les faits, la stratégie d'accès au marché risque par conséquent de se déporter vers l'étape de la demande d'AMM. Pour les médicaments pour lesquels l'AMM centralisée n'est pas obligatoire, l'industriel étudiera s'il est prêt à supporter ces nouvelles contraintes et à s'engager dans une demande de remboursement et de négociation du prix dans tous les États de l'Union européenne.

Je vous remercie. Je suis à disposition pour répondre à vos questions.

QUESTIONS / RÉPONSES

Pierre LEVY

Merci pour cette brillante présentation. Pouvez-vous confirmer qu'il ne revient pas à l'industriel de demander un accès compassionnel ?

Marine DEVULDER

Absolument. La demande doit être portée par les prescripteurs auprès de l'ANSM, à qui il revient de prendre une décision sur l'octroi de l'accès compassionnel. C'est l'une des limites de ce mécanisme : l'industriel n'a pas la main sur la démarche. Que se passe-t-il s'il refuse de mettre à disposition l'un de ses médicaments dans le cadre d'un accès compassionnel ?

Camille SCHURTZ

Le promoteur peut refuser cette mise à disposition. L'ANSM ne rend pas d'avis favorable si l'industriel n'est pas en accord.

Marine DEVULDER

Je vous remercie pour cette précision. L'ANSM peut effectivement demander à l'industriel de lui fournir un dossier contenant les données relatives au médicament pour lequel il est envisagé de délivrer un accès compassionnel. Il est difficile d'imaginer l'ANSM se positionner sur l'octroi de cet accès si elle ne reçoit aucune donnée de la part de l'industriel.

Pierre LEVY

Si je comprends bien, en l'état actuel des textes, un industriel dispose de deux ans pour remettre un dossier de demande de remboursement dans tous les États membres ? Aux obligations liées au "Paquet pharma" s'ajoutent le joint clinical assessment (JCA) qui pourrait encore complexifier les choix stratégiques. Le JCA doit être

produit en amont de l'AMM. L'industriel devra s'interroger sur l'opportunité de demander un accès précoce ou de se concentrer sur le JCA.

Marine DEVULDER

Les industriels devront intégrer les effets du règlement sur l'évaluation des technologies de santé (HTA) et du "Paquet pharma" dans leur stratégie d'accès au marché. Un industriel qui bénéficie d'un accès précoce s'engage à déposer une demande d'AMM dans un délai imposé par la HAS qui est d'une durée maximale de deux ans. Sera-t-il prêt à lancer une demande d'AMM centralisée si celle-ci implique de négocier le prix de bonne foi et de soumettre une demande de remboursement dans chaque Etat membre qui l'exige ?

De la salle

La réserve hospitalière constitue l'un des critères de l'accès post-précoce. Pourtant, les critères d'accès à la liste en sus mentionnent une utilisation "majoritairement" à l'hôpital, ce qui n'implique pas nécessairement une réserve hospitalière. Comment expliquez-vous cette restriction ?

Marine DEVULDER

A ma connaissance, cela n'a pas été précisé dans les travaux parlementaires. Je ne suis donc pas en mesure de vous répondre.

De la salle

Que signifie une négociation "de bonne foi" ? Des critères ont-ils été définis ? Qui apprécie cette bonne foi ?

Marine DEVULDER

Le texte manque de précision en la matière – certainement

à dessein. Pour rappel, le Parlement et le Conseil européen votent l'architecture d'ensemble. L'article 58 bis devra ensuite être précisé par des textes d'application adoptés par la Commission européenne. En tout état de cause, la zone d'incertitude actuelle est source d'insécurité juridique.

Pierre LEVY

A terme, l'industriel devra rembourser la différence entre le prix pratiqué pendant la période d'accès précoce et le prix déterminé pour le droit commun. Dans l'intervalle, des remboursements partiels doivent être réalisés. Sur quelle base les remises sont-elles calculées ?

Marine DEVULDER

L'accès précoce contraint les industriels à verser chaque année des avances sur les remises, il s'agit des remises annuelles – qui existaient déjà dans le cadre de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Toutefois, il n'existe pas de référentiel de prix de droit commun. Le système a donc été conceptualisé selon un modèle proche de celui de l'impôt sur le revenu : les remises annuelles sont facturées en fonction du chiffre d'affaires réalisé. Des pourcentages de remises sont fixés selon la tranche de chiffre d'affaires. Lorsque le chiffre d'affaires d'un industriel passe dans la tranche supérieure, le delta est

soumis aux taux marginaux. Les remises annuelles sont versées automatiquement, quelle que soit la marge réalisée par l'industriel. Par conséquent, ce mécanisme conduit les industriels à demander des indemnités d'accès précoce relativement élevées afin de pouvoir supporter ces remises, dont le taux marginal peut atteindre 80 %.

De la salle

Les autorisations temporaires d'utilisation sont passées en AP. Pour les produits précédemment en ATU nominative, désormais en AP2, les remises s'effectuent annuellement. Quid de la période ATU lorsque le prix final est déterminé ? Comment le système calcule-t-il la remise applicable ?

Marine DEVULDER

De mémoire, les dispositions transitoires prévoient que la période de débouclage des médicaments à cheval entre l'autorisation temporaire d'utilisation et l'accès précoce s'étend sur l'ensemble des prises en charge dérogatoires. Les remises déjà versées par l'industriel seraient donc déduites pour obtenir la remise de débouclage. La logique est similaire pour les médicaments passant de l'accès compassionnel pré-précoce à l'accès précoce. Toutes les périodes de prise en charge dérogatoire sont prises en compte pour calculer la remise de débouclage.

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

François GUEYFFIER

Professeur émérite
Pharmacologie Clinique,
Laboratoire de Biométrie & Biologie
Evolutive – CNRS & Université
Claude Bernard-Lyon 1



COMMENT RÉDUIRE LES RISQUES ASSOCIÉS À LA PRISE DE DÉCISION DANS L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE ?

Le titre de ma présentation est sans doute ambitieux.

Je précise avoir un conflit d'intérêts potentiel puisque j'étais anciennement actionnaire de la société Nova-Discovery, que j'évoquerai au cours de ma présentation.

Pourquoi est-il si difficile de se passer de l'essai comparatif randomisé (ECR) ?

Les thèmes qui nous réunissent aujourd'hui sont centrés sur le patient – que nous sommes tous appelés à devenir un jour. Les industriels, le régulateur, les académiques sont représentés. Les politiques sont également impliqués. Compte tenu de l'importance des enjeux, les interactions entre ces acteurs sont complexes. Pour ma part, je me considère du côté des académiques et du régulateur.

J'évoquerai le positionnement de chaque partie prenante, puis la problématique du data sharing.

Lorsque nous réalisons des études dans le cadre d'un développement, nous consentons un risque à chaque étape de décision. L'étape clé du lancement d'une phase 3 correspond le plus souvent à accepter une puissance

de 80 % et un risque alpha de 5 % de conclure à tort que le médicament est efficace. Environ la moitié des études de phase 3 se révèlent positives, c'est-à-dire conclusives. Cette probabilité de 50 % a priori aboutit à une probabilité de 95 % a posteriori que le médicament soit effectivement efficace. Ainsi, dans 5 % des cas, la décision de mettre le médicament sur le marché n'est pas la bonne.

Michel Cucherat et Jean-Christophe Lega ont étudié la problématique des études liées au Covid. Il apparaît que la probabilité moyenne de positivité d'une étude de phase 3 était de 11 % (à comparer aux 50 % évoqués précédemment), correspondant à une probabilité post-test que la thérapie soit efficace de deux tiers – ce qui est peu.

Comment améliorer ce processus de décision ?

Il existe trois grands facteurs de confusion dans l'évaluation de l'effet des médicaments :

- l'évolution spontanée de la maladie
- la régression à la moyenne
- et l'effet placebo.

Sur le premier facteur, prenons l'exemple des vaccins contre la Covid développés par Pfizer, Moderna et AstraZeneca. Regardons le nombre de cas survenus sous traitement et comparons-le dans chacune des trois grandes études de phase 3 de ces vaccins. A priori, Pfizer présentait le plus petit nombre de cas, ce vaccin serait donc le plus efficace. Évidemment, cette information ne

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

suffit pas. Il est intéressant d'étudier le nombre de cas rapportés aux effectifs inclus (plus de 40 000 pour Pfizer, plus de 30 000 pour Moderna et plus de 20 000 pour AstraZeneca). Le classement des efficacités vaccinales est alors différent ; la supériorité de Pfizer se creuse tandis qu'AstraZeneca est distancée.

Ce type de statistiques ne prend pas en compte la durée d'observation. En intégrant ce facteur, Pfizer et Moderna font jeu égal.

Au-delà des statistiques dans le groupe traité, il est intéressant de comparer la situation à celle du groupe randomisé traité par placebo en double insu. L'efficacité relative des vaccins de Pfizer et Moderna apparaît alors très forte (95 %) et étonnamment superposable. La performance d'AstraZeneca reste correcte (70 %). La non prise en compte de ce qui se passait dans le groupe contrôle aurait pu conduire à des erreurs très importantes : le groupe contrôle capture l'évolution spontanée.

Le deuxième facteur est celui de la régression à la moyenne. J'ai simulé 200 individus avec des pressions artérielles attribuées aléatoirement par le logiciel et comprises entre 100 et 160. Sur ces "vraies" pressions artérielles, nous simulons des mesures en ajoutant une variabilité et sélectionnons les individus dont la pression artérielle mesurée est supérieure à 140. Nous effectuons ensuite une moyenne des mesures de ces individus.

Il apparaît que les "vraies" valeurs des individus sélectionnés sont à un niveau très inférieur à celui des mesures ayant permis de les sélectionner, ce qui signifie que nous avons sélectionné des individus considérés comme hypertendus, alors qu'ils ne l'étaient pas. Ce phénomène explique la régression à la moyenne. Ainsi, si nous avons donné un traitement aux individus de l'échantillon, nous pourrions croire – à tort – que leur pression artérielle s'était réduite, alors que le phénomène à l'œuvre est purement statistique et ubiquitaire.

Cet exemple illustre également l'apport de la simulation sur des concepts parfois difficilement compréhensibles intuitivement, comme celui de régression vers la moyenne.

Enfin, l'effet placebo est un troisième facteur de confusion important. Thomas KB a publié une étude dans le *British Medical Journal*.

L'étude inclut 200 L'étude inclut 200 patients présentant des symptômes divers et non graves, sans diagnostic ferme, et randomisés en quatre groupes :

- Ceux bénéficiant d'une consultation à tonalité positive et ne recevant pas de traitement ;
- Ceux bénéficiant d'une consultation à tonalité positive et recevant un traitement (vitamines) ;
- Ceux bénéficiant d'une consultation à tonalité négative et ne recevant pas de traitement ;
- Ceux bénéficiant d'une consultation à tonalité négative et recevant un traitement (vitamines).

Les résultats démontrent l'absence de différence liée au traitement. En revanche, la tonalité de la consultation a eu un effet évident sur l'évolution des symptômes. Cette étude reflète ce que nous entendons par "effet placebo", qui explique que des gens cherchent auprès des médecines alternatives que l'on s'occupe d'eux. J'en tire surtout une leçon : l'effet placebo n'est pas suffisamment pris en compte. Il est pris en compte essentiellement comme un facteur de nuisance, alors que l'on sait bien désormais qu'il interagit puissamment avec les effets des traitements.

En dehors de l'essai comparatif randomisé (ECR), nous avons du mal à maîtriser l'effet de ces facteurs de confusion, d'autant que beaucoup d'autres éléments peuvent laisser croire, à tort, que le traitement a un effet.

L'ECR en double insu permet de neutraliser – voire de faire disparaître – l'effet placebo en le mélangeant avec

les facteurs de confusion du groupe contrôle. L'effet du traitement peut donc être correctement appréhendé par comparaison entre les deux groupes. En revanche, dans l'ECR en ouvert, nous ne nous débarrassons pas de l'effet placebo, qui est mélangé avec les effets du traitement. Il peut être important ou non dans la conduite de l'essai, sans que nous puissions le savoir.

Il est donc important de réaliser, lorsque cela est possible, des ECR en double insu. Matthieu ROUSTIT évoquera le recours à d'autres comparateurs.

Dans la planification d'un ECR nous retenons habituellement un risque alpha de 5 % et un risque bêta de 20 %. Le calcul des effectifs reposant sur ces risques consentis fait intervenir la taille de l'effet. La mise en évidence de petits effets suppose de s'appuyer sur de grands effectifs – inversement, de petits effectifs suffisent pour révéler un grand effet.

Une étude académique publiée dans le *Lancet* en 2011 analyse l'évolution fonctionnelle après un AVC, avec soumission du groupe traité à un antidépresseur. La puissance était correcte, mais l'effet attendu était (beaucoup trop ?) ambitieux (une amélioration de 40 % du score fonctionnel). Un an après la publication, Cochrane a proposé une méta-analyse, précisant que d'autres petits essais présentaient des effets hétérogènes.

Trois études importantes ont été conduites (1 280 patients dans l'étude Infinity publiée en 2020, 1 500 patients dans l'étude Effects publiée en 2020 et 3 100 patients dans l'étude Focus publiée en 2018). L'étude originale (118 patients) a fait conclure à l'équipe française qu'il était utile de donner un antidépresseur au regard de l'évolution favorable des scores fonctionnels des patients du groupe Cochrane. Les trois études suivantes ont montré des résultats neutres et l'absence d'amélioration fonctionnelle.

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Cette histoire est très banale. C'est celle d'une "petite" étude qui va dans le sens de l'hypothèse formulée a priori, mais présente un défaut de puissance et aurait pu conduire à prescrire systématiquement des antidépresseurs à toutes les victimes d'AVC, alors que cela aurait été une erreur.

Il est donc essentiel d'éviter de prendre sur des bases trop fragiles des décisions risquées dont le coût est important pour la société et pour les patients.

Pistes d'innovation dans le développement du médicament

J'identifie trois pistes d'innovation importantes :

- l'accès aux bases de données administratives et académiques ;
- l'accès aux bases de données industrielles et le data sharing ;
- la modélisation *in silico* et l'ECR sur des populations virtuelles.

Sous la responsabilité initiale de Jean-Pierre Boissel, j'ai eu la chance de lancer le projet INDANA, une méta-analyse sur données individuelles d'ECR d'hypertenseurs contre placebo. Nous avons rédigé cinq thèses de science et plus de 30 publications internationales. Malgré l'ancienneté des données contenues dans la base, les résultats enferment des enseignements majeurs, par exemple sur l'his-

toire naturelle de l'hypertension non altérée par les médicaments. Cette recherche m'a convaincu de l'importance de partager les données, notamment celles des ECR en double insu. Les données expérimentales de ce type, sur des effectifs aussi importants, ne sont pas si nombreuses. Le partage de ce capital commun est extrêmement précieux.

Les industriels sont désormais invités à partager leurs données. Ce principe me paraît extraordinairement important.

Un exemple illustre cette importance : la réanalyse d'une étude concluant à l'effet favorable, significatif, de la paroxétine sur les adolescents en dépression majeure. La réanalyse, conduite plus de dix ans plus tard, conclut au contraire que la paroxétine est un médicament dangereux pour les adolescents. Cet exemple démontre l'importance de données complètes, intégrant la sécurité, et qui ne soient pas "habillées" de manière induite à travers la publication par des spins de conclusion ou autre manipulation.

Je conclurai en évoquant la modélisation *in silico* et les ECR sur populations virtuelles, qui m'apparaissent comme une piste d'amélioration du dérisquage de l'innovation. Jean-Pierre et François-Henri Boissel ont fondé l'entreprise NovaDiscovery. Ils ont créé un système de gestion des connaissances et ont développé un logiciel pour gérer ces connaissances

et générer des modèles mathématiques synthétiques, utilisables sur ordinateur, pour comprendre le fonctionnement des maladies et la manière d'interagir sur ces dernières avec des médicaments. Le logiciel permet de créer des populations virtuelles et de "jouer" à l'infini sur la base d'un modèle extraordinairement facile à utiliser. NovaDiscovery a utilisé un modèle existant pour simuler les résultats de l'essai clinique de l'étude FLAURA2, appliqué à une population virtuelle reprenant les caractéristiques publiées de la population étudiée. Leurs travaux de simulation ont nécessité un mois seulement. Les résultats de cette simulation ont été publiés avant même la publication officielle des vrais résultats de FLAURA2. Les données réelles et les données simulées se révèlent extrêmement proches. La prédiction du hazard ratio dans l'approche NovaDiscovery était correcte.

NovaDiscovery a reproduit l'expérience sur l'étude MARIPOSA et a à nouveau obtenu des résultats probants.

Ces deux exemples extraordinairement convaincants illustrent comment la modélisation *in silico* représente l'une des manières les plus efficaces de réduire les risques pris lors des développements. Imaginons que cette approche permette de passer de 50 % à près de 80 % d'essais de phase 3 conclusifs ; nous obtiendrions alors un résultat post-étude de près de 99 % de fiabilité.

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Matthieu ROUSTIT

Président Conseil Scientifique, SFPT,
Professeur Pharmacologie Clinique
– Université Grenoble Alpes-CHU
Grenoble.



(SUITE)

QU'ATTENDRE DES ÉTUDES "EN VIE RÉELLE" DANS LE CYCLE DE VIE DE L'INNOVATION ?

Je précise en préalable que je n'ai pas de conflit d'intérêts pour cette présentation.

Inférence causale

L'inférence causale est le processus visant à établir les relations de cause à effet entre plusieurs éléments, dans cet exemple entre la prise d'un traitement et la survenue d'un décès. Si le taux de décès après une période donnée s'élève à 15 % dans un groupe traité et à 21 % dans un groupe non traité, comment savoir si cette différence est attribuable au traitement ? Pour pouvoir conclure à la causalité, les mêmes résultats devraient être obtenus si l'on échangeait les groupes qui ont reçu ou non le traitement, c'est ce qu'on appelle l'hypothèse "d'échangeabilité". En pratique, cela n'est pas faisable, puisqu'un patient ne peut au même moment recevoir et ne pas recevoir le traitement.

L'essai contrôlé randomisé (ECR) nous permet d'approximer l'hypothèse d'échangeabilité en nous appuyant sur des groupes comparables, en moyenne. L'ECR est pour cette raison notamment devenu un standard, qui présente néanmoins quelques limites.

Tout d'abord, il n'est pas pleinement représentatif de la population. Rothwell a représenté les différentes étapes à franchir pour qu'un patient puisse être randomisé dans un essai :

- il doit vivre à proximité de l'hôpital participant à l'essai,
- être adressé dans le service concerné,
- être traité par un médecin investigateur,
- être éligible et enfin accepter de participer à l'essai.

In fine, cela peut représenter une faible proportion des patients concernés.

En outre, les essais randomisés sont longs et coûteux. Ils sont aussi confrontés à des problématiques de faisabilité – notamment pour les maladies rares.

Nous bénéficions aujourd'hui d'une abondance de données de santé, notamment de données "en vie réelle". J'utilise des guillemets, car les données produites dans les essais cliniques n'ont rien d'irréel. Je préfère le terme de health systems data utilisé par les anglophones, qui caractérisent les données issues du soin.

Cette abondance est permise par la large ouverture de bases de données telles que le SNDS, ou encore par l'apport des objets connectés, qui constituent des sources d'informations extrêmement intéressantes. Je ne reviens pas sur le partage des données d'essais cliniques évoqué par François Gueyffier, mais il est certain que la mouvance de la science ouverte

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

et du partage de données contribue à accroître les données à disposition, qui peuvent être réutilisées pour des évaluations futures. Contrairement aux données dites “de vie réelle”, les données d’essais cliniques sont souvent d’excellente qualité.

Je vous propose d’évoquer deux exemples d’utilisation :

- les essais monobras avec contrôle externe synthétique
- et les essais cibles émulés.

Les groupes contrôles externes synthétiques

Les groupes contrôles externes synthétiques interviennent avant la mise sur le marché. Le monobras sort du contexte des ECR puisqu’il n’existe pas de groupe contrôle. Un groupe est traité et évalué par un critère de jugement. Le monobras est très utilisé pour les essais de phase 2 en oncologie, par exemple – aux Etats-Unis, 80 % des accès précoces en oncologie ont été octroyés sur la base d’un monobras. En l’absence de contre-fait, il est difficile de savoir qu’elle aurait été la situation sans traitement. Le contrôle externe permet de contourner cette difficulté, en formalisant une comparaison indirecte.

J’en retiens trois :

- La valeur de référence, qui consiste à faire mieux que le pronostic moyen pour une maladie donnée – ce contrôle n’est pas préconisé, car le niveau de conclusion est faible ;
- Les données agrégées, issues d’un précédent essai et à partir desquelles les données nouvelles sont ajustées pour être aussi comparables que possible – les MAIC et les STC entrent dans ce cadre ;
- Les données individuelles, présentes en grand nombre, et pouvant être utilisées pour recréer un groupe qualifié alors de “synthétique”.

Il convient de distinguer le contrôle externe synthétique et les essais. Il ne s’agit pas ici de modéliser pour

prédire, mais d’utiliser les données individuelles (issues de cohortes, de bases médico-administratives, etc.) ressemblant le plus possible à celles du bras expérimental afin d’effectuer une comparaison.

Cette méthode a par exemple été appliquée pour le cancer du poumon, à partir de la base de données américaine Flatiron. Les investigateurs ont utilisé huit ECR qu’ils avaient réalisés et ont recréé huit groupes contrôles correspondant à chacun de leur essai. Les patients traités avec les comparateurs ont été recherchés. Les investigateurs ont appliqué tous les critères de sélection définis dans chacun des essais. Après réajustements, ils ont pu estimer un effet de traitement pour le groupe synthétique, comparé à celui constaté dans l’ECR. Il apparaît que les essais sont bien distribués sur la droite d’identité du hazard ratio. Une majorité d’essais tend toutefois à surestimer l’effet du traitement par rapport au comparateur externe.

Dès 2021, la HAS s’est positionnée sur l’utilisation de ces comparateurs externes, considérant qu’ils pouvaient être acceptables dans certains cas justifiés. Cette position a été confirmée dans un article publié en 2023, qui estime que les comparaisons externes sont acceptables, à titre exceptionnel, si elles sont correctement conduites sur le plan méthodologique.

Pour sa part, la FDA a publié deux *guidances* en janvier et mars 2023, l’une sur les groupes de contrôle externe, l’autre sur les accès précoces en oncologie. La FDA a ainsi fait évoluer sa position sur ce dernier point et privilégie désormais l’approche “one trial” au monobras.

L’approche one trial permet de comparer un nouveau traitement (T1) à un standard of care. Plutôt que de recourir à un monobras avec T1, on procède à un essai randomisé en multipliant les analyses intermédiaires sur des critères de substitution (la réponse objective, par exemple). Une analyse finale est prévue dès le départ (sur la survie globale, par exemple).

Un accès précoce pourrait être accordé, sous condition d’une probabilité de supériorité du nouveau traitement par rapport au standard of care. Si le traitement T1 est très supérieur au standard of care et que la taille d’effet est grande, nous pourrions mettre en évidence très précocement une différence entre les deux groupes.

En termes de santé publique, la démarche permet de donner au patient un accès très précoce aux médicaments qui apportent le plus grand bénéfice. Si T1 est supérieur au standard of care, mais que la taille d’effet est plus restreinte, la probabilité de supériorité est mise en évidence plus tard, laissant entrevoir un accès précoce différé. Dans les deux cas, l’analyse finale confirme l’effet du traitement via un équivalent de phase 3 d’ECR solide méthodologiquement.

Les essais cibles émulés

J’en viens aux essais cibles émulés, qui interviennent post-mise sur le marché, puisqu’ils se basent sur des données observationnelles – ce qui suppose que le médicament soit déjà utilisé dans les soins courants.

L’émulation d’essais cibles est une nouvelle manière de penser l’étude observationnelle. L’essai randomisé “idéal” est conçu, comprenant des critères d’éligibilité, des procédures d’allocation du traitement, une durée de suivi et des critères de jugement, entre autres. L’investigateur doit alors trouver la source de données observationnelles qui permettra d’émuler au mieux chacune des caractéristiques de l’essai cible idéal.

La démarche a été formalisée très récemment dans le British Medical Journal à travers le guide PRINCIPLED. La conduite d’essais cibles émulés suppose d’être formé, de concevoir l’essai idéal, d’étudier la faisabilité de l’émulation de chaque item en fonction des données à disposition.

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Il convient également d'enregistrer le protocole *a priori*, de conduire des évaluations de faisabilité, d'amender le protocole si besoin puis de réaliser l'analyse statistique. L'enjeu n'est pas tant celui des outils statistiques que de la formalisation de la démarche de conduite de l'étude observationnelle.

RCT-DUPLICATE est une initiative américaine très intéressante. Les auteurs ont émulé 32 essais cliniques selon cette méthode. Dans la majorité des cas, le hazard ratio est très proche de la conclusion. La démarche est prometteuse.

Limites à l'utilisation des données issues des soins

Les études non-randomisées sont soumises à des biais. Il existe aussi un

risque de multiplicité des comparaisons qui pourrait conduire à retenir la plus favorable *a posteriori*.

Enfin la qualité des données reste une problématique essentielle. Dans une guidance de mars 2024, la FDA a souligné les deux principales difficultés :

- la pertinence
- et la fiabilité des données. Ces dernières doivent être complètes et précises, ce qui n'est pas toujours le cas dans les bases de données médico-administratives.

Perspectives et conclusion

Les données "de vie réelle" sont des données non-monitorées. Représentent-elles mieux la population cible que l'essai randomisé ?

Cet argument ne me semble pas nécessairement valable. Les entrepôts de données de santé comprennent des millions de sujets, pour aboutir à quelques milliers dans l'étude ; une sélection stricte a donc lieu, comme pour un essai randomisé. Les données permettent toutefois de gagner du temps et de dérisquer l'innovation. Plusieurs cadres conceptuels paraissent très intéressants – dont celui de l'essai cible émulé.

Les méthodes d'apprentissage statistiques peuvent être d'une très grande aide pour apprendre à mieux exploiter les bases de données, identifier les patients pouvant être inclus et comprendre l'hétérogénéité de l'effet du traitement.

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Marco FIORINI

Directeur général filière
"Intelligence artificielle et Cancer"



(SUITE)

LES PROMESSES DE L'IA GÉNÉRATIVE DANS LA COLLECTE DE DONNÉES : QUE PRIORISER ?

Présentation de la Filière "Intelligence artificielle et Cancer"

La filière "Intelligence artificielle et Cancer" est originale, car elle associe le secteur public et le secteur privé dans une association à but non lucratif. Nous souhaitons créer une association réfléchissant à l'usager et à la valorisation des données de vie réelle et réunissant de grandes agences publiques et de grands industriels. Notre gouvernance est aussi originale. La Filière est présidée par l'ancien directeur du Leem. Elle compte également l'Institut national du Cancer ou l'Agence d'innovation en Santé et le Health Data Hub. Nous sommes complétés par notre advisory board composé de grands acteurs privés de l'oncologie, plusieurs sociétés de l'intelligence artificielle – dont Nova-Discovery et Owkin – et des patients.

Nous nous concentrons sur l'usage des données de vie réelle et l'intelligence artificielle pour accélérer les méthodologies accompagnants les médicaments après leur mise sur le marché. Nos projets sont construits selon un rationnel industriel. Cet aspect est primordial : l'industrie est présente. Ensemble, nous pouvons mener des actions puissantes, rapides et récurrentes, afin de créer de la valeur pour les patients. Le rationnel de nos projets est partagé en Conseil

d'administration. La valorisation des données de vie réelle est complexe, semée d'embûches. **Nous travaillons en commun afin que l'utilisation de ces données nous permette d'avancer.**

Nous nous appuyons sur des structures d'innovation française. La moitié de notre budget est relayé vers ces innovateurs.

Les projets

Beaucoup de projets portent sur les accès précoces, les parcours de santé, la qualité de vie et, désormais, sur le diagnostic grâce à l'intelligence artificielle. Ces cas d'usage sont très concrets. L'enjeu de l'IA n'est pas de disposer de moteurs puissants – beaucoup sont disponibles en open source –, mais d'identifier des cas d'usage à la convergence de l'intérêt pour le patient, pour l'État et pour l'industriel et de la faisabilité sociologique du projet. Le plus complexe n'est pas d'utiliser des moteurs puissants, mais d'identifier les cibles prioritaires et les trajectoires nous permettent d'être efficaces et d'avancer rapidement.

Les accès précoces accordés en France apportent souvent les premières données de vie réelle au monde. Toutefois, ces données ne remontent actuellement qu'à 20 ou 35 % ; aucune donnée d'AP sur le suivi ne remonte, car les professionnels en clinique n'ont pas le temps de fournir ces données. Un cercle vicieux s'instaure : puisque la HAS ne dispose pas de données de valeur, la démon-

NOUVEAUTÉS MÉTHODOLOGIQUES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

tration de la valeur des initiatives est donc impossible.

Comment l'intelligence artificielle peut-elle aider les accès précoces ?

Nous pouvons imaginer de mettre à profit de grands modèles de langages, tel que ChatGPT4, pour optimiser le temps des médecins. Nous aimerions traiter un défi de ce type à l'échelle de l'écosystème.

Nos projets sont de plus en plus intégrés, entre cliniciens, patients, moteurs d'IA et innovateurs. L'objectif, in fine, est de disposer d'un écosystème français fort. Nous avons partagé les données industrielles d'accès précoces avec l'État afin de les rapprocher du SNDS. La démarche est extrêmement intéressante.

Le SNDS est une base exhaustive qui peut être appairée avec toutes les données de santé. L'institut National du Cancer dispose d'une base qualifiée du SNDS comprenant déjà une dizaine de millions de patients. Nous apparions les données d'accès précoce au système national de données de santé pour regarder si les études observationnelles lancées après les AP convergent avec les données du

SNDS. Nous présenterons ces résultats dans les prochains jours. Le taux d'appariement s'élève à 85 %. A terme, nous parviendrons à approximer certains concepts – la survie globale, par exemple – avec standings points, à partir de données dont l'assise est trouvée dans le SNDS.

Outre nos neuf fondateurs, de nouveaux industriels pharmaceutiques nous sollicitent pour appairer leurs données d'accès précoces au SNDS. Ce modèle de projet est extrêmement intéressant.

A terme, nous pourrions envisager de produire des comptes rendus d'accès précoce de qualité à partir des grands modèles de langage – ceux transformant la voix en texte et ceux recherchant les données de suivi d'AP dans les flux d'information. Les premières cohortes virtuelles voient le jour à l'institut Gustave Roussy, qui utilise l'analyse des flux d'information pour extraire des données et construire des bases exploitables.

Notre Filière n'a que deux ans. Nous souhaitons rédiger un cahier des charges partagé entre industriels et agences publiques de notre board pour le proposer aux grands innovateurs français. Nous voulons, en multicentrique et avec de vrais accès précoces, identifier les meilleures

solutions d'usage de l'IA en vie réelle sur une série de données paramétrées. Le cahier des charges sera relu par diverses parties prenantes. Les AP seront mieux suivis grâce au temps dégagé pour les médecins. L'enjeu est de voir comment ces modèles se comportent "dans la vraie vie" et comment ils sont acceptés par la profession.

Comment l'IA peut-elle nous permettre de mieux suivre la qualité de vie des patients pour que celle-ci soit prise en compte dans l'évaluation des AP ?

A ce stade, nous ne disposons pas d'éléments de valeur en la matière.

L'intelligence artificielle n'est pas une menace.

Le principal frein est humain : l'acceptation. Peu à peu, avec des projets concrets, nous parviendrons à faire mieux.

Jean-François BERGMANN

Je vous remercie pour ces présentations très complémentaires.

QUESTIONS / RÉPONSES



Chantal BÉLORGEY

Des guidances méthodologiques ont été publiées la semaine dernière dans le cadre du HTA. Les positions sont-elles les mêmes que celles de la HAS et de la FDA ? L'EMA a-t-elle élaboré des guidances de ce type ?

Matthieu ROUSTIT

Je n'ai pas pris connaissance des dernières guidances. La guidance européenne est toutefois proche de celle publiée par la FDA et du guide méthodologique de la HAS.

De la salle

Êtes-vous d'accord avec l'idée que la taille d'effet et le nombre de patients constituent souvent une limite pour les essais cliniques sur des maladies rares ? Les outils de simulation peuvent-ils être utiles ?

Quels peuvent être les biais conduisant à des conclusions divergentes entre une étude et sa réanalyse ?

La simulation et les outils de NovaDiscovery fonctionnent grâce aux données réelles. Fonctionneront-elles toujours dans dix ans si les données simulées remplacent les observations ?

François GUEYFFIER

Les maladies rares illustrent parfaitement le pouvoir potentiel du modèle de simulation de NovaDiscovery, sous réserve de s'appuyer sur des modèles pertinents. Tout dépend de la qualité des informations qui seront intégrées. Certaines maladies rares se prêtent parfaitement à la construction de modèles. Lorsque l'ensemble est fonctionnel, il est possible de procéder à des essais à l'infini pour un coût presque nul, en tous cas ridiculement faible par rapport aux coûts de la recherche clinique dans le monde réel. Cette approche est potentiellement extraordinaire.

S'agissant de la divergence de conclusions entre les études et leur réanalyse, le défaut de bonne foi, la volonté de manipuler les données ou la mauvaise compréhension des intérêts peuvent expliquer certains biais. Il est important

de disposer de protocoles très détaillés, de justifier tous les écarts aux protocoles et de se conformer à ce qui est prévu. Tout est question de rigueur et d'honnêteté. Sur ces sujets aussi importants, de tels écarts m'attristent.

Les espoirs que nous plaçons dans l'intelligence artificielle nécessiteront d'être validés. Nous disposons d'ores et déjà de plusieurs exemples positifs, mais nous devons rester attentifs et exigeants quant aux sujets de validation.

Matthieu ROUSTIT

Il est essentiel de promouvoir le partage des données par les industriels, mais aussi par les académiques qui paradoxalement semblent plus en retard que les industriels dans le partage des données. Au-delà du partage, l'enjeu est aussi celui de l'interopérabilité de ces données, car les différents espaces de travail ne communiquent pas nécessairement entre eux.

Marco FIORINI

NovaDiscovery fait partie de nos conseillers. Leurs modèles mathématiques sont issus d'articles accessibles à tous, ce qui est une véritable force. Les données viennent en complément, pour affiner le modèle et le paramétrer.

Nous avons besoin d'avancer rapidement avec ces acteurs, parfois en grandes difficultés financières. C'est en mettant en avant les limites et les potentiels que nous pourrions faire progresser les modèles. Compte tenu de la qualité des modèles mathématiques utilisés, je pense que la démarche est pérenne.

Jean-François BERGMANN

Pourquoi les dossiers sur les maladies inflammatoires comptent habituellement plusieurs essais contrôlés tandis qu'un seul RCT suffit en cancérologie ?

Matthieu ROUSTIT

Je me suis récemment posé cette question. D'anciennes recommandations de la FDA prévoient de s'appuyer sur deux essais. Les pratiques varient selon le champ

disciplinaire. J'essaie de comprendre l'impact des discordances entre deux essais sur la prise de décision. Un travail est en cours.

Marco FIORINI

Je reviens sur l'importance du partage des données. Plusieurs acteurs français disposent de bases importantes. Il est cependant difficile pour un industriel de trouver un intérêt à partager ses données. Nous avons besoin de travailler le rationnel. L'oncopédiatrie me semble être un domaine intéressant pour conduire des recherches sur les usages.

Jean-François BERGMANN

Nous avons tendance à obliger les hôpitaux et la Sécurité sociale à mettre leurs données à disposition. Pourrions-nous obliger les industriels à communiquer l'ensemble de leurs données ? J'entends les enjeux de secrets. Pour autant, les données épidémiologiques ne sont pas protégées par la propriété industrielle. Quels sont vos espoirs et vos propositions en la matière ?

Matthieu ROUSTIT

Il est essentiel de promouvoir le partage des données par les industriels, mais aussi par les académiques qui paradoxalement semblent plus en retard que les industriels dans le partage des données. Au-delà du partage, l'enjeu est aussi celui de l'interopérabilité de ces données, car les différents espaces de travail ne communiquent pas nécessairement entre eux.

Marine DEVULDER

Le secret médical, d'une part, et le secret industriel et des affaires, d'autre part, constituent effectivement un obstacle

à la communication de l'ensemble des données dont disposent les industriels. Par ailleurs, si une obligation de partage est définie, quelles seront les sanctions applicables aux industriels qui ne la respectent pas ? Devons-nous envisager un déremboursement des produits ? Une telle obligation pourrait-elle désinciter les industriels à collecter certaines données – par crainte que celles-ci ne révèlent des usages hors indication remboursable par exemple ?

Jean-François BERGMANN

Oui, si nous leur demandons des données sur les résultats de leurs produits. Les données épidémiologiques pourraient toutefois être exigées.

Marco FIORINI

L'industrie partage volontiers ses données quand il s'agit de servir la conception de stratégies thérapeutiques. Pour le paramétrage et le bon usage du médicament, il est tout à fait intéressant pour l'Institut national du Cancer de récupérer les données d'AP. Plutôt que de sanctionner, je crois davantage à souligner l'utilité du partage pour le patient.

François GUEYFFIER

Il y a une vingtaine d'années, la Pilule d'Or évoquait l'accès aux données des ECR. Ces données relèvent du domaine public, comme le disait alors déjà le président de la CADA (Commission d'Accès aux Documents Administratifs). Sur le plan législatif et moral, il n'y a pas de frein à leur mise à disposition. La problématique est plutôt technique.

Jean-François BERGMANN

Je vous remercie.

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

Chantal BÉLORGEY
EUnetHTA



ÉVALUATION HTA EN EUROPE : QUELLES DISPOSITIONS PERMETTENT DE SOUTENIR L'ACCÉLÉRATION DE L'INNOVATION ?

Quelques jours avant les élections européennes, il est bon de rappeler que la santé constitue un des sujets de préoccupation prioritaires des citoyens européens. La communication de la Commission européenne du 22 mai dernier renforce le projet d'Europe de la santé, souhaité pendant et après la pandémie SARS-Cov2.

En principe, la Santé est de compétence nationale. L'Europe peut intervenir en soutien de la santé publique pour garantir l'accès à la santé et apporter des réponses aux crises. Le projet d'Europe de la Santé comporte également plusieurs dispositions en faveur de l'innovation qu'il importe de suivre et d'anticiper pour le futur.

L'Europe, l'accès à l'innovation et la mise à disposition pour les patients

Le projet Europe de la Santé comporte plusieurs mesures d'importance sur les médicaments innovants.

Je citerai :

- Les dispositions visant à attirer, faciliter la mise en place d'essais cliniques sur le territoire européen, voire de permettre des méthodes innovantes (le règlement essais cliniques et son portail dédié, l'initiative des agences régulatrices et de l'EMA ACT EU, des *guidelines* sur les essais décentralisés, essais combinés...).
- La révision de la législation pharmaceutique (encore appelé "Paquet pharma") qui devrait entraîner une refonte du dispositif de mise sur le marché des médicaments.
- Le règlement HTA qui met en place une évaluation commune des technologies de santé.
- L'espace européen des données de santé pour faciliter les recherches sur les données, en particulier.
- La création de l'agence HERA qui coordonne les réponses aux crises et réalise des achats groupés (à terme, rien n'interdit que HERA puisse effectuer des achats groupés de produits innovants). Si l'on s'intéresse aux réflexions européennes sur le prix des médicaments, dont la fixation reste de compétence strictement nationale, des dispositions permettent aux payeurs de partager des informations, notamment au sein du NCAPR, groupe de

travail qui s'est constitué sur une base volontaire et est soutenu par la Commission.

- Enfin, citons le Plan Cancer européen, le train de mesures sur l'innovation en matière d'IA ou encore les réflexions sur les biotechnologies.

Le "Paquet pharma" devrait réviser en profondeur la mise sur le marché des médicaments, le paysage même de l'AMM, la gestion des pénuries, l'antibiorésistance.

En l'état actuel du projet, entre autres choses, il pourrait réduire les délais de l'évaluation scientifique – et donc, les délais d'obtention de l'AMM –, il introduirait le principe d'autorisations temporaires de mise sur le marché d'urgence – comme cela est déjà le cas aux Etats-Unis –, il instaurerait des "bacs à sable" réglementaires pour certaines situations innovantes et particulièrement complexes, il prévoit des incitations pour les produits qui répondront à des situations médicales non couvertes. Toutes mesures visant à accélérer et élargir l'accès à l'innovation.

Le règlement HTA

Le règlement HTA instaure dès janvier 2025 un système européen de l'HTA basé sur la collaboration entre les États membres, dans l'objectif d'accélérer l'accès aux nouveaux médicaments et de le rendre plus équitable, notamment en simplifiant les procédures administratives. Que dit-il ?

Le règlement crée la collaboration entre États membres (EM) pour

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

mener des évaluations cliniques communes (JCA, pour "Joint Clinical Assessment") et des avis scientifiques communs (JSC, pour "Joint Scientific Consultation"), pour élaborer des méthodes communes et pour identifier les technologies émergentes au travers d'un "horizon scanning" commun. Enfin, le règlement HTA permet de développer une coopération scientifique volontaire sur d'autres sujets HTA d'intérêt commun aux EM..

Le règlement instaure ainsi des principes, des outils, des méthodes d'évaluations communs, mais aussi une gouvernance commune. L'Union européenne se dote d'un groupe de coordination HTA et de quatre sous-groupes de travail (JCA, JSC, Horizon scanning et Méthodologie). La Commission européenne assure le secrétariat de l'ensemble de ces dispositifs. Un réseau de parties prenantes constitué d'associations de patients, de professionnels de santé et d'industriel interagit avec le groupe de coordination.

Plusieurs principes généraux sont édictés et s'appliquent aux acteurs et aux livrables du système:

- Le travail commun est mené par les agences ou organisations HTA des États membres.
- Les travaux se limitent aux aspects cliniques de l'évaluation HTA.
- Les données doivent être analysées factuellement et scientifiquement.
- Les redondances doivent être évitées.
- La mise en œuvre est progressive, en commençant par les médicaments du cancer et les ATMP, puis les médicaments orphelins et, à compter de 2030, tous les médicaments soumis à la procédure d'AMM centralisée.
- Le principe de transparence : en particulier le programme de travail

et tous les rapports d'évaluation

- Le principe d'indépendance.
- Le principe d'inclusivité avec implication des experts y compris les patients et les parties prenantes.
- Des interactions auront lieu avec l'Agence européenne du médicament.
- Les compétences nationales sont maintenues sur l'évaluation du prix et le remboursement.

Si l'on s'intéresse au processus de JCA :

- avec le nouveau règlement HTA, c'est l'analyse scientifique clinique qui sera conduite à l'échelle européenne. Le laboratoire déposera un seul dossier, sur un portail unique, au moment de sa demande d'AMM – et non plus *a posteriori*, et il y aura un rapport de JCA unique, commun à tous les EM, comme livrable de l'évaluation commune. Le reste du processus HTA, national, perdure ("appraisal", évaluation de la valeur ajoutée, débat, avis de la commission de la Transparence).
- les processus JCA et AMM seront conduits en parallèle. Ils débiteront et s'achèveront, peu ou prou, au même moment. Pendant l'ensemble du processus, les HTA interagiront avec l'EMA. Le processus JCA se décompose en plusieurs étapes.
- après le dépôt du dossier, les agences HTA définiront le périmètre de l'évaluation. Le laboratoire devra déposer un dossier conforme à ce périmètre. Les agences définissent le périmètre à partir du PICO (définition de la population, intervention, comparateurs, critères d'évaluation). L'élaboration d'un PICO sur lequel est basé le dossier est un concept nouveau pour la France, comme pour bien d'autres pays – à part l'Allemagne en pratique. Sur la base du PICO consolidé entre les États membres, le laboratoire dis-

pose de 100 jours pour déposer un dossier.

- l'évaluation JCA débute ensuite et aboutira à l'élaboration d'un rapport et de sa synthèse. Ils seront publiés par la Commission européenne environ 30 jours après la délivrance de l'AMM.

La mise en commun des consultations scientifiques (les JSC) m'apparaît comme un avantage majeur pour les industriels (cadrer son essai pivot en tenant compte des exigences des agences HTA) selon le types de JSC choisi :

- l'avis scientifique des agences HTA
- ou l'avis scientifique des agences HTA et de l'EMA.

La mise en place des JSC sera effective à compter de janvier 2025, selon la même logique progressive que les JCA (médicaments du cancer et ATMP en premier). Les textes d'application devraient être publiés dans les prochains semaines.

Autre point majeur, selon moi, c'est l'implication des experts, notamment des patients, qui devient obligatoire pour les JCA comme pour les JSC.

Enfin les guides méthodologiques communes applicables commencent à arriver : deux *guidelines* viennent d'être publiées.

D'autres textes d'application sont attendus notamment sur la gestion des conflits d'intérêt et les dispositifs médicaux.

Il faut les suivre sur le site de la Commission pour se préparer.

Pierre LEVY

Les industriels en France vont avoir besoin d'un accompagnement. Un rôle à jouer en la matière par l'Agence de l'Innovation en Santé.

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

Camille SCHURTZ

Resp. Accélération des Process
réglementaires et de l'accès
au marché, Agence Innovation
en Santé



(SUITE)

ACCÉLÉRATION DES PROCESS RÉGLEMENTAIRES ET DE L'ACCÈS AU MARCHÉ DE LA NOUVELLE AGENCE DE L'INNOVATION EN SANTÉ (AIS, FRANCE 2030)

Le plan France 2030 : un plan d'investissement d'avenir

Il prévoit 54 milliards d'euros d'investissement sur cinq ans afin de positionner la France en leader, grâce à des investissements massifs dans la recherche, le développement, l'innovation et dans l'industrialisation. Ce plan s'articule autour de grandes verticales stratégiques pour la France, comme la décarbonation ou encore les grands fonds marins.

Ce plan introduit par ailleurs une verticale Santé bénéficiant de sept milliards d'euros d'investissement, autour de six objectifs :

- Piloter et coordonner les investissements pour faire de la France la nation la plus innovante et la plus souveraine d'Europe en matière de santé.
- Consacrer un milliard d'euros au renforcement de notre capacité de recherche biomédicale.
- Investir dans les domaines de demain en santé que sont la biothérapie et la bioproduction, la santé numérique, les maladies infectieuses émergentes, les menaces NRBC et les dis-

positifs médicaux du futur.

- Faire de la France le leader en Europe sur les essais cliniques.
- Permettre une équité d'accès aux soins pour les patients et offrir aux innovations un cadre d'accès au marché qui soit accéléré et simplifié.
- Soutenir l'industrialisation des produits de santé en France et accompagner la croissance des entreprises du secteur.

Le rôle de l'Agence de l'Innovation en Santé

L'Agence de l'Innovation en Santé (AIS) a vu le jour pour coordonner ces travaux sur l'ensemble de la verticale Santé. Elle est rattachée au secrétariat général pour l'investissement, sous l'autorité du Premier ministre. L'AIS coordonne les travaux interministériels sur l'innovation en Santé entre le Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le ministère de la Santé et de la Prévention et le ministère chargé de l'Industrie.

Outre la gestion du volet financier, l'AIS organise son travail autour de 3 missions:

- **Mise en place d'un outil de prospective.** L'Agence doit caractériser les besoins à venir du système de santé et anticiper l'impact financier et organisationnel des innovations sur le système de prévention et de soins. L'AIS doit proposer un outil d'horizon scanning alimentant les

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

acteurs nationaux et européens. Elle doit collecter diverses informations et les analyser pour comprendre les transformations. L'objectif est de préparer le système de santé aux innovations les plus disruptives et de favoriser leur émergence.

- **Accompagnement des projets les plus innovants.** L'Agence accompagne directement les porteurs de projets labellisés via trois niveaux de programme : l'accès prioritaire ; le passage à l'échelle ; et l'adaptation du cadre.

Nous proposons une démarche simplifiée destinée à tous les porteurs de projets afin d'identifier les innovations à venir et répondre aux problématiques rencontrées (<https://www.demarches-simplifiees.fr/commencer/presenter-une-solution-innovante-en-sante>).

Accélération des process sur l'ensemble de la chaîne de valeur d'un produit de santé

Notre ambition est de permettre aux patients de recevoir en toute sécurité et le plus rapidement possible les traitements les plus innovants quand ils en ont besoin. La France dispose de nombreux atouts qui, dans un contexte de fortes évolutions technologiques et organisationnelles, nécessitent néanmoins des adaptations. Cela implique, comme l'a pointé le Président de la République dans son discours de 2021, d'augmenter significativement le nombre d'essais cliniques à promotion industrielle menés sur le territoire, d'accélérer notre capacité globale à mettre en place des essais cliniques tout en proposant un cadre réglementaire propice à l'arrivée rapide et sécurisée des innovations, pour le bénéfice des patients.

Nous avons engagé plusieurs grands types d'actions :

- Renforcer l'attractivité de la France en recherche clinique en structu-

rant le pilotage interministériel. Nous avons ainsi créé une instance de pilotage interministérielle en vue de partager les objectifs en termes de recherche clinique, de coordonner les différentes actions décidées et mesurer leur progression (indicateurs et tableau de bord partagés).

- Accélérer la recherche clinique, en vue d'adapter son organisation aux nouveaux enjeux de l'innovation. Nous œuvrons, en collaboration avec les différents acteurs (autorités de santé, centres régulateurs, ...), pour accélérer les processus d'autorisation et de mise en place des essais cliniques, tout en maintenant un haut niveau de sécurité pour les patients (organisation, processus d'évaluation accélérés). Par ailleurs, structurellement, nous accompagnons les centres de recherche clinique dans le développement des outils de digitalisation de la recherche, éléments indispensables pour porter la recherche clinique au plus près des patients. Il s'agit ainsi de permettre un accès toujours plus facile et sur l'ensemble du territoire aux traitements les plus prometteurs dans le cadre de la recherche clinique.
- Accélérer le développement des produits de santé au bénéfice des patients tout en maintenant de fortes garanties d'efficacité et de sécurité. En étroite collaboration avec l'infrastructure F-CRIN, nous travaillons à définir les prérequis nécessaires à une évaluation robuste des nouvelles méthodologies d'essais cliniques par les autorités de santé, afin de garantir la sécurité du patient tout en permettant le déploiement d'essais cliniques dans des domaines où la preuve d'efficacité est difficile (maladies rares ou ultra-rares, maladies d'évolution très lente, antibiorésistance...) et dans le contexte où les produits et technologies de santé sont de plus en plus personnalisés (anomalies génétiques ou moléculaires...). Pour ce faire, nous avons mis en place un groupe de travail dédié aux nouvelles méthodologies, regroupant une trentaine d'experts à la fois du

terrain (professionnels de santé, centres de recherche), des méthodologistes, des industriels du médicament et du DM mais également nos partenaires institutionnels (Ministère de la Santé et de la Prévention, HDH, ANSM, CNRIPH, CNIL...), en lien avec la HAS. Nous souhaitons suivre et/ou mettre en place des cas concrets d'usage de ces nouvelles méthodologies afin d'en démontrer la valeur.

Ces travaux sont articulés avec ceux conduits en Europe. La première phase a consisté à identifier les nouvelles méthodologies et les nouveaux usages et à réfléchir à leur acceptabilité. Notre étude et nos auditions révèlent une appropriation relativement faible de ces enjeux par les acteurs. Peu d'avis de la Commission de la Transparence de la HAS font référence à ces nouvelles méthodologies. Nous observons également un décalage dans l'évaluation entre la partie réglementaire – qui évalue un bénéfice/risque absolu – et la partie HTA – qui replace le produit de santé dans une stratégie thérapeutique.

Les axes de Travail

Sur cette base, nous avons identifié trois axes de travail.

- Le premier porte sur l'accélération du développement, en utilisant les essais *in silico*, l'intelligence artificielle et l'évaluation des thérapies digitales – souvent portée par des sociétés de petite taille.
- Le deuxième axe de travail vise à mesurer l'efficacité en vie réelle, au travers de l'émulation d'essais cibles, notamment.
- Enfin, le troisième axe a trait aux données permettant de répondre aux enjeux identifiés.

Les partenariats

Nous avons mis en place des partenariats avec la FIAC, d'une part, avec les équipes du PEPR santé numérique

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

et EIT Health et enfin avec l'institut PR[AI]RIE. L'objectif est de travailler avec les acteurs du domaine pour avancer rapidement sur des sujets nouveaux et également de travailler sur le volet scientifique pour définir les preuves permettant d'attester qu'une méthodologie est validée, mais aussi sur les conditions d'utilisation de ladite méthodologie.

Les premiers livrables sont disponibles. Ils comprennent un état des lieux des outils et des nouveaux usages et de leur acceptabilité. Le groupe de travail a participé à la rédaction du Livre blanc sur les données de santé artificielles.

Le groupe de travail a par ailleurs réfléchi aux problématiques rencontrées, notamment sur les enjeux de données. Plusieurs préconisations ont été émises sur cette base. Nous suggérons notamment d'adapter la définition de l'essai clinique et des prérequis en fonction de l'origine des données.

Un colloque sera organisé le 24 juin à Lille sur les enjeux des nouveaux usages et des outils de la recherche clinique. La FDA et l'EMA, notamment, ont confirmé leur participation.

Nous lancerons prochainement un appel à manifestation d'intérêt sur

les nouveaux usages de la recherche clinique. Nous sélectionnerons des projets cliniques portés par des promoteurs publics et privés qui permettront d'évaluer la valeur de ces outils alternatifs.

Enfin, nous menons des travaux sur l'accès au marché. Nous pilotons la mise en œuvre des recommandations de la mission sur la régulation et le financement de l'innovation. Nous travaillons directement avec le ministère de la Santé sur ce sujet. Des concertations devraient être prochainement lancées.



ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

Pierre COCHAT
Président Commission
de la Transparence



(SUITE)

DOCTRINE D'ÉVALUATION PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SUR LA ROBUSTESSE DES DONNÉES

La notion d'innovation reste difficile à définir. Un groupe de travail, piloté notamment par l'INSERM, se penche sur cette définition.

Le processus d'innovation

Le processus d'innovation dans le domaine du médicament s'accélère. Le nombre d'AMM et d'accès dérogatoires témoigne de cet accroissement. Face à cet afflux, la tentation pourrait être grande d'abaisser le niveau d'exigence. La HAS et d'autres institutions restent vigilantes. En la matière, les maladies rares ou ultra-rares sont des domaines à risque, mais aussi de très bons modèles expérimentaux.

En oncologie, une distinction doit être opérée entre les cancers à évolutivité lente et ceux à évolutivité rapide, car les déterminants diffèrent. Un sujet se pose aussi sur l'antibiorésistance et les particularités de l'enfant.

La HAS n'est pas bloquée sur une évaluation archaïque. Nous ne sommes pas une tour d'ivoire. Nous souhaitons accompagner le mieux possible l'innovation tout en conservant une distance vis-à-vis de ces nouveautés, et ce, dans l'intérêt des patients. J'insiste sur ce point : nous sommes avant tout l'avocat des patients. Notre mission ne changera pas.

Nous devons nous méfier de l'immaturation des données. Cette méfiance est corroborée par le fait que la moitié seulement des produits qui accèdent rapidement au marché en phase 1 ou 2 démontrent une efficacité en phase 3. Il arrive par exemple que des thérapies non-ciblées présentent des quantités d'effet supérieures à des thérapies ciblées, ainsi un peu à contre-courant.

La FDA a publié l'état de ses réflexions sur les AMM octroyées sur la base d'essais monobras. D'après son bilan, une molécule sur cinq obtient un nouveau de preuve suffisant permettant une amélioration en termes de survie.

Si nous n'exigeons pas des industriels qu'ils démontrent la valeur ajoutée de leur produit, nous exposons les patients. Dans nos évaluations dans le champ de l'innovation, nous ne devons pas occulter la notion de perte de chance. Si elle n'est pas toujours à démontrer, nous devons néanmoins nous efforcer d'obtenir une démonstration. Les enjeux en matière d'innovation sont simples à exprimer, mais pas forcément à réaliser.

L'enjeu est d'identifier les innovations décisives, parfois à un stade de développement (trop ?) précoce tout en maintenant le niveau d'exigence requis. La HAS a un rôle majeur à jouer pour assurer un équilibre entre un développement clinique accéléré et la maîtrise du niveau d'incertitude, au bénéfice du patient. Dans ce cadre, l'ECR en double aveugle reste le gold

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

standard international. Chaque fois qu'il est possible, il doit être utilisé.

Nous savons néanmoins que certaines situations peuvent exiger d'autres types de comparaisons. Pour ces raisons, nous acceptons des données moins robustes, sous condition. Il est essentiel de maintenir une comparaison avec la prise en charge actuelle ("standard of care"). Les PICO – dont le C signifie comparaison – auront un poids important dans les décisions européennes. Seule la comparaison permet de se prononcer sur la valeur ajoutée.

Pour autant, je suis ouvert à la comparaison indirecte. Intellectuellement, elle me paraît intéressante. Dans certaines situations d'impasse, nous sommes obligés d'utiliser des comparaisons indirectes. Nous passons, à tort, comme étant opposés à ces comparaisons. Nous attendons simplement une bonne qualité méthodologique et une justification. En l'occurrence, les appariements ne sont pas toujours bien réalisés. La notion de comparaison indirecte doit faire partie du projet et avoir été introduite très tôt dans le raisonnement et le développement.

L'utilisation de bras synthétique est possible. Néanmoins, beaucoup sont construits à partir de registres dont la qualité est critiquable. La question des registres et des bases de données est essentielle. Il est difficile d'avancer dans l'exploitation et la construction de bras synthétiques sans passer par un registre. Le registre BaMaRa – la base de données des maladies rares – fonctionne très bien, mais il a fallu environ 20 ans pour construire cette base. Grâce à un investissement en partie multi-industriel, nous disposons également d'un registre DESCAR-T (CAR-T cells) de très bonne qualité. Le registre des cancers rares de l'enfant (SACHA) est aussi très bien fait.

A ma connaissance, peu d'autres registres sont réellement qualitatifs. Les registres demandent des moyens financiers, humains et technolo-

giques encore trop peu présents dans nos fonctionnements. Nous devons envisager un financement significatif des registres et leur pérennisation. Ces développements peuvent être envisagés dans le cadre d'accords publics/privés.

Quel peut être l'apport de la HAS ?

De mon point de vue, notre premier rôle est d'identifier les faux espoirs. Notre mission est aussi de sécuriser l'innovation pour les patients. Enfin, nous ne devons pas oublier que nous engageons l'argent public.

Les accès précoces ont été un succès. J'en suis très heureux. En deux ans, nous avons reçu plus de 250 demandes d'AP. Le nombre de dossiers s'est régulièrement accru au fil des mois. L'intérêt de ce régime est illustré par la bascule dans le droit commun puisque 41 % des produits ont obtenu des ASMR 2 et 3, 37 % ont reçu une ASMR 4 et 21 % ont eu une ASMR 5. Ainsi, un progrès est officiellement reconnu dans 80 % des cas. Ces produits ont bénéficié à plus de 100 000 patients, pour une médiane de rendu 91 jours avant l'AMM. L'accès précoce est ainsi le processus accéléré le plus efficace à l'échelle européenne.

Les rencontres précoces, organisées par la HAS pour accompagner et orienter la méthodologie, sont trop peu développées, car nous n'avons pas les ressources pour ce faire. Nous sommes pourtant convaincus – tout comme les industriels – de l'intérêt de ces échanges. Les JSC seront une sorte d'équivalent de ces rencontres à l'échelle européenne, avec un bénéfice certainement accru.

Face à des données immatures, pour l'accès précoce ou dans le cadre du droit commun, nous considérons que les réévaluations des ASMR 5 sont prioritaires. Le PLFSS introduit une possibilité de prolongation de l'accès précoce

des ASMR 5. Cette perspective me semble très positive lorsque des données nouvelles complémentaires sont attendues pour répondre aux questions en suspens.

Nous contribuons également à l'optimisation des données de vie réelle. A nouveau, ces dernières reposent sur la qualité des registres et des bases de données utilisés.

Deux des priorités de la HAS me paraissent intéressantes :

- la levée du pari dans l'accès précoce
- et la qualité de vie.

L'accès précoce est un pari. De quoi avons-nous besoin pour le lever ? Il est important de pouvoir argumenter au mieux, avec le plus d'objectivité et de science possible.

La qualité de vie est essentielle. Actuellement, la démarche est purement exploratoire. Prenons l'exemple d'un cancer très grave, pour lequel un nouveau médicament apporte une survie d'un mois et demi, sans progression. Nous pouvons être preneurs d'une telle perspective. Néanmoins, sans données robustes de qualité de vie, nous ne pouvons pas valoriser la démarche. En revanche, pour un même cancer très grave, si le mois de survie est assorti d'une qualité de vie indiscutablement meilleure d'un point de vue méthodologique, nous sommes preneurs.

A titre d'exemple, actuellement, le principal critère de jugement de la migraine est le nombre de jours de migraine par mois. Or, les migraineux sont plus préoccupés par les retombées de ces migraines sur leur quotidien. Je peux me tromper, mais il me semble que le critère de jugement principal de la migraine devrait être celui de la qualité de vie.

La HAS ne doit pas paraître archaïque. Je ne souhaite pas non plus que la Haute Autorité soit comparée à l'EMA ou à la FDA, car nos missions ne sont pas les mêmes en termes d'évaluation médicale.

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

Nous ne sommes pas fermés aux "nouvelles méthodes d'évaluation", mais leur place nous paraît encore immature.

L'IA est partout ; elle est introduite dans de nombreux domaines au sein de la HAS. Une commission a étudié la place de l'intelligence artificielle dans l'évaluation des médicaments et des dispositifs. Nous avons échangé avec des spécialistes du sujet. L'IA a probablement sa place, mais il est encore trop tôt pour en faire un outil d'évaluation. De même, les études in silico auront peut-être une place mais, à ce jour, elles n'ont qu'un

rôle d'accompagnement dans l'évaluation. Plusieurs industriels ont fait le choix d'associer ces études à des essais conventionnels, ce qui est bien adapté.

Les jumeaux numériques me paraissent plus facilement accessibles, notamment dans certains modèles de maladies rares. Certains biomarqueurs n'ont pas été suffisamment bien considérés et pourraient l'être davantage, à condition que la corrélation avec la clinique soit parfaitement démontrée. Ces réflexions peuvent s'intégrer dans la construction des jumeaux numériques.

Je ne reviendrais pas sur les sujets internationaux, parfaitement évoqués par Chantal Belorgey. L'évolution de l'évaluation européenne se construit largement sur le modèle français. La FDA évolue également. La perspective de l'implication renforcée des parties prenantes – notamment des patients – me semble importante. La HAS travaille à l'optimisation du poids réel des patients. Pour moi, les patients ont deux missions essentielles aujourd'hui : être le véhicule du fardeau de la maladie et renforcer le poids de la qualité de vie dans les essais.



ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

Jean-Patrick SALES
Vice-Président CEPS
(Médicaments)



DISPOSITIONS DU CEPS FACE AUX INNOVATIONS

En France, le prix du médicament est administré. Sa détermination repose sur des critères légaux et conventionnels. Grâce à la Commission de la Transparence, la définition et le quantum d'innovation sont stabilisés lorsque nous intervenons. L'objectif est d'assurer une parfaite césure entre la détermination du prix et la détermination de la valeur. Il pourrait en être autrement ; nous pourrions regarder le montant de dépense pouvant nous procurer le maximum de gain de santé plutôt que d'apprécier le niveau d'innovation du produit – cette approche est celle adoptée par certains pays.

La Commission de la Transparence dépend d'une autorité indépendante tandis que la fixation du prix relève d'un comité interministériel représentant l'Etat. Cette indépendance entre les deux structures est importante. Nous ne devons pas chercher à faire du CEPS la chambre d'appel du regard porté par la Commission de la Transparence sur la valeur d'un produit. De même, le CEPS ne se permettra jamais de remettre en cause les choix méthodologiques de la Commission si elle décidait de prendre en compte la qualité de vie, les jumeaux numériques ou les bras de contrôle synthétique, par exemple.

L'ASMR est le livrable que nous recevons. Il est univoque. L'ASMR n'est pas seulement un nombre, mais il spécifie aussi un ancrage, un niveau

par rapport à une stratégie de référence. Il constitue notre signal de détermination de la valeur.

Reconnaissance au titre des accords-cadres

Au travers des accords-cadres, les produits innovants se voient attribuer un prix facial équivalent au plus bas prix disponible dans quatre pays de référence (la France, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni). Cet avantage date de 2003. Les industriels y restent attachés. Pourtant, la situation a changé. Devons-nous porter le même regard sur cet instrument dans une Europe à 27 avec une augmentation des contrats financiers dans beaucoup de pays qui font de cette valeur un artéfact ? La question se pose d'autant plus que l'Etat vient de supprimer l'affichage d'un prix pour les médicaments de thérapie innovante.

Le prix facial européen n'est donc peut-être plus aussi important que par le passé. Cependant, il a structuré nos relations conventionnelles pendant une vingtaine d'années et continue de le faire. En 2021, lors des négociations du dernier accord-cadre, le périmètre a été élargi à des ASMR IV, dont le niveau d'innovation est moindre. Ce n'est pas tant le degré d'innovation qui a été pris en compte que le contexte dans lequel survient une amélioration mineure (s'il s'agit d'un produit orphelin ou dominant sur le plan médico-économique, s'il répond à un besoin médical insuffisamment couvert, etc.).

(SUITE)

ACCÉLÉRATION DE L'ÉVALUATION, DE L'ACCÈS AU MARCHÉ ET DU FINANCEMENT

De fait, le nombre de produits éligibles à un prix européen est considérablement étendu. Ce changement a entraîné une forte augmentation des remises au cours des deux dernières années puisque le prix change, mais la prédisposition à payer de l'assureur reste identique. **Le recours à décorrélations entre le prix facial et le prix net pour des améliorations de faible ampleur** (ASMR IV) a pour objectif premier de faciliter la commercialisation de ces produits. A nouveau, cela conduit à des augmentations de remises et à l'existence d'un prix qui a de moins en moins de réalité, en France comme chez nos voisins européens.

L'accord-cadre de 2021 instaure une stabilité pendant cinq ans des conditions du prix facial et du prix net pour les produits réellement innovants (ASMR I à III). Les entreprises qui répondent à ces critères bénéficient ainsi d'une certaine garantie des revenus.

Accélération de l'accès au marché

Je ne reviens pas sur les différents régimes d'accès précoce au marché. Je me concentrerai sur l'accès direct, qui concerne la démarche de tarification du CEPS. Il vise à accorder un accès dérogatoire d'un an aux ASMR I à IV – mais, plus spécifiquement, aux ASMR IV, qui ne sont pas couverts par d'autres AP. La négociation de prix doit s'opérer dans cet intervalle. Si elle n'est pas conclusive, le CEPS fixe unilatéralement le prix. Il s'agit d'un pari, tant pour l'entreprise qui entre dans la filière que pour le CEPS, la décision unilatérale entraînant souvent le retrait du produit du marché.

Nous avons travaillé conventionnellement ce point. A date, nous n'avons trouvé d'accord avec le Leem pour matérialiser la démarche à suivre.

Pour rappel, cette mesure expérimentale a été créée par le PLFSS pour deux années. Plusieurs candidats sont entrés dans la filière. En parallèle, nous négocions "un plan de travail" avec le Leem.

Trois points ne font pas débat :

- Tout d'abord, il est clair qu'une **réunion précoce doit être organisée**. L'industriel doit avoir un contact avec le CEPS avant de s'engager dans une filière d'accès direct. Nous n'avons pas pu organiser cette réunion précoce pour les trois produits lancés.
- **Il convient également de rythmer la négociation**. Actuellement, nos échanges avec les entreprises sont espacés entre quinze jours et quatre mois, pour un calendrier de négociation théorique de 90 jours. Pour la première fois, un bornage strict est imposé, se soldant par une décision unilatérale. Nous sommes en train de déterminer avec l'organisme représentatif le rythme de négociation – que nous estimons à quinze jours entre deux propositions.
- Enfin, **il est important d'expliquer la procédure de sortie**. La décision unilatérale n'est pas un schéma simple. Elle sort du registre conventionnel pour entrer dans une décision administrative génère ses propres contradictoires et voies de recours. L'audition finale peut entraîner une modification des positions, notamment du CEPS. Si le Comité change sa décision, celle-ci ouvre un nouveau contradictoire. Les délais légaux de ces procédures sont à retrancher des douze mois de la procédure de négociation puisque la prise en charge prend fin en l'absence de publication.

En effet, la loi définit une durée de prise en charge : La prise en charge s'arrête, quoi qu'il arrive, douze mois après l'inscription au Journal officiel.

Pour poursuivre la prise en charge – et donc, le traitement –, une prise en charge de droit commun est impérative. La procédure de sortie est difficile à établir. Elle est aussi consommatrice de temps. Pour garantir à une entreprise son droit à un contradictoire dans une procédure de sortie, celle-ci doit être déclenchée à la fin du dixième mois. Le temps de la négociation s'en trouve raccourci.

Un point fait débat : l'introduction d'une procédure arbitrale telle que prévue dans l'accord-cadre 2021-2024. Cette procédure permettrait au Président du CEPS de se saisir d'une offre dès lors que les avancées ne seraient pas satisfaisantes. L'objectif est d'intervenir pour essayer de finaliser la négociation dans les délais.

Les autres dispositifs d'accélération reposent sur les fast-track, c'est-à-dire des engagements à négocier et publier très rapidement. Déjà utilisés pour les ASMR V, l'accord-cadre les étend aux ASMR de niveau supérieur si leur évaluation médico-économique indique leur dominance (ASMR III) ou leur dominance à un impact budgétaire négatif (ASMR IV). Depuis la signature de l'accord en mars 2021, nous n'avons reçu aucune demande d'entrer dans une telle séquence. Le secteur attendait sans doute les textes d'application d'accès direct, ce qui a pu vampiriser les désirs de fast-track.

L'accord-cadre instaure qu'un industriel dispose de quinze jours pour mettre à jour sa MIE à partir de la remise de l'avis de la HAS. Une fois la MIE reçue, la première proposition du Comité survient au cours du premier mois. Nous avons échangé avec le Leem sur la possibilité de rythmer davantage la négociation, mais nous n'avons pas trouvé d'accord. J'évoque régulièrement ce point, car nous sommes souvent critiqués pour nos délais.

QUESTIONS / RÉPONSES

Pierre LEVY

Le nouveau règlement européen génère une charge de travail importante pour les industriels, qui disposeront de 100 jours à compter du PICO pour soumettre leur dossier puis de deux ans à compter de l'AMM pour remettre leur dossier dans les pays qui en feraient la demande. Existe-t-il un moyen d'échapper à l'AMM centralisée pour s'épargner les JCA ? Les industriels peuvent-ils privilégier une AMM par pays, pour choisir les lieux de demandes ? La charge de travail liée à la réglementation européenne ne risque-t-elle pas de déprioriser des dossiers d'accès précoce en France, les laboratoires pouvant privilégier les dossiers européens ?

Marine DEVULDER

Pour certains médicaments, l'AMM doit nécessairement être centralisée. Tel est le cas, par exemple, des médicaments de thérapie innovante. Au regard des contraintes posées par le nouveau « Paquet Pharma », on peut imaginer que les industriels renoncent, dans certaines situations, au marché européen. Toutefois, le « Paquet pharma » prévoit d'alléger les obligations pour les médicaments s'adressant à des patients peu représentés sur le territoire de l'Union européenne. Ces médicaments pourraient ne pas avoir à soumettre dans tous les États membres de l'UE.

Chantal BÉLORGEY

Les médicaments de thérapie innovante, les médicaments du cancer et toutes les nouvelles substances actives sont obligés de passer par une AMM centralisée.

Devons redouter les JCA ? Nous devons être objectifs et optimistes dans notre approche de ces évolutions. Des pilotes ont été organisés par les agences HTA notamment dans le cadre des projets EUnetHTA et certains laboratoires y ont participé. Les laboratoires qui déposeront une AMM l'année prochaine doivent dès à présent penser au JCA et s'organiser en interne en conséquence. Les équipes pré-AMM et les équipes HTA doivent penser à travailler ensemble dans les entreprises dans le cadre d'un projet commun. Je ne peux qu'inviter les industriels concernés à anticiper ces démarches.

Pierre LEVY

Un industriel qui demande un AP en France et un JCA peut-il faire l'objet de deux avis ?

Chantal BÉLORGEY

AAP et JCA (c'est à dire évaluation du droit commun) sont 2 procédures différentes.

Il doit être possible de demander un AP le temps du JCA, tout comme des accès précoces sont accordés aujourd'hui pendant l'évaluation de l'AMM ou de la Commission de la Transparence. Pour être pragmatique, on peut imaginer qu'un même dossier soit remis.

Les entreprises doivent se préparer aux JCA et s'organiser en interne.

Pierre COCHAT

Je suis d'accord. Cette piste a été évoquée. La question qui se pose est celle des éventuelles divergences d'avis entre l'accès précoce français (qui sera maintenu tel quel) et l'évaluation européenne. Nous n'accepterons pas le même degré de maturité et d'attentes. Actuellement, le niveau d'attente en termes de certitudes et de quantité d'effets n'est pas les mêmes dans l'AP, qui a été créé dans une logique de « pari », ce qui n'est pas le cas des JCA.

Chantal BÉLORGEY

Je rappelle que les JCA n'étudient pas la valeur ajoutée du médicament : il s'agit d'une analyse factuelle des données scientifiques. Cette analyse peut être utile pour les débats sur l'accès précoce comme sur le droit commun.

Camille SCHURTZ

L'évaluation de l'AP par l'ANSM ne préjuge pas des évaluations réalisées par les autres structures. Les enjeux sont similaires. Nous tendons de plus en plus vers une évaluation européenne coordonnée. Les États membres ont l'habitude de travailler ensemble à tous les niveaux de la chaîne. Il s'agit seulement ici d'un nouveau maillon.

De la salle

L'évaluation de l'AMM centralisée suppose des allers et retours. Le dossier présenté à la Commission de la Transparence s'est beaucoup appuyé sur cette évaluation et, notamment, sur l'EPAR. Comment nous organiserons-nous dans le nouveau contexte ? Pourquoi se priver ainsi de l'EPAR, élément essentiel dans la préparation des dossiers de transparence ?

Chantal BÉLORGEY

Nous ne nous privons pas de l'EPAR, qui existera toujours. Au niveau européen, des échanges entre HTA et AMM sont prévus pour le PICO, notamment, mais aussi tout au long de l'évaluation de l'AMM. Des discussions avec l'industriel peuvent s'organiser à sa demande. Les revendications des industriels en la matière étaient fortes.

De la salle

Madame Bélorgey, vous indiquez que le HTA simplifie les démarches en réduisant le nombre de dossiers à remettre. Pourtant, un dossier par pays reste nécessaire pour présenter la valeur ajoutée.

Chantal BÉLORGEY

Seulement si les agences demandent un dossier différent ce qu'elles ne peuvent faire que dans des circonstances très limitées – les données d'accès précoce, par exemple. Sinon, dans une logique d'efficacité, j'imagine que les agences pourront s'appuyer sur le dossier initial.

De la salle

Tous les marchés des États membres ne sont pas identiques. Comment gérer la complexité liée à cette diversité des comparateurs et des PICO ?

Chantal BÉLORGEY

En pratique, comment cela va se passer ? Un binôme d'agences de deux États membres est désigné comme assesseur et co- assesseur qui formalise un PICO, l'envoie aux autres États membres en vue d'échanges dans leurs propres instances ; chaque EM commentera le PICO initial et il y aura consolidation par le binôme. Les comparateurs pourraient être différents. Pour autant, les États membres ont clairement la volonté de ne pas multiplier les PICO. Mais nous ne pouvons pas exclure que plusieurs PICO soient demandés pour les premiers produits, vous avez

raison. C'est pourquoi il est important pour les firmes de s'inscrire en avance de phase. Les industriels apprendront en marchant. Tous les documents seront rendus publics. Vous pourrez donc vous inspirer des rapports de JCA déjà publiés. Les JSC et les rencontres précoces nationales prennent tout leur intérêt.

Capucine SERAIN

Je représente la HAS au sein du sous-groupe JCA. Le sujet des comparateurs est réel. Nous nous entraînons à la construction des PICO, pour les médicaments comme pour les DM. Le PICO est interprété de manière un peu différente d'un pays à l'autre.

En principe, le laboratoire devrait déposer auprès de la HAS un dossier mentionnant ses revendications et les données qui n'auraient pas pu être déposées en Europe – particulièrement les données spécifiquement françaises.

De la salle

Madame Bélorgey soulignait que seule l'Allemagne disposait d'une expérience en matière de PICO. Je crois savoir que les laboratoires ont aujourd'hui une réunion avec leur agence HTA pour bien comprendre le périmètre de l'évaluation et les attendus. Un travail préparatoire de ce type est-il envisagé en France pour que nous puissions appréhender les attentes de la HAS et nous assurer que la Haute Autorité disposera, dans le dossier européen, de toutes les données utiles ?

Chantal BÉLORGEY

Je ne répondrai pas à la place de la HAS. Il n'est pas interdit que les agences nationales organisent de telles rencontres. Ce dispositif suppose toutefois des ressources.

Pierre COCHAT

Nous apporterons de l'information. L'enjeu est effectivement celui des ressources humaines disponibles.

Une enquête a été menée auprès des industriels sur leur position vis-à-vis des rencontres précoces. Le dispositif est très bien perçu. Son intérêt n'est pas remis en cause. Pourtant, nous ne pouvons organiser d'une dizaine de rencontres précoces par an, ce qui est très insuffisant. Nous devrions a minima doubler ces volumes, mais nous ne sommes pas en mesure de le faire.

De la salle

Monsieur Cochat, vous souligniez la mauvaise qualité de beaucoup de registres. Exception faite de DESCAR-T, aucun

n'est exhaustif de l'ensemble de la population. Comment remédier à cette problématique ?

Que faites-vous des données recueillies dans le cadre d'un AP2 ?

Actuellement, ces dernières ne sont pas réellement prises en compte dans les évaluations ?

Pierre COCHAT

Je partage votre analyse sur l'importance de l'exhaustivité. La prise en charge d'une pathologie, dans un cadre d'utilisation du médicament, impose l'appui de registres. Je ne vois pas comment s'en sortir autrement. Si les données ne sont que partiellement exhaustives, le registre perd tout son intérêt. J'ai cité un nombre limité de registres a priori exhaustifs. Nous avons absolument besoin d'un registre exhaustif sur le cancer.

Les données attendues des PUT pour les AP2 ne sont pas au rendez-vous, par manque d'exhaustivité et d'informations fournies. Délibérément, des informations plus riches sont attendues pour les AP1, car les enjeux sont plus forts. Nous sommes au rendez-vous pour les AP1. Les retours sur les AP2 ne sont pas satisfaisants. Le système n'est pas suffisamment performant. Nous travaillons sur ce point. Ces carences ont plusieurs explications. Une convention avait été établie entre le Leem et la DGOS pour permettre un financement via les industriels. Au-delà de l'objectif initial, nous ne parvenons pas à impliquer tous les personnels qui devraient l'être. Nous ne pouvons pas nous permettre de poursuivre l'accès précoce sans données de vie réelle – même en AP2. Actuellement, la situation n'est pas vraiment satisfaisante.

Jean-François BERGMANN

Pourquoi un anticorps monoclonal empêchant l'infection VRS recommandé par tous pour tous les enfants a-t-il reçu un SMR modéré ? Pourquoi un médicament qui fait perdre 20 kilos et améliore la qualité de vie est-il jugé avec une ASMR V, au motif que le poids n'est pas un critère clinique alors que la créatinine le serait ? Pourquoi un vaccin contre la grippe fortement dosé, disponible depuis deux ans et recommandé par toutes les sociétés savantes pour les sujets âgés ne sera-t-il brutalement plus disponible l'année prochaine ? Pourquoi le prix annuel d'un médicament contre un cancer rare de l'enfant avec un SMR modéré a-t-il été fixé à 300 000 euros ?

Pierre COCHAT

Dans la quasi-totalité des cas que vous mentionnez, les SMR s'expliquent par des éléments méthodologiques. La robustesse des données ne suffit pas toujours pour accorder une ASMR supérieure. Dans ces cas, nous

assortissons généralement notre avis d'une réévaluation. Pour l'un des produits que vous évoquez, les données de Santé publique France sont parues après l'avis de la HAS. Les données en vie réelle semblent démontrer que ledit produit est efficace. Nous le réévaluerons le moment venu. L'évaluation est réalisée à un instant T, à partir des éléments à disposition. Même si nous subodorons un renforcement des effets, nous sommes tenus de nous en tenir aux données disponibles, sous peine de contrevenir à tous nos principes d'évaluation.

Jean-Patrick SALES

Le SMR n'influe pas sur le prix, mais sur le remboursement. En ville, il aboutit au niveau de participation de l'assuré. A l'hôpital, il donne la possibilité d'être éligible sur la liste en sus. Des prix peuvent ainsi être très élevés pour des SMR peu satisfaisants ou des prix très bas pour des SMR importants. Les deux indicateurs sont compléments décorrés.

Pierre LEVY

J'ai noté l'acronyme "NCAPR", ce groupe des comités de prix évoqué par Chantal Bélorgey qui a pour rôle d'échanger sur les prix et les remboursements. Monsieur Sales, pouvez-vous nous en dire plus sur ce comité ?

Jean-Patrick SALES

Nous échangeons sur les problèmes et les modalités de tarification, et non sur les valeurs. La réglementation française est abondante. Chaque année nous présentons des sujets tels que l'accès direct, l'accès précoce, la tarification ou les thérapies géniques.

Pierre LEVY

Une question nous est posée à distance : "Dans le cadre du plan France 2030, quels mécanismes seront mis en place pour accélérer l'accès au marché et soutenir les laboratoires français produisant en France afin d'éviter les ruptures de stock des alternatives thérapeutiques ?".

Chantal BÉLORGEY

Au niveau européen, il y a un projet autour de la lutte contre les pénuries des médicaments critiques. La Critical Medicines Alliance est une nouvelle structure lancée il y a environ un mois. Une liste des médicaments critiques sera très prochainement publiée à l'échelle européenne.

Camille SCHURTZ

Plusieurs actions du plan “France 2030” portent sur la réindustrialisation et l’accompagnement des entreprises souhaitant ouvrir des usines ou des centres en France. L’accompagnement porte sur les aspects réglementaires et financiers. Les mesures sont pilotées par la DGE.

Pierre LEVY

Le CEPS dispose également d’outils pour favoriser l’implantation industrielle en France.

Jean-Patrick SALES

Absolument. Les crédits CSIS sont des avoirs sur remise accordés aux entreprises qui investissent en France. Nous distribuons environ 50 millions d’euros dans les années 2010, contre 300 millions d’euros sont projetés en 2024.

Il existe deux modalités d’octroi. Tout d’abord, les entreprises peuvent déposer en octobre un dossier d’investissement pour l’année N -1. Nous leur notifions en janvier le quantum d’avoirs sur remise dont elles disposent. Par ailleurs, il existe des avoirs distincts dits “*ex-ante*” accordés aux entreprises souhaitant valoriser un projet d’investissement auprès de leur groupe. La DGE peut garantir l’octroi anticipé d’un certain quantum de crédit CSIS. Ce guichet vise à convaincre une entreprise qui hésiterait entre plusieurs pays européens de s’implanter en France.

Une disposition supplémentaire a été introduite dans la loi de Finances prévoyant la possibilité de prendre en compte la sécurité d’approvisionnement dans la construction du

prix. Sur cette base, nous avons élaboré une doctrine sur la prise en compte dans le prix de la localisation des étapes de production. Cette disposition est réservée aux produits pour lesquels nous pressentons des risques en matière de sécurité de l’approvisionnement. Elle aboutit à un “bonus” sur le prix lors de l’inscription.

Marine DEVULDER

L’article 65 de la LFSS pour 2022 a introduit un critère industriel, qui offre la possibilité au CEPS de prendre en compte ce critère dans la fixation du prix de vente des médicaments. Nous pouvons nous demander si ce critère pourrait permettre de valoriser les investissements *ex ante* à même de garantir la sécurité d’approvisionnement du marché français ?

Jean-Patrick SALES

Le dispositif s’appuie sur l’acquis. Pour l’instant, nous n’avons pas de solution pour les industriels qui promettent de relocaliser la production si le prix fixé est attractif. La loi, au sens strict, ne permet pas d’anticiper une sécurité d’approvisionnement future. Le texte est étroit, mais il existe. L’industriel peut revenir une fois sa chaîne de valeur modifiée.

Pierre LEVY

Je remercie l’ensemble des intervenants pour la richesse de leurs présentations. La session a été extrêmement intéressante.