



Perspectives européennes et accès au marché en France

L'ÉVALUATION DYNAMIQUE ET LA NOTION
DE « PARI »

S O M M A I R E

ENJEUX DE LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE SUR L'ACCÈS À L'INNOVATION

Marine DEVULDER

03

CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION :

QUELLES ÉVOLUTIONS ?

Jörg RUOF

François GUEYFFIER

Arnaud PANES

06

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Chantal BELORGEY

Anke van ENGEN

Charlotte ROFFIAEN

Jörg RUOF

Pierre COCHAT

14

ACCÉLÉRATION DE L'ACCÈS : VERS DES ÉVALUATIONS DYNAMIQUES (LIVING HTA)

Pierre COCHAT

Patrice VERPILLAT

25



ACHATS DES PRODUITS DE SANTÉ À L'HÔPITAL PUBLIC :
développement durable, achat par innovation,
RSE appliquée à la logistique



PERSPECTIVES EUROPEENNES ET ACCES AU MARCHÉ EN FRANCE

L'évaluation dynamique et la notion de « pari »

LUNDI 23 JUIN 2025

8h-15h

PROGRAMME

SALONS DE L'AEROCUB

6 rue Galilée, Paris 16

INTERVENANTS :

Pierre Cochat

Président Commission de la Transparence,
Membre du Collège - HAS

François Gueyffier

Pr émérite Pharmacologie Clinique
Biométrie & Biologie Evolutive
CNRS & Univ. Claude Bernard – Lyon 1

Arnaud Panes

Senior pharmacoepidemiologist
Filière intelligence artificielle et Cancers

Charlotte Roffiaen

Responsable Plaidoyer Association ELLyE

Jörg Ruof

Prof. Dr. MBA, MPH
European Access Academy

Anke van Engen

Global Category Leader HE, HTA and Value &
access, IQVIA

Patrice Verpillat

Head of Real World Evidence (TDA-RWE)
Data Analytics and Methods Task Force (TDA)
EMA (European Medicines Agency)

Marine Devulder

Avocat Associé, GD-Avocats

MODERATEURS :

Chantal Bélorgey

Experte en HTA, CBCS

Jean-François Bergmann

Pr émérite Université de Paris Cité

Pierre Levy

Economiste, Université Paris-Dauphine

Bruno De Paz

Président de l'API

Version du 28 mai 2025

8h - Accueil et présentation

8h30 - Introduction

8h45 – Enjeux de la réglementation européenne sur l'accès à l'innovation

- Evolution de la réglementation européenne sur l'accès et le remboursement des produits de santé innovants (paquet pharmaceutique, Critical Medicines Act, achats groupés...)

- Impact sur les dispositifs dérogatoires d'accès national

9h05 - Critères et méthodologies d'évaluation : quelles évolutions ?

- Place des guides méthodologiques européens

- Réflexions sur les guides méthodologiques européens : critères secondaires, maturité des données cliniques, analyses en sous-groupe, post-hoc, qualité de vie, comparaisons indirectes

- Intérêt de nouvelles approches méthodologiques de recherche clinique

10h10 - HTA : Anticipation des exigences européennes dès le début du développement des médicaments

- Rappel des orientations stratégiques du règlement européen HTA

Place des évaluations scientifiques dans le développement des médicaments et exigences EU-HTA

- Place centrale des PICO dans le développement des médicaments

10h40 - Pause

- Défis pour les patients et pour l'industrie dans le cadre du règlement européen HTA

- Comment la Commission de la transparence va-t-elle utiliser les JCA et JSC ?

Mise en perspective de l'HTA européenne et impact sur l'évaluation nationale

12h15 - Accélération de l'accès : vers des évaluations dynamiques (living HTA)

- Comment la Commission de la transparence gère le pari et l'accès dérogatoire ?

- Vers une génération des données cliniques dans le cycle de vie de l'innovation

13h - Echanges avec la salle et conclusion

13h15-15h - Déjeuner discussion

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

ENJEUX DE LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE SUR L'ACCÈS À L'INNOVATION

Marine DEVULDER
Avocat associé ; GD Avocats



ARTICULATION DES DIFFÉRENTES PROPOSITIONS DE RÉGLEMENTATIONS EUROPÉENNES

Marine Devulder souligne que plusieurs propositions de textes européens partagent des objectifs communs : accélérer, sécuriser et harmoniser l'accès au marché des médicaments.

À cet égard, il convient de mentionner trois nouveaux dispositifs :

- Le règlement HTA ("*Health Technology Assessment Regulation*" ou "Règlement sur l'évaluation des technologies de santé"), applicable depuis janvier 2025 pour les médicaments composés d'une nouvelle

substance active en oncologie et les médicaments de thérapie innovante ("MTI"), instaure notamment une évaluation clinique commune ("*joint clinical assessment*" ou "JCA") à l'échelle européenne. Son application s'étendra aux médicaments orphelins en 2028, puis à tous les médicaments disposant d'une AMM centralisée en 2030.

- Le "Paquet Pharma", au stade de trilogue¹, vise une refonte complète du cadre pharmaceutique européen. Il se compose d'un projet de directive² et d'un projet de règlement³, ayant notamment pour objectifs la prévention des pénuries et la sécurisation de l'accès aux médicaments en Europe. Les discussions européennes devraient se poursuivre jusqu'à fin 2025.
- Le règlement "*Critical Medicines Act*" ("CMA"), proposé par la Commission européenne en mars 2025, ambitionne de sécuriser l'approvisionnement en médicaments critiques, notamment *via* des "projets stratégiques" encourageant la production européenne et des achats publics conjoints.

L'ensemble des procédures européennes s'articule avec les procédures nationales, notamment la tarification et la prise en charge, qui relèvent des États membres.

ÉVOLUTIONS SUR L'ACCÈS ET LE REMBOURSEMENT DES PRODUITS DE SANTÉ INNOVANTS

Création d'une obligation à déposer une demande de remboursement et de prix (proposition du Parlement et du Conseil dans le "Paquet Pharma")

Le "Paquet Pharma" introduit la possibilité, pour les États membres, d'imposer aux laboratoires la soumission d'un dossier de remboursement et de fixation de prix dans un délai d'un an après l'obtention de l'AMM. Cette faculté, laissée à l'initiative nationale, vise à assurer un accès effectif aux médicaments.

Deux obligations pèseraient ainsi sur les industriels : le dépôt d'une demande et la négociation tarifaire de bonne foi. Le Parlement propose que (i) pour certains médicaments, MTI et médicaments orphelins, cette obligation se limite aux États membres dans lesquels une population cible est identifiée et (ii) pour d'autres médicaments, déterminés selon des critères restant à définir, ils en soient exemptés.

Des incertitudes perdurent sur les conséquences en cas d'échec des

1. Il s'agit de la phase de négociation interinstitutionnelle qui réunit les représentants du Parlement européen, du Conseil de l'Union européenne et de la Commission européenne, dont l'objectif est de s'accorder sur un texte commun.

2. Cette dernière vise à remplacer la directive 2001/83/EC, la directive 2009/35/EC, le règlement sur les médicaments pédiatriques 1901/2006.

3. Ce dernier vise à remplacer le règlement 726/2004, le règlement sur les médicaments orphelins 141/2000, le règlement sur les médicaments pédiatriques 1901/2006.

ENJEUX DE LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE SUR L'ACCÈS À L'INNOVATION

négociations : par exemple, un retrait de dossier pourrait-il être qualifié de mauvaise foi et entraîner des sanctions ? En effet, le Parlement propose des sanctions financières dissuasives définies par chaque État membre tandis que le Conseil évoque des mesures à définir collectivement avec les États membres.

Réduction des durées de protection et impact sur le prix (modifications proposées par la Commission, le Parlement et le Conseil dans le "Paquet Pharma")

Les durées de protection réglementaire évolueraient sensiblement. Le régime actuel "8+2+1" (8 ans de protection des données, 2 ans de protection commerciale, 1 an supplémentaire de protection commerciale sous conditions) serait remplacé par une durée de base réduite, avec des possibilités de prolongation conditionnées au respect de critères tels qu'un approvisionnement du marché en quantité suffisante ou la réponse à un besoin médical non satisfait. À l'inverse, le Conseil propose que l'absence d'approvisionnement du marché en quantité suffisante quatre ans après l'AMM pourrait conduire à la fin anticipée de la protection. Ces ajustements faciliteraient l'entrée plus rapide des médicaments génériques et biosimilaires, ce qui accélérerait les décotes tarifaires.

Les médicaments orphelins, aujourd'hui protégés par une exclusivité commerciale de 10 ans, par indication, feraient également l'objet d'une réforme : le nouveau régime (tel quel proposé par la Commission et le Parlement) prévoirait, de manière

générale⁴, une exclusivité globale de 9 ans à compter de la première AMM, assortie de prolongations possibles (notamment +1 an par nouvelle indication orpheline obtenue deux ans avant la fin de la période d'exclusivité commerciale, dans une limite de deux prolongations). En outre, un médicament similaire pourrait soumettre son dossier d'AMM, et l'obtenir, lorsque la durée de protection restante est inférieure à deux ans, ce qui permettrait une générication dès l'expiration du droit exclusif.

Impact du "Paquet Pharma" et du CMA sur les critères de fixation du prix

Parmi les sept critères légaux de fixation du prix, trois pourraient subir une évolution :

- L'ASMR ("amélioration du service médical rendu"), qui mesure la valeur ajoutée thérapeutique d'un médicament (notamment au regard du besoin médical, de la quantité d'effet supplémentaire, et de la pertinence clinique du médicament), pourrait être influencée par les nouvelles qualifications européennes prévues par le "Paquet Pharma" : médicaments répondant à un besoin médical non satisfait, médicaments éligibles à la procédure PRIME (i.e. médicaments susceptibles d'apporter des avancées thérapeutiques exceptionnelles ou de présenter un intérêt majeur de santé publique), ou, ceux éligibles aux "bacs à sable réglementaires" (i.e. médicaments innovants). Ces statuts pourraient logiquement avoir un impact en France sur l'accès précoce ou la reconnaissance de l'innovation, offrant ainsi de nouveaux leviers pour les industriels.

- Le critère industriel⁵, fondé sur la sécurité d'approvisionnement, pourrait être impacté par les "projets stratégiques" du CMA, qui visent à renforcer la production de médicaments critiques, et leurs composants clés, en Europe, en échange d'avantages réglementaires et financiers. La doctrine française du CEPS, limitant aujourd'hui l'éligibilité au critère industriel à certains médicaments (ASMR 1 à 3, médicaments indispensables ou appartenant à un domaine thérapeutique vulnérable, notamment du fait de pénuries récentes), pourrait ainsi évoluer pour s'aligner sur les priorités européennes.
- Le CMA prévoit des mesures encourageant les marchés publics conjoints, portés par plusieurs États membres ou par la Commission européenne. Or, depuis la LFSS 2025, la passation de tels marchés publics conjoints peut entraîner la suspension de la procédure de remboursement ou de tarification pour le médicament concerné et ses concurrents, jusqu'à l'épuisement des stocks et dans la limite de deux ans. Par ailleurs, le prix issu de ces achats publics conjoints constitue désormais un critère légal que le CEPS doit prendre en compte pour la fixation des prix⁶.

IMPACT SUR LES DISPOSITIFS DÉROGATOIRES D'ACCÈS NATIONAL

Le raccourcissement envisagé par la Commission et le Parlement des délais d'AMM (de 210 à 180 jours), la clarification des critères de certaines AMM dérogatoires existantes (AMM

4. La Commission et le Parlement prévoient également (i) des périodes plus longues pour les médicaments orphelins répondant à un besoin médical non satisfait important, et (ii) des périodes plus courtes si le médicament orphelin est autorisé sur des données bibliographiques.

5. Il s'agit d'un critère légal introduit par la loi de financement de la sécurité sociale ("LFSS") pour 2022 et renforcé par la LFSS pour 2025, qui permet, selon la doctrine du CEPS, d'octroyer un "bonus" sur le prix net.

6. Mesures introduites par l'article 75 de la LFSS pour 2025.

ENJEUX DE LA RÉGLEMENTATION EUROPÉENNE SUR L'ACCÈS À L'INNOVATION

pour "circonstances exceptionnelles" et AMM conditionnelles), ainsi que la création de nouvelles autorisations dérogatoires (dont l'autorisation temporaire de mise sur le marché d'urgence) visent à accélérer l'accès réglementaire des médicaments au marché, mais risquent de rendre inopérants certains mécanismes nationaux.

En particulier, l'accès précoce pré-AMM ("AP1") et l'accès compassionnel, réservés aux médicaments sans AMM, deviendraient inaccessibles. Seul l'AP2 resterait applicable. Or, cet accès est octroyé selon des conditions plus strictes, notamment concernant la démonstration d'une présomption d'innovation reposant sur un plan de développement solide et des données cliniques étayées. L'acceptabilité des données immatures, possible en AP1, ne s'appliquerait plus en AP2.

Avancer la date d'AMM pourrait ainsi restreindre l'accès précoce.

Toutefois, la Commission de la transparence pourrait également adapter sa doctrine pour tenir compte des nouvelles qualifications européennes. Aujourd'hui, les statuts de médicaments PRIME et orphelins sont déjà reconnus comme présumés innovants pour l'accès précoce.

Demain, cette logique pourrait potentiellement s'étendre aux nouveaux médicaments éligibles à la procédure PRIME et également à d'autres catégories :

- médicaments innovants couverts par les "bacs à sable règlementaires",
- produits bénéficiant de procédures d'évaluation et d'autorisation dérogatoires européennes.

Ces éléments offriraient aux industriels de nouveaux leviers pour défendre l'accès au marché et au remboursement en France.

Pierre Levy salue cette mise en perspective, qui illustre que les nouveaux textes européens (règlement HTA, "Paquet Pharma", CMA) s'inscrivent dans un projet européen plus large, avec des liens étroits, notamment sur les questions de prix.

Chantal Belorgey souligne l'importance de suivre de près l'évolution des textes du "Paquet Pharma", encore en discussion dans le cadre du trilogie. De nombreux points restent à clarifier, mais des effets concrets seront attendus dans les six prochains mois.



CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

Jörg RUOF

Prof. Dr. MBA, MPH ;
European Access Academy



PLACE DES GUIDES MÉTHODOLOGIQUES EUROPÉENS

Jörg Ruof addressed the regulatory framework established by the HTA regulation, emphasizing the methodological guidance encompassed within. He outlined the three hierarchical levels of the legal framework, including i) the European HTA Regulation (issued by the European Parliament and the Council), ii) the Implementing Acts (issued by the European Commission), and iii) the Methodological Guidance documents (issued by the Coordination Group). Those methodological guidance documents, will shape Europe's future approach to evidence based medicine. As such, this framework must be understood, embraced, and, where appropriate, critically reflected.

Implementation of the HTA Regulatory Framework

Regarding the first level, the EU HTA regulation has passed the European

Parliament in December 2021, came into force in January 2022, and contains 58 recitals and 38 articles.

Jörg Ruof recommended a thorough reading of the regulation, highlighting its supportive and constructive language and emphasizing that the evolving HTA system should be held accountable to the high standards expressed in the wording of the regulation.

The first recital focuses on balancing economic growth and innovation with achieving a high level of health protection across the EU. The second recital emphasises HTA as a scientific, evidence based process for evaluating the relative effectiveness of new medicines. Recital three highlights that HTA is intended to facilitate innovations that benefit both patients and society.

The EU HTA regulation is structured in various phases. The preparatory phase started in early 2022 and was finalized in January 2025. First assessments in new oncology medicines and advanced therapy medicinal products (ATMPs) have commenced since January 2025. From 2028 on Orphan Medicines will be within scope and from January 2030 on the implementation phase will be completed and EU HTA assessment will reach full scope. From then on, the framework will be fully operational, focusing on both medicinal products and medical devices / in vitro diagnostics (IVD), and including Joint Clinical Assessments (JCAs) as well as Joint Scientific Consultations (JSCs). These areas can be considered as a cross table, a four

part matrix: JCA, JSC, medical devices /IVD, and medicinal products.

Currently, discussions primarily concern one field of the cross table, the JCA for medicinal products. The other three areas remain largely underdeveloped: medical devices/IVD are approximately one year behind, and the JSC process is still in its infancy. This lack of development poses challenges for companies entering the new system, as they have little opportunity to receive early guidance or advice, making this transition period particularly difficult.

Regulatory Actions and Methodological Guidance Development

Concerning the second level the European Commission has issued six implementing acts. Four of these pertain to JSCs and JCAs for medicinal products and medical devices/IVDs. The draft version of the JCA Implementing Act for Medical Devices is currently subject to public consultation. The remaining two implementing acts focus i) on collaboration with the EMA, particularly on maintaining confidentiality while facilitating information exchange across European institutions and ii) on management of Conflict of Interest (CoI). Content and language of the CoI Implementing Act was influenced e.g., by the respective sensitive French concerns. **Jörg Ruof** stressed the need for full transparency. However, it was warned that current efforts appear to

CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

overemphasise transparency at the expense of expertise: a particularly problematic balance in the evaluation of innovative medicines, where inexperience could prove a significant disadvantage when conducting a scientific assessment.

Regarding the third level, the methodological guidance, **Jörg Ruof** noted the active role of the coordination group, which is responsible for developing, supplementing, and publishing methodological documents. Current guidances include e.g., methodological guidance on evidence synthesis, direct and indirect comparisons, practical guidance on evidence synthesis, guidance on multiplicity, subgroup and sensitivity analysis. Scoping guidance, etc... Some documents are classified as guidelines and others as guidance. While **Jörg Ruof** expressed general support for these materials, the development process was criticised as lacking in transparency and external input. Unlike typical guideline development, which is open and consultative, these documents were created internally by the coordination group absent any integration of external perspectives.

The open letter by the European Access Academy, EAA, to DG Santé and the Coordination Group addressing some of the challenges with the methodological guidance documents was mentioned (https://irp.cdn-website.com/e52b6f19/files/uploaded/Open_Letter_Methods_EU_HTA.pdf).

Key Challenges and Future Directions

Some examples were presented to highlight key challenges with the methodological guidance documents:

- **Validity of Clinical Studies:** The gold standard of RCTs remains unchallenged, and companies must strive to conduct RCTs that fit their PICO questions. However, it is obvious that the molecular research paradigm had shifted to ever more targeted medicines, such as ATMPs and targeted oncology treatments, that are covered in the initial wave of EU HTA assessments. The respective methodological guidance by the Coordination Group falls short of identifying criteria when

RCTs may not be feasible. **Jörg Ruof** recommended that discussions around clinical validity should always take into consideration the principle of using the best available evidence: a foundational concept in evidence based medicine.

- The importance of indirect treatment comparisons (ITCs): Considering the multiplicity of PICO schemes related to each of the assessments the role of ITCs in the process has to be revisited. PICO schemes need to be prioritized. The burden to provide sound (if possible RCT – derived) head to head evidence versus the ‘lead PICO scheme’ should be with the manufacturer; however for subsequent PICO schemes the burden of accepting lower ranked indirect evidence should be with the assessors/ co-assessors and with the involved HTA bodies.

Overall, the field of methodological guidance was marked as broad, dynamic, and in need of further development, with shaping these guidelines to be of critical importance in realising the ambitions of the regulation and ensuring tangible benefit for patients and society at large.



CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

François GUEYFFIER

Pr émérite Pharmacologie Clinique,
Biométrie & Biologie Evolutive ;
CNRS & Université Claude Bernard
– Lyon 1



**CRITÈRES SECONDAIRES,
MATURITÉ DES DONNÉES
CLINIQUES, ANALYSES EN
SOUS-GROUPE, POST-HOC,
QUALITÉ DE VIE, COMPA-
RAISONS INDIRECTES**

François Gueyffier rappelle que le médicament constitue un bien commun et fonde son propos sur une hypothèse : l'ensemble des acteurs concernés, y compris les industriels, œuvre prioritairement dans l'intérêt général et au service de la santé des patients.

L'approche hypothético-déductive

L'approche hypothético-déductive demeure centrale pour établir un niveau de preuve satisfaisant quant à l'efficacité ou au rapport bénéfice-risque d'un médicament. Elle consiste à formuler une hypothèse sur la base d'un critère de jugement pré-

Réflexions sur les guides méthodologiques européens

(SUITE)

défini, et à la soumettre à un protocole rigoureux. Les contraintes de cette méthode assurent la maîtrise du risque alpha de faux positifs, s'ajoutant aux procédés de maîtrise des biais (double insu, randomisation, analyse en ITT). Seule l'approche hypothético-déductive permet une véritable démonstration, à l'inverse des approches exploratoires, qui se limitent à générer des hypothèses. Cette exigence méthodologique entre en tension avec l'innovation thérapeutique, reposant intrinsèquement sur une prise de risque.

Néanmoins une démarche fondée sur l'emboîtement successif d'hypothèses permet de structurer plusieurs critères de jugement à l'intérieur d'une analyse statistique dite "hiérarchique fermée". Dans ce cadre, chaque critère peut, en fonction des résultats obtenus, acquérir une valeur démonstrative.

Les critères secondaires exploratoires

Il convient de définir un critère principal centré sur l'expérience du patient, en associant davantage les usagers, y compris les enfants, à la construction des essais.

Si les critères secondaires exploratoires ne contribuent pas directement à la démonstration, leur utilité réside néanmoins dans leur capacité à anticiper et à guider les futurs développements cliniques. L'essai comparatif randomisé (ECR) EMPA-REG, par

exemple, a mis en évidence un effet protecteur inattendu sur la fonction rénale et l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques traités par empagliflozine, initialement sur des critères cardiovasculaires classiques. Ces observations, bien qu'issues de critères secondaires non hiérarchisés, ont ouvert la voie à de nouveaux champs d'indication.

Par ailleurs, la sécurité reste encore trop souvent reléguée au statut de critère secondaire sans valeur démonstrative. Il conviendrait de mieux intégrer les indicateurs comme la mortalité totale ou les événements indésirables graves dans l'analyse hiérarchique, afin de leur conférer une portée probante, démonstrative.

La notion de bénéfice net, qui combine efficacité et sécurité, pourrait également plus souvent constituer un critère composite pertinent sur le plan clinique. Par exemple, le recours à un critère de bénéfice net s'inscrit naturellement dans le développement des antithrombotiques, où l'on anticipe un risque de saignement susceptible de contrebalancer les bénéfices attendus sur les événements ischémiques.

Maturité des données cliniques

Certains critères, comme la survie sans progression, produisent des résultats significatifs plus précoces que la survie globale en raison d'une meilleure puissance statistique.

CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

Dès lors, toute AMM fondée sur des données immatures devrait être réexaminée une fois la maturité atteinte. Une décision précoce doit reposer sur certaines garanties : puissance suffisante (au moins 50 %), effet cliniquement pertinent, résultats favorables sur les critères intermédiaires, et validation du statut de critère de substitution des dits critères intermédiaires.

Les critères de substitution, utiles en phase précoce, s'avèrent rarement fiables à long terme. L'exemple de la pression artérielle montre que des critères apparemment pertinents peuvent négliger des dimensions cruciales, comme la variabilité, dont Rothwell a bien montré qu'il s'agissait à la fois d'un marqueur pronostique et théranostique, c'est-à-dire qu'il explique une part de l'effet préventif des antihypertenseurs. De même, l'exemple caricatural des corticoïdes montre qu'un anti-inflammatoire peut agir efficacement sur la CRP et sur le ressenti des patients, mais révéler, à terme, des effets secondaires graves.

Par ailleurs, un effet positif inattendu sur une faible puissance statistique entraîne souvent une surestimation de l'effet réel, comme l'ont notamment démontré les travaux de l'équipe de Gordon Guyatt dans un article du *Journal of the American Medical Association*.

Analyses en sous-groupe

Les analyses en sous-groupes sont systématiquement conduites dans les essais de phase III pour détecter d'éventuelles variations d'efficacité selon les caractéristiques des patients (âge, sexe, etc.). Toutefois, elles reposent sur une interprétation souvent biaisée, centrée sur la significativité statistique au sein d'un sous-groupe, au lieu de s'appuyer sur un test d'interaction, c'est-à-dire une différence d'effet entre sous-groupes. En effet, l'analyse en sous-groupe est forcément moins puissante que l'analyse à l'échelle de la population et il

est attendu que l'effet perde sa signification statistique à l'échelle d'un sous-groupe.

Une interaction significative ne justifie jamais, à elle seule, une restriction de la population cible. En cas d'impact de santé publique potentiellement significatif, il convient d'examiner l'argumentaire biologique, interroger la reproductibilité sur d'autres études, et conduire une étude spécifique de vérification.

À titre d'illustration, une méta-analyse comparant les effets de l'aspirine en prévention primaire montrait, avec une forte puissance statistique, un effet différencié selon le sexe :

- réduction du risque d'infarctus chez les hommes, mais hausse du risque d'AVC ;
- réduction du risque d'AVC chez les femmes, sans effet sur l'infarctus.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par des études ultérieures de grande ampleur, remettant en cause leur pertinence clinique.

Par ailleurs, une vaste étude académique sur les statines a produit des résultats notables dans un contexte spécifique. Soutenue par des industriels et portant sur plus de 10 000 patients, elle visait à vérifier le bénéfice du traitement y compris chez des patients à faible niveau de cholestérolémie. L'analyse démontre que le bénéfice reste constant, indépendamment de la réponse biologique initiale au traitement. Ce résultat invalide l'idée d'ajuster le traitement à la baisse du LDL. L'étude confirme également que les effets du traitement sont indépendants des autres prescriptions cardiovasculaires.

Ainsi, les analyses en sous-groupes ne doivent pas reposer sur des effets observés isolément, mais sur des tests d'interaction rigoureux. Dans l'immense majorité des cas, elles ne sauraient justifier une redéfinition de la population cible. En revanche, elles peuvent orienter utilement les industriels dans la conception d'études ultérieures par exemple pour préciser

la population cible du traitement, et fournir aux soignants des éléments pour affiner la prédiction individuelle du bénéfice thérapeutique.

Analyses post-hoc

Les analyses post-hoc, par définition extérieures à la démarche hypothéico-déductive, ne peuvent démontrer un effet et n'ont donc pas de valeur directe pour une décision d'AMM. Elles demeurent toutefois précieuses pour orienter le développement d'un médicament vers une sous-population spécifique ou pour envisager un élargissement d'indication. Elles peuvent également fournir aux patients des informations utiles sur des bénéfices plausibles, mais non démontrés, à l'image de la réduction du risque d'insuffisance cardiaque dans l'hypertension ou de la réduction du portage viral dans certaines études vaccinales initiales.

François Gueyffier interpelle l'auditoire sur l'intérêt d'une réanalyse des ECR pivot en interrogeant les patients sur les critères d'analyse qu'ils jugent les plus pertinents, afin de mieux aligner les priorités d'évaluation sur leurs attentes réelles.

Qualité de vie

La qualité de vie constitue un critère complexe et multidimensionnel, difficile à synthétiser, car les traitements peuvent agir positivement sur certains aspects et négativement sur d'autres. Les scores globaux restent peu pertinents, leur pondération dépendant des caractéristiques individuelles. Certains scores spécifiques sont utilisés pour évaluer la qualité de vie dans des pathologies précises, comme l'insuffisance cardiaque, où l'on observe une amélioration avec les gliflozines. Toutefois, ces cas restent rares. En cancérologie, l'absence de scores adaptés à chaque type de cancer rend difficile l'arbitrage entre gain de survie et altération de la qualité de vie.

CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

Trop souvent absente des dossiers, son évaluation approfondie permettrait pourtant de mieux apprécier le rapport bénéfice-risque réel. Toutefois, elle dépend des préférences individuelles et renvoie à la complexité même de l'estimation du bénéfice net.

Comparaisons indirectes

Il convient de distinguer deux types de comparaisons indirectes : celles qui opposent un groupe traité à un groupe non randomisé constitué a posteriori ; et celles qui comparent deux traitements *via* un comparateur commun, comme dans les méta-analyses en réseau. Si ces dernières peuvent, sous conditions strictes (notamment la transitivité des effets), présenter un certain intérêt, ces approches restent généralement des solutions de recours, utiles unique-

ment lorsque le dossier ne comporte qu'un essai monobras.

Toute comparaison indirecte repose sur un ajustement statistique, qui ne peut porter que sur des variables connues. Or, rien ne garantit que l'ensemble des facteurs déterminants des effets recherchés ou indésirables soit correctement identifié ou mesuré. Le biais résiduel, par nature inconnu, limite ainsi la portée de ces analyses.

Aussi, il restera toujours impossible d'estimer précisément le risque associé à une décision fondée sur une comparaison indirecte. Elle ne pourra être jugée valide que si elle est, in fine, confirmée par une comparaison randomisée. Les comparaisons indirectes relèvent donc davantage d'un appui marginal à la décision que d'un outil robuste, et peuvent même s'avérer contre-productives si elles retardent la conduite d'essais pertinents.

Conclusion

Les données issues des essais contrôlés randomisés (ECR) constituent une ressource précieuse, à condition d'en faire un usage rigoureux. Cette méthode implique d'adapter la formulation des objectifs aux capacités réelles des méthodes expérimentales et statistiques, tout en tenant compte de leurs limites. Le partage large et efficace de ces données relève d'une responsabilité collective.

L'intelligence artificielle (IA) et la modélisation systémique représentent des pistes prometteuses pour mieux valoriser les informations pertinentes issues des ECR. Jusqu'à présent, l'IA a principalement été mobilisée sur des aspects superficiels du langage et du raisonnement. Une fois enrichie de données scientifiques solides, elle pourrait produire des résultats remarquables.

CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

Arnaud PANES

Senior pharmacoepidemiologist ;
Filière intelligence artificielle
et cancers



RÉDUIRE L'INCERTITUDE, ACCÉLÉRER LA PREUVE

Arnaud Panes affirme que le développement rapide d'innovations diagnostiques et thérapeutiques confronte les méthodes d'évaluation classiques à leurs limites.

Si l'ECR demeure la référence méthodologique, il peine à répondre aux exigences actuelles en raison de plusieurs défis :

- coûts élevés,
- durée excessive
- et difficulté à inclure des populations représentatives.

Parallèlement, les attentes réglementaires et sociétales s'intensifient : il s'agit de démontrer la valeur des traitements toujours plus rapidement, dans des conditions de vie réelle, tout en conservant une rigueur scientifique irréprochable.

Intérêt des nouvelles approches méthodologiques de recherche clinique

(SUITE)

Les limites de l'ECR

Le recrutement de certaines sous-populations ciblées, notamment celles porteuses de biomarqueurs rares comme les patients atteints de CBNPC ROS1 (moins de 30 cas par an en France), s'avère particulièrement difficile. Le suivi des patients est souvent trop court pour évaluer l'efficacité à long terme sur la population éligible. De plus, les autorisations conditionnelles ou les accès précoces reposent fréquemment sur des critères d'évaluation immatures. Enfin, l'évolution du *standard of care* pendant le déroulement de l'essai peut compromettre la pertinence clinique des résultats au moment de leur analyse.

Les moteurs du changement

Plusieurs dynamiques transforment en profondeur les approches en recherche clinique. D'abord, le développement de la médecine dite des "5 P" — préventive, personnalisée, participative, prédictive et fondée sur les preuves — impose une évolution des méthodes d'évaluation. Parallèlement, l'accès croissant à des données de santé de qualité (registres, dossiers médicaux électroniques, SNDS, etc.) ouvre de nouvelles perspectives. L'IA et les données synthétiques permettent non seulement d'explorer de nouveaux types

d'analyses, mais aussi de renforcer les capacités de recrutement, en mobilisant par exemple des jumeaux numériques ou des patients virtuels.

Target trial emulation

Pour surmonter certaines limites des ECR, l'une des approches méthodologiques émergentes consiste à recourir à l'émulation d'essai cible (*target trial emulation*).

Elle repose sur un principe simple : définir l'essai idéal (selon le schéma PICO) et tenter de le reproduire à l'identique à partir de données de vraie vie.

Cette démarche soulève toutefois plusieurs défis méthodologiques :

- fixer un point de départ (T0) commun entre les données observationnelles et les essais,
- harmoniser les critères d'éligibilité,
- et surtout corriger l'absence de randomisation grâce à des techniques statistiques comme l'IPTW, la *g-formula* ou le *Clone-Censor-Weight*.

L'intérêt de cette méthode a été illustré par le projet RCT-DUPLICATE, qui a réanalysé 32 essais cliniques randomisés à l'aide de cette approche. Dans 85 % des cas, les résultats observés dans les données de vraie vie étaient concordants avec ceux des essais (rapport HR/OR $\leq 1,25$), validant partiellement la robustesse de cette stratégie.

CRITÈRES ET MÉTHODOLOGIES D'ÉVALUATION : QUELLES ÉVOLUTIONS ?

Bras de contrôle externe

Cette méthode consiste à comparer un monobras expérimental à un groupe comparateur issu des données de vraie vie, selon une logique d'essai émulé.

Elle augmente ainsi la puissance statistique, notamment dans le cas de populations rares (comme certains variants génétiques), et permet de remplacer un comparateur jugé non éthique.

Cette approche présente toutefois plusieurs défis méthodologiques :

- aligner le point de départ (T0) entre le bras réel et l'essai ;
- gérer les données manquantes dans le groupe comparateur ;
- corriger les déséquilibres persistants malgré les techniques de *matching* ;
- éviter les biais de temps immortel liés à la sélection des patients.

Enfin, il convient de ne pas recourir à cette méthode lorsque le *standard of care* évolue rapidement, rendant la comparaison obsolète dès le recrutement ; ou en cas de facteurs de confusion non mesurables, tels que l'absence de données sur le stade de la maladie ou certains biomarqueurs clés.

Essais hybrides (ou externally-augmented)

Ces méthodologies innovantes visent à réduire la variance, le nombre de sujets requis et la durée des essais.

Ces approches reposent sur des algorithmes complexes, la randomisation optimisée ou d'autres outils, à condition de s'appuyer sur des données harmonisées et de qualité. Leur acceptabilité dépend d'un dialogue

précoce avec les régulateurs, notamment pour garantir des algorithmes documentés, traçables, auditables et conformes au RGPD.

Intégrer l'IA dans la vie du médicament

L'IA permet d'optimiser le screening et le recrutement *via* des LLM/SLM appliqués aux dossiers patients, même pour des variants rares. Elle facilite aussi le suivi de l'observance, la génération de variables pronostiques (imagerie, omique), le clustering de parcours, et la création de patients artificiels pour renforcer la puissance statistique des cohortes.

Modèles pronostiques et enrichissement

L'enrichissement pronostique vise à sélectionner les patients les plus à risque de progression, afin d'optimiser la puissance des essais. Pour Alzheimer, la modélisation des biomarqueurs A β -Tau et de la déformation de l'hippocampe a permis une réduction de 40 % de l'effectif nécessaire. L'ajustement PROCOVA, basé sur des données historiques, permet de conserver la puissance avec 20 % de patients en moins. Des modèles comme Mesonet ou HCCnet s'inscrivent dans cette logique. Les régulateurs engagent une qualification progressive de ces outils, à condition qu'ils s'appuient sur un test compagnon validé.

Simulation et essais *in silico*

Ces approches combinent des modèles mécanistiques (PK/PD), épidémiologiques et statistiques pour

anticiper l'impact de choix méthodologiques (schéma posologique, critères de jugement).

Elles permettent de calibrer le protocole le plus efficient en amont du recrutement. Un exemple emblématique concerne les modèles de Tumor-Growth-Inhibition couplés à la survie globale, utilisés pour prédire la survie globale à partir de dynamiques tumorales et ajuster la durée de suivi des essais de phase II-III.

La preuve de concept a été apportée dans la dystrophie musculaire de Duchenne, *via* la plateforme DMD-CTSP (Critical Path Institute).

Conditions de succès

Les méthodologies innovantes reposent sur trois leviers essentiels :

- des données qualitatives et intéropérables (comparabilité, granularité, contemporanéité) ;
- Un dialogue précoce avec les régulateurs (EMA, HAS) ;
- L'acculturation de tous les acteurs.

Conclusion

Les méthodologies innovantes visent à compléter — et non à remplacer — le standard que demeure l'ECR, en répondant à certaines de ses limites. Le véritable enjeu ne réside pas tant dans l'IA ou la modélisation que dans la qualité des données disponibles : sans données fiables, aucune méthode ne peut être pleinement pertinente. Quelle que soit la technique utilisée, l'essentiel reste le bénéfice concret qu'elle apporte, notamment pour accélérer l'accès des patients aux innovations, sans compromettre la rigueur scientifique.

« QUESTIONS / RÉPONSES »



■ **Patrice Verpillat** asked whether implementation of the HTA regulation, effective from 12 January, would allow for any adaptation before full rollout in 2030.

■ **Jörg Ruof** confirmed that as stipulated in article 31 of the regulation a review is planned for 2028, based on member state reports submitted in 2027. Providing feedback was underscored as essential to the project's ultimate success.

■ **Jean-François Bergmann** demande si le remplacement de la survie globale par une mesure tronquée — de plus en plus observé dans les avis de la Commission de la transparence — est désormais considéré comme acceptable.

■ **François Geyffier** souligne que l'utilisation de critères tronqués ou précoces implique une prise de risque accrue. Il a été démontré que la progression-free survival (PFS) ne constitue pas un bon critère de substitution de la survie globale (OS). Cette prise de risque peut se justifier dans des contextes où les alternatives thérapeutiques font défaut, mais ne saurait être généralisée sans discernement.

■ **De la salle**, un participant s'interroge sur l'absence de méthodologie dédiée aux maladies orphelines.

■ **François Geyffier** souligne qu'il est possible de conduire de bons essais randomisés, même sur des

populations restreintes. Il plaide pour un renforcement en amont des réseaux de prise en charge, afin de constituer des plateformes internationales recensant tous les patients disponibles.

■ **Jörg Ruof** noted that in traditional methodologies with large sample sizes, the focus is on avoiding a type 1 error i.e., avoiding the false assumption that an additional benefit exists if there is none. However, our approach to error has always to be balanced in order to optimally serve patients and the society as a whole. Type 2 errors, concerning cases where real benefits are not recognized, may also occur and may harm patients in need. With the general paradigm shift in clinical research towards ever smaller populations, particularly in ATMPs and targeted oncology also our approach to statistical methods has to be revisited. Rejecting any evidence that is not based on an RCT will inflate the risk of type 2 errors, i.e. beneficial medicines not reaching patients. Type 2 errors are harder to quantify, which raises a significant challenge for statistics and methodology that must be addressed in the methodological guidance documents.

■ **Arnaud Panes** réaffirme que les méthodologies innovantes visent à compléter les approches classiques, en ajoutant un éclairage supplémentaire dans la construction de la preuve. Leur application aux variants rares ou aux maladies orphelines demeure réalisable, malgré la complexité.

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Chantal BELORGEY
Experte en HTA ; CBCS



LE RÈGLEMENT HTA :

Points forts à anticiper

Chantal Belorgey indique que le règlement HTA repose sur une coopération renforcée entre les Etats membres, structurée autour de quatre piliers :

- Une évaluation clinique commune (*Joint Clinical Assessment – JCA*), reposant sur une analyse unique et factuelle, sans appréciation sur la valeur ajoutée ;
- Une consultation scientifique conjointe (*Joint Scientific Consultation – JSC*), offrant aux industriels la possibilité de réunir, dès la phase de développement, les agences d'évaluation et l'EMA, afin d'anticiper leurs exigences méthodologiques majeures ;
- L'identification des technologies émergentes ;
- Une coopération scientifique volontaire.

Ce nouveau système repose sur l'harmonisation des principes, des outils, des méthodes et des processus. Les évaluations respectent les principes de transparence, d'indépendance et d'inclusivité, avec une participation systématique d'experts cliniques et de représentants de patients.

Une gouvernance spécifique a été mise en place, avec un groupe de coordination HTA appuyé par trois sous-groupes thématiques (*JCA, JSC, horizon scanning*), un secrétariat assuré par la Commission européenne, et un réseau de parties prenantes (industriels, consultants, associations de patients et autres acteurs concernés).

Depuis janvier 2025, le règlement HTA s'inscrit progressivement dans l'ensemble du cycle de vie des produits de santé.

La nouveauté majeure réside dans la JCA qui, désormais, s'effectue au niveau européen en parallèle de l'AMM, tandis que l'évaluation nationale se concentrera sur l'appréciation du service rendu, du prix et des conditions de remboursement. Les JSC viennent s'insérer en amont du développement et coexistent avec les avis scientifiques de l'EMA et les dispositifs nationaux, comme les rencontres précoces de la HAS. Ce choix stratégique appartient aux industriels.

Le dossier déposé dans le cadre du JCA devra répondre à un périmètre prédéfini par les Etats membres eux-mêmes, structuré selon une grille PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*). Ce périmètre est fixé en phase de cadrage, dans un délai contraint.

Cette approche inédite pour de nombreuses agences comme pour les industriels explique la multiplication actuelle des PICO — 14 recensés dans le dossier discuté précédemment — même si l'objectif reste de réduire progressivement leur nombre.

Le PICO occupe un rôle central dans le processus :

- il structure l'évaluation HTA,
- influe sur la conception des études pivotales,
- et détermine la compatibilité entre les attentes réglementaires et les exigences des évaluateurs HTA.

Le PICO doit donc être anticipé dès la phase de conception du programme de développement. Il joue ainsi un rôle majeur dans le cadre des JSC, qui doivent elles-mêmes être structurées en format PICO.

L'implication d'experts sera systématique, tant dans les JSC que dans les JCA et la définition des PICO, avec des règles strictes de gestion des conflits d'intérêts.

En conclusion

Ce règlement impacte l'ensemble du cycle de vie du médicament et appelle à une forte anticipation, tant sur les choix méthodologiques que sur l'organisation interne des industriels. Le rôle des avis scientifiques, l'intégration des experts et des patients, et l'anticipation des décisions nationales constituent autant de leviers à maîtriser pour s'adapter à ce nouveau cadre.

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Anke van ENGEN

Global Category Leader HE,
HTA and Value & Access
IQVIA



(SUITE)

The Role and Structure of PICO Framework

She explained that HTA is based on a predefined set of research questions that determine the scope of the assessment. In the JCA context, these questions derive from policy concerns of different member states. The PICO framework is a systematic tool to define the parameters of each research question, consisting of four parts.

- First, population, which defines the therapeutic indication and relevant populations such as specific biomarkers, disease stages, or prior treatments.
- Second, intervention, which may be multiple technologies if different therapeutic backbones exist or combination therapies are involved.
- Third, comparators, which are the treatments the technology is compared against, which can include drugs, devices, labelled products, standard of care products not necessarily in EU treatment guidelines, or products still in development expected to launch after the intervention.
- Fourthly and finally, shortly before or after outcome, which covers measures used to estimate relative effectiveness and safety of the technology, including mortality, morbidity, health-related quality of life, and symptoms.

She contrasted this with the estimand framework used in clinical trial design,

endorsed by EMA and FDA, which defines the treatment effects the trial aims to estimate. While similar in structure, covering population, treatment conditions, endpoints, effect measurements, and handling intercurrent events, the estimand framework is specific to clinical trials, whereas PICO is broader and translates policy questions into research questions for comparative effectiveness, including real world contexts beyond clinical trials. She emphasised that with JCA, early liaison with R&D is increasingly important to understand what questions can be addressed within the trial design and what evidence needs to be generated outside the trial.

She noted that the EU HTA regulation requires the JCA scope to be inclusive and meet the needs of all 27 member states. The process starts as soon as the regulatory file is submitted to EMA, when an assessor and co-assessor are assigned to draft a proposal for the HTA scope based on European guidelines and expert input.

This proposal is circulated to all member states plus Norway and Iceland, who review it and comment on whether it meets their needs or if additional PICOs are needed to address policy questions relevant to their markets. Member states have two to three weeks, depending on regulatory timelines, to respond. The assessors then consolidate the feedback aiming to identify the lowest number of PICOs that cover all member states' needs equally, with no one country given any more weight than another.

PLACE CENTRALE DES PICO DANS LE DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Anke van Engen introduced herself as global leader for health economics, HTA, and value and access at IQVIA, noting that IQVIA assists industry in preparing for the implementation of the new JCA.

She observed that much discussion had taken place about the HTA regulation that day, particularly concerning methodology and challenges related to methods. She noted the centrality of the PICO framework in this process and provided a detailed overview of the anticipated PICO requirements and their role in early development stages.

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Similar PICO may be consolidated in agreement with the relevant member states. There is no maximum number of PICO allowed. Once the consolidated PICO scope is approved by the JCA subgroup, it is sent back to the health technology developer so they understand the scope but without revealing which country requested each PICO. Jörg Ruof mentioned earlier the TIL therapy received a scope with 14 PICO.

PICO Consolidation Process and Member State Needs

She then explained the complexity involved in consolidation. For example, if assessors propose a simple scope focusing on the full population and comparators drug one or two, country 1 might agree without additions, country 2 might add drug three and subpopulations, country 3 may only be interested in subpopulations A and B, and country 4 might want to evaluate the full population but with different comparators, drug three and drug four.

When assessors consolidate these inputs, they first define populations, in this case, full population plus subpopulations A and B. For the full population, comparators drug one and two cover country 1 and country 2, but country 4 requires two additional PICO for drugs three and four, resulting in five PICO for these four countries alone. Outcomes are then tailored to each PICO, making 14 PICO plausible overall. These are two separate points: All outcomes are applied to each PICO. This example shows that the scope can easily extend beyond 10 PICO.

Simulation Studies and Planning for Complexity

A recent IQVIA and EFPIA publication was then discussed, which simulated two hypothetical cases including a lung cancer product and a melanoma product, and which analysed how these were assessed across various countries,

guidelines, and HTA reports, including NICE as a European reference despite the UK no longer being part of the EU. The simulation predicted 14 PICO for the lung cancer side and 18 for melanoma, driven by large population numbers and differences in histology or PD L1 status of <1%, <5%, and <10%, creating many distinct subpopulations. Both fields are competitive, with many available comparators. Both disease landscapes are crowded and the number of comparators of interest and outcomes to provide is thus increased accordingly. Many analyses require indirect comparisons, adding workload and complexity.

After this, the coordination group published six simulations in February, including three on PICO exercises medical devices and three on drugs, conducted before scoping guidance was finalised but sharing valuable insights nonetheless. The number of PICO ranged from seven among the drugs for a rare hemophilia indication to 13 for liver and lung cancer products. Consolidation in scenarios was low, emphasising the need to plan for maximum complexity.

Although the number of outcomes was less extensive than feared, caution is needed as member states can request subgroups within PICO, and specific effect measures such as responder criteria were requested by Germany. In some cases, comparators were grouped by PD L1 treatment status, suggesting potential for countries to regard newer treatments as interchangeable.

Given this complexity and the large number of PICO, the need to begin evidence generation early was underscored as of chief importance, ideally from phase 2 onward, since once the consolidated scope is received, timelines are too short to generate new evidence. Standard EMA procedures allow 100 calendar days to submit dossiers and accelerated approvals only 60 days, so analyses must often be done at risk before the final PICO is known.

Strategies for Effective PICO Management

To manage this, early “homework” is essential, which will involve gaining an understanding of member state needs through high quality PICO simulations regularly conducted, applying for JSC for eligible products, and developing a framework to prioritise which PICO to address proactively and for which a rationale must be developed explaining why they cannot be addressed. The JCA dossier must address every PICO, but the coordination group accepts that for some PICO it may not be possible to provide evidence, however in these case the HTD will need to still provide a justification why this evidence cannot be provided.

She noted the importance of cross functional collaboration involving clinical, biostatistics, medical affairs and regulatory teams to ensure alignment, especially since changes in the proposed EMA label can impact PICO scope. Biostatisticians must plan for post hoc analyses and align with medical affairs on early evidence generation needs. Process optimisation is critical here, with IQVIA helping companies in preparing the first JCA submissions, which involves a review of thousands of pages of tables. Accelerating this process may require standardisation and AI tools.

A case study on joint scientific consultation was then presented, with such consultation helping to reduce uncertainty in PICO estimation and to identify evidence needs early. A company planning an open label phase 3 breast cancer trial comparing a drug to physician’s choice of treatment, with survival and quality of life outcomes, conducted a PICO simulation to identify uncertainties and areas for clarification.

This informed their briefing book for parallel HTA scientific advice. The advice identified some challenges, such as biases from open label design, which were hard to fully address, but

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

also highlighted actionable points like additional certification or endpoints. The company adjusted their clinical trial design accordingly and made informed decisions about further evidence generation.

This introduction to PICO concluded with the message that companies must be able to address every PICO and anticipate European requirements early in drug development to make informed evidence generation decisions.

Chantal Belorgey asked when it would be best to start PICO anticipation and simulation.

Anke van Engen replied that simulation should begin during phase 2 trial design, before finalisation, to gain a good understanding of the landscape, and be refreshed throughout

phase 3 to account for any HTA developments.

Chantal Belorgey noted the importance of scientific consultation but observed that JSC is not open to all products and wondered how to decide between JSC and national scientific advice, especially since some countries with JSC restrict national advice elsewhere.

Anke van Engen confirmed that JSC is currently limited to certain products and that companies may not always know which member states participate. If advice from a specific HTA body is critical, direct national advice might be preferable. If JSC advice cannot be obtained, companies can still seek advice from other HTA bodies.

Caution was advised in carefully considering what questions to ask

scientifically, especially if the company might not like the answer; informal advice with external experts could here represent an alternative.

Chantal Belorgey noted that following JSC, any deviation from its recommendations must be justified in the JCA. This was confirmed as the true case.

Patrice Verpillat expressed surprise at having two distinct but overlapping frameworks, these being the estimate framework and PICO, and asked whether alignment is planned.

Anke van Engen returned that the focus lies on what can be done early in trial design, although it was acknowledged that other frameworks could be considered when looking beyond trials.

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Charlotte ROFFIAEN

Responsable plaidoyer association
ELLYE



LES DÉFIS POUR LES PATIENTS DANS LE CADRE DU RÈGLEMENT EUROPÉEN HTA

Charlotte Roffiaen explique que les associations de patients travaillent déjà depuis de nombreuses années sur le règlement européen HTA et ont identifié de premiers défis.

L'association EllyE regroupe des patients atteints de lymphomes, de la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström. Elle est agréée depuis 2018 et compte environ 2000 adhérents. Elle informe et accompagne les patients et leurs proches et est très engagée dans le plaidoyer, ainsi que dans la recherche, avec un programme visant à favoriser la participation des associations de

patients dans le design et la mise en œuvre des essais cliniques.

Participation des patients et des associations

Concernant la participation des patients et des associations de patients dans l'évaluation HTA des médicaments, la situation de départ varie considérablement selon les pays européens. Dans certains pays comme la France ou l'Allemagne, les Pays-Bas ou la Suède, il existe une tradition établie de participation, avec des modalités diverses, incluant des contributions écrites, l'intervention de patients experts, etc.

Les associations de patients ont joué un rôle déterminant dans l'élaboration du règlement HTA, alors même que la participation des patients n'était initialement pas prévue dans la proposition de la Commission européenne.

Des patients experts

Un plaidoyer intense des associations a permis d'intégrer les patients experts et, dans une moindre mesure, les associations dans ce processus. Les associations ont également contribué aux règlements d'application soumis à consultations, bien que leur impact ait été plus limité dans ce domaine.

Pour les associations françaises, la situation actuelle demeure insatisfai-

sante. La participation des patients au niveau européen se limite principalement à l'implication de patients experts, formule insuffisante, car ne permettant pas une valorisation optimale des connaissances.

Par ailleurs, les associations nationales se trouvent exclues du réseau des parties prenantes (stakeholder network), qui ne rassemble que des associations européennes, ce qui est regrettable. Au niveau européen, la place laissée aux patients experts ayant une expérience nationale est limitée. En effet, les textes privilégient des patients ayant non seulement une expérience de leur pathologie, mais également une connaissance des traitements dans les différents pays de l'UE et parlant anglais, soit un profil très difficile à trouver.

Le cadre PICO constitue une nouveauté pour la majorité des pays, en-dehors de l'Allemagne, et nécessitera un temps d'appropriation pour les associations de patients. Bien que ses éléments constitutifs soient connus, l'exercice reste complexe.

Deux niveaux d'implication

L'implication des patients experts s'effectue à deux niveaux :

- européen, où leur consultation est obligatoire,
- et national, lorsque chaque État membre propose son propre PICO.

(SUITE)

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Aujourd'hui, le nombre d'États impliquant effectivement les patients demeure relativement restreint.

De plus, les modalités de participation varient considérablement selon les pays.

En France, une phase expérimentale a été mise en œuvre et le choix d'avoir recours à des patients experts a été fait par défaut, notamment pour des raisons de confidentialité. En Allemagne, le système national a été transposé et aux Pays-Bas, une réflexion est en cours pour impliquer les associations, et pas uniquement les patients experts. Une grande incertitude a régné en France pendant plus d'un an pour déterminer les modalités d'implication des patients et des associations de patients.

Pour le PICO, les délais particulièrement courts compliquent le recrutement d'experts compétents à la

fois dans la pathologie concernée et formés à cet exercice spécifique. Les délais de contribution sont encore plus courts et les contributions sont uniquement écrites. Il faut également ajouter que l'accès à l'information des patients experts pour réaliser leurs contributions est extrêmement limité, la plupart des informations étant considérées comme confidentielles.

Charlotte Roffiaen remercie la HAS pour son important effort de co-construction du système de contributions avec les associations de patients. Une expérimentation a été mise en œuvre, qui devrait être évaluée sous un an et demi.

Comment contribuer utilement ?

Les associations de patients se sont quant à elles organisées pour mieux

comprendre comment contribuer utilement et faire remonter les éventuelles problématiques auprès de la Commission européenne et du groupe de coordination. Des échanges ont notamment eu lieu entre les associations françaises et allemandes.

Les premiers retours ont été positifs à ce titre. Il faut à présent mieux impliquer les associations de patients pour enrichir encore leurs contributions. Il faut également valoriser les compétences et l'expérience des experts nationales et former rapidement de nouveaux patients experts, en France comme dans l'Union européenne. Il est enfin recommandé de limiter la confidentialité au strict minimum, afin que les patients experts aient accès à l'ensemble des informations disponibles.



HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Jörg RUOF

Prof. Dr. MBA, MPH ;
European Access Academy

(SUITE)

DÉFIS POUR L'INDUSTRIE DANS LE CADRE DU RÈGLEMENT EUROPÉEN HTA

Jörg Ruof noted that successful multistakeholder input at the European level would be decisive in the process, and mentioned Stella Kyriakides as the commissioner when the law was introduced, highlighting her vision to strengthen the EU Health Union.

Major Challenges for all stakeholders of EU HTA

Major challenges prevail for all involved stakeholders to ensure a good implementation of the regulation :

- Patient and clinical organisations are currently reorganising to strengthen their European scope. For clinical societies the increasing relevance of European guidelines that are subsequently translated into national languages was emphasised.
- Another challenge lies with the EU HTA bodies managing the multiplicity of PICOs and e.g., maintaining confidence in their IT platform amidst risks of data leaks. Also, reluctance among national bodies to integrate the HTA assessment was noted and the apparent challenge to identify a sufficient number of qualified assessors and co-assessors among the national HTA bodies. With the absence of the UK's absence, France and Germany with their established HTA procedures and the related vast

experience should play equally strong roles in shaping this process

- An overview of recent work was then provided, referencing the involvement in a variety of EU HTA readiness projects within the pharmaceutical industry.

Challenges for the industry and how to prepare for EU HTA

It was noted that many pharmaceutical organisations lack EU headquarters and rely instead on their strong national representations, complicating the interaction between global, regional, and country levels in a new environment that fosters a European HTA process. The opportunity for Europe with the new process is to develop a unified perspective on evidence requirements over time in order to present a unified voice that remains being heard in an increasingly competitive global environment. For example full coverage of all PICOs may not be viable. Instead, all PICOs should be considered, but a lead PICO representing the best standard of care should be identified early on during JSC and serve as the focus point for data development throughout the clinical development program.

4 Steps for Effective Organisational Readiness

Four steps for shaping organisational readiness for EU HTA were outlined.

Development of a Company Vision Statement regarding EU HTA

To successfully face the challenge of EU HTA a company has to be crystal clear how they approach the new process. Are they leaders or followers in the process? Does it require an evolution or a revolution of established organisational procedures? Reshuffling resources from national to European levels may require breaking down existing structures before rebuilding. The "glocal" concept was emphasised, involving staying strong locally while incorporating a global/European mindset, capitalising on central resources while maintaining local involvement. Also a vision statement should guide resource planning: building up in house expertise vs using reliable external consultants.

Such vision should link to the characteristics of the company portfolio while always keeping patient sentiment and patient benefit central, as finally success always depends on creating meaningful value for patients.

Defining the operational model

The second step is defining the operational model, which requires a senior sponsoring body to govern the process as well as the working level including a core and extended team. The core team should be led by market access and include regulatory affairs, medical affairs, development, biostatistics with the key EU member state affiliates. Extended team functions

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

include e.g., legal, policy, and further member state affiliates. New role profiles have to be developed ; respective expertise has to be build up.

Defining the ways of working

Step three focuses on the ways of working. Organisations often operate in matrix structures, which requires manoeuvring through complexity, thus necessitating clear guiding principles covering collaboration, priority setting, and escalation patterns.

Standard operating procedures should be developed to embed these practices. Strategy development and implementation tactics must be aligned, especially to manage difficult timelines across clinical development, regulatory submission and procedures, and almost simultaneous readiness of the new EU HTA dossier. Such complexity involves multiple data cutoff time points, interim analyses, regulatory strategies, label decisions that

often occur very late in the process, statistical analyses required to address EU HTA scoping outcomes etc.

Pinpointing some challenge areas

Step four highlights key pain points such as managing the plethora of PICO, balancing the evolving workload in light of the risk of dossier incompleteness, approaching an appropriate document management system, shaping and updating statistical analysis plans, and including AI.

It is suggested that the company HTA team does commence early with PICO landscaping, keep it updated, and develop an integrated regulatory and EU HTA label strategy. Early advice is strongly recommended to guide data development. Data development should include clinical trials as well as real world data and sources of indirect evidence.

Documentation systems are a major issue in EU HTA. Current dossier sub-

missions e.g., in Germany and France do not match the standards required for the new EU HTA process that is running in parallel with the regulatory submission. Within EU HTA a collaborative working platform is required that allows for good documentation, version tracking, dossier writing, document sharing and approval/signature tracking.

Post hoc statistical analyses and the generation of additional data e.g., from real world data sources and systematic literature reviews play a major role in the upcoming EU HTA environment. They should be planned early in the process and continuously kept update.

Finally a reference was made to the next convention of the European Access Academy that will be held on November 6th/7th at Université Paris Cité, covering initial experience with the process. Registration will open soon @ www.euaac.org.



HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Pierre COCHAT

Président Commission
de la Transparence,
Membre du Collège ; HAS



*Comment la Commission
de la transparence va-t-elle utiliser
les JCA et JSC ?*

(SUITE)

des associations de patients et prévoit des temps d'échange avec lui, pour obtenir son aval.

Ceux qui s'investissent en tant qu'associations de patients doivent avoir les compétences pour présenter ce qui ne les concerne pas toujours directement, mais peut concerner d'autres patients, atteints de maladies rares, voire très rares. Les approches et les souhaits peuvent en effet être communs et cette absence de spécialisation ne doit pas constituer un frein trop important.

Depuis l'instauration des PICO, des résultats remarquables ont été obtenus, témoignant d'une maturation de la réflexion et d'un processus désormais adapté et enviable.

Un dossier unique

L'évaluation européenne passe par un dossier unique, avec une interdiction de soumettre à nouveau au niveau national des données déjà soumises au niveau européen. Le périmètre de l'évaluation est également délimité à l'échelle européenne. L'appréciation de l'intérêt d'un médicament en vue de la fixation de son prix et de son taux de remboursement constituent des problématiques nationales et relèvent des compétences des États membres. Les industriels devront ainsi continuer de soumettre des

demandes de remboursements dans tous les pays. Les agents de la HAS et les membres des commissions ont accès aux données fournies au niveau européen, mais il se peut que d'autres documents soient nécessaires. Au niveau de la HAS, les commissions continuent d'évaluer les technologies selon leurs doctrines.

En France

L'accès précoce demeure quant à lui une particularité française. Les demandes d'accès précoce déposées avant l'AMM doivent intégrer toutes les données disponibles. Les doctrines des trois commissions (CT, CNEDiMTS, CEESP) restent inchangées. Les médicaments qui ne sont pas concernés par la procédure européenne seront évalués par la seule HAS, conformément à la procédure actuelle.

Les rencontres précoces nationales, les accès précoces post-AMM et les procédures d'évaluation de droit commun sont impactés par le règlement. Les rencontres précoces demeurent limitées en nombre, notamment pour des raisons de ressources humaines. Les dispositifs ou médicaments faisant l'objet d'un JSC ne seront pas éligibles à une rencontre précoce. La priorité sera donnée au JSC par rapport aux rencontres précoces nationales.

MISE EN PERSPECTIVE DE L'HTA EUROPÉENNE ET IMPACT SUR L'ÉVALUA- TION NATIONALE

Pierre Cochat rappelle que, depuis le 12 janvier, l'évaluation européenne des médicaments ayant une nouvelle substance active en oncologie et des médicaments de thérapie innovante a commencé.

Rôle essentiel des patients

Pour faire suite à l'intervention précédente, le rôle des patients s'avère essentiel dans le cadre des PICO et, en France, bien que le système ne soit pas irréprochable, des efforts sont déployés pour optimiser le rôle des patients. Les propositions de PICO sont actuellement soumises au bureau de la Commission de la transparence. Ce bureau compte un représentant

HTA : ANTICIPATION DES EXIGENCES EUROPÉENNES DÈS LE DÉBUT DU DÉVELOPPEMENT DES MÉDICAMENTS

Pour les rencontres précoces de médicaments, la HAS fonctionnera avec des procédures écrites, pour des questions de temps. Les fenêtres et modalités de dépôt seront trimestrielles et inchangées. Après AMM pour un accès précoce, les données

soumises au niveau européen ne devront pas être déposées à nouveau dans les dossiers nationaux ; il sera toujours possible de déposer des données complémentaires. En ce qui concerne les demandes nationales de droit commun, les données cli-

niques fournies au niveau européen ne seront pas redemandées au niveau national. La HAS pourra demander des données complémentaires à l'industriel, en fonction des exigences de son évaluation.



QUESTIONS / RÉPONSES

Un intervenant s'interroge sur la pertinence pour les organismes d'évaluation des technologies de santé (HTA bodies) de continuer à demander des PICO, craignant que cette pratique ne complique excessivement les procédures. Il questionne également la possibilité de limiter raisonnablement le nombre de PICO.

Charlotte Roffiaen précise que le rôle des représentants des usagers en France, présents à la Commission de la transparence et au bureau de la HAS qui adopte les PICO, est fondamental, mais pas exclusif. En Allemagne siègent à la fois des représentants des usagers et de la pathologie concernée.

En France, la Commission de la transparence compte deux représentants des usagers et un suppléant, dont le rôle est complété par les contributions des associations de patients spécifiques à chaque maladie en lien avec le médicament évalué, créant ainsi une complémentarité extrêmement bénéfique. Concernant les PICO, il est regrettable de ne compter qu'un patient expert isolé, qui ne peut donc pas échanger avec ses pairs en raison d'un accord de confidentialité.

Cette connaissance collective ne peut donc alors pas être mobilisée, alors qu'elle est très intéressante. Il est de l'intérêt des industriels de réduire ces exigences de confidentialité, afin que les représentants de patients puissent échanger entre eux.

En ce qui concerne les liens d'intérêts, les contacts des patients experts avec les industriels impactent leur possibilité de contribuer au niveau national ou européen. Il est essentiel de prévenir les conflits d'intérêts dans ce contexte.

Jean-François Bergmann s'interroge sur ce qui subsiste dans la Notice d'Information Thérapeutique (NIT), après les présentations qui viennent d'être effectuées.

Pierre Cochat répond que la NIT est peu utilisée par les membres de la CT mais utile pour le travail du SEM (Service Evaluation des Médicaments). L'appréciation tient davantage compte des éléments de recherche clinique que de la NIT elle-même. La rédaction de ce document pourrait être établie grâce à l'intelligence artificielle, constituant un outil d'appui, sans pour autant revêtir une importance majeure.

Jean-François Bergmann évoque le partage des responsabilités décisionnelles entre le JCA et les

prérogatives nationales. Il met en garde contre le risque de dupliquer les procédures.

Pierre Cochat confirme que cette duplication doit précisément être évitée. Plusieurs dossiers au stade de l'évaluation de la Commission de la transparence passeront par les Joint Clinical Assessments. Pour les autres dossiers, des éléments complémentaires sont demandés.

Pierre Levy demande si les JCA concernent uniquement les premières indications ou également les extensions d'indications.

Chantal Belorgey confirme que les JCA s'appliquent à présent aux premières indications, mais précise qu'une deuxième indication fera également l'objet d'un JCA si la première l'a été.

Pierre Cochat estime que ce processus PICO ne complique pas les procédures, mais les affine, n'y voyant que des avantages. Il confie avoir initialement craint un alourdissement, mais cette appréhension s'est dissipée depuis les premiers retours. Il reste à évaluer l'impact au niveau de la Commission de la transparence, mais au niveau des JCA, les résultats sont remarquables.

Un intervenant dans la salle salue cet enthousiasme et reconnaît l'aspect structurant de la démarche. Néanmoins, il s'interroge sur l'articulation avec les autres évaluations, notamment concernant les médicaments orphelins et leur réévaluation.

Pierre Cochat distingue deux types de réévaluation, certaines nécessitant potentiellement un nouveau passage par la case JCA et les autres.

Chantal Belorgey explique s'agissant des réévaluations que, soit elle peut être décidée par des États membres qui en informe les autres, soit la réévaluation est déjà prévue dans le rapport de JCA initial.

Pierre Cochat précise que la première catégorie concerne la réévaluation par la Commission de la transparence.

ACCÉLÉRATION DE L'ACCÈS : VERS DES ÉVALUATIONS DYNAMIQUES (LIVING HTA)

Pierre COCHAT

Président Commission
de la Transparence,
Membre du Collège ; HAS

COMMENT LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE GÈRE LE PARI ET L'ACCÈS DÉROGATOIRE ?

Pierre Cochat souligne que la notion de pari constitue un point fondamental, qui doit être salué. Un groupe de travail a été mis en place par la CT sur ce sujet, qui a formulé quelques orientations, mais les résultats définitifs de ses réflexions sont attendus pour le deuxième semestre de l'année 2025.

Contexte de mise en place

Le contexte de mise en place de ce groupe de travail est marqué par une pression sociétale et industrielle pour accélérer les procédures d'évaluation. Les situations d'incertitude sont de plus en plus fréquentes, notamment lors des évaluations des médicaments orphelins par la HAS ou des AMM conditionnelles, qui semblent en augmentation. Il faut également évoquer les procédures d'accès précoces basées sur le concept de "présomption d'innovation". Les médicaments dont il est question ciblent des populations de patients vulnérables et souvent en détresse thérapeutique.

La FDA a réalisé une autocritique intéressante. Trente ans après avoir accepté le principe des accès précoces (*fast track*), plusieurs publications montrent que près de 40 % des médicaments approuvés entre 1992 et 2021 présentaient un essai confirmatoire non terminé, ce qui n'est pas négligeable. Chacun constate un

recours croissant aux critères intermédiaires, dont plus de la moitié pour le traitement des maladies chroniques non cancéreuses n'ont jamais été scientifiquement validées. Entre 2008 et 2012, sur 36 anticancéreux validés par la FDA sur des critères intermédiaires, seuls 5 ont démontré une efficacité en termes de survie globale.

En France, l'accès précoce a permis à environ 120 000 patients d'être traités. Pour 80 % des médicaments concernés, la valeur ajoutée a été démontrée ($ASMR < V$), ce qui est significatif

Tous les pays d'Europe partagent un même point de vue sur cette situation et la ligne philosophique est identique face aux problèmes induits par ce concept d'innovation. La Présidente de l'UFC Que Choisir ? a écrit que "en refusant certains traitements faute de preuve, c'était la défense de l'accès à l'innovation thérapeutique réelle qui était promue. Le médicament innovant est tiraillé entre les espoirs de l'industrie et ceux des patients. Il convient de s'affranchir de cette situation".

Missions du Groupe de travail

Le groupe de travail se penche sur ces questions depuis plus d'un an, pour permettre à la CT et au collège de la HAS de disposer dans un délai raisonnable de données probantes pour lever l'incertitude sur le bénéfice clinique. Cette incertitude peut être levée lors des renouvellements des accès précoces ou lors du passage en

droit commun. Le plan de développement clinique est alors fondamental.

Le GT se compose d'un groupe d'experts, d'un groupe de supervision et de coordination, et produit des livrables.

Dans quelles situations la CT fait-elle face à une grande incertitude ?

Soit elle ne dispose que de données qui ne ciblent pas les patients visés par l'accès précoce, ce qui peut aboutir à des situations paradoxales de demandes d'accès précoce pour des populations sans patients.

Soit certains schémas d'étude sont très exposés aux biais et certains critères de jugement ne sont pas cliniques. Les critères intermédiaires ne sont pas écartés, mais ils doivent répondre à des règles précises et s'appliquer à des domaines précis.

Soit le choix du comparateur n'est pas loyal ou encore la taille de l'effet n'a pas de pertinence clinique.

Le plan de développement

Le plan de développement constitue un élément fondamental et nécessite d'apporter des données probantes, dans un délai raisonnable, dans l'intérêt des patients. Il convient de bien définir ce qui constitue un plan de développement adapté, qui passe par la précision des schémas d'étude, la pertinence des critères d'évaluation et les délais pour l'obtention des résultats. Pour lever le pari, les données

ACCÉLÉRATION DE L'ACCÈS : VERS DES ÉVALUATIONS DYNAMIQUES (LIVING HTA)

probantes sont essentielles, selon une démarche PICO. Les données doivent être issues d'une étude prévue tôt dans le plan de développement clinique. Elles doivent démontrer un bénéfice clinique supplémentaire apporté par le médicament.

Les délais

En ce qui concerne les délais, la doctrine actuelle stipule qu'il faut dis-

poser de l'étude en phase finale de recrutement au moment de l'examen de la demande d'AP. Il est certes difficile de faire état d'un délai précis, car le délai doit considérer l'intérêt des patients et une gestion dynamique des AP.

Les critères d'appréciation d'un délai raisonnable doivent prendre en compte la date prévisionnelle d'octroi AMM, la dynamique des inclusions, l'histoire naturelle de la maladie et la taille d'effet escompté. Il

faut également veiller à une mise en place d'un suivi par la HAS du délai convenu avec l'industriel (SEM-CT) : état d'avancement lors du premier renouvellement ou au plus tard un an après la décision favorable puis suivi régulier. Dans chaque situation, un délai sera imposé par la HAS, en fonction du contexte, car il n'est pas possible d'envisager un délai standard pour toutes les situations.



ACCÉLÉRATION DE L'ACCÈS : VERS DES ÉVALUATIONS DYNAMIQUES (LIVING HTA)

Patrice VERPILLAT

Head of Real World Evidence (TDA-RWE), Data Analytics and Methods Task Force (TDA); EMA (European Medicines Agency)



VERS UNE GÉNÉRATION DES DONNÉES CLINIQUES DANS LE CYCLE DE VIE DE L'INNOVATION

Patrice Verpillat indique que l'essai clinique demeure central pour toute décision réglementaire. Depuis quelques années, il s'emploie à faire évoluer cette situation, en ajoutant un niveau d'évidence complémentaire. Dans ce processus, la voix des patients prend une importance croissante et sera renforcée par la nouvelle législation pharmaceutique. Lorsqu'un besoin est identifié, la question de recherche mène à une réflexion sur l'évidence à générer, évidence qui doit être planifiée et guidée par l'objectif. Une fois qu'une étude est conduite et qu'une décision réglementaire a été prise, le niveau de transparence autour de l'étude et de la décision est critique, pour améliorer le niveau de confiance.

Dans l'UE, la production de RWE à des fins réglementaires est déjà en cours. Plusieurs contrats ont été noués avec des organisations de recherche et des équipes académiques. Le réseau Darwin EU constitue quant à lui un réseau de partenaires de données, d'expertise et de services mis en place par l'Agence européenne des médicaments en février 2022. Les données restent locales, pour des raisons de confidentialité. Un modèle commun de données permet de travailler selon un protocole et une analyse de données standardisés.

Le réseau compte aujourd'hui 30 partenaires. L'objectif est de passer à 40 partenaires au plus tard en février 2026. Il reste difficile de trouver des données de qualité dans certains pays. Ce réseau couvre actuellement environ 180 millions de patients en Europe, avec l'objectif de délivrer une centaine d'études par an.

Rapport annuel de l'EMA

L'EMA établit un rapport annuel d'activité liée à la génération de RWE, dont le premier a été publié en juin 2023, pour la période de septembre 2021 à février 2023. Le deuxième rapport a été publié en juillet 2024 et le troisième sera publié le 30 juin. Dans le second rapport, il a été reporté que sur la période, 60 questions de recherche ont été adressées : 31 étaient faisables et 21 ne l'étaient pas, 8 faisant l'objet d'une faisabilité au moment de la fin de la période.

Sur les 31 questions, 9 ont été finalisées. Dans le prochain rapport, 107 questions de recherche ont été adressées, dont 70 considérés comme faisables et 33 finalisés pendant la période.

Le premier rapport recommandait la poursuite de l'extension du réseau, ce qui a été le cas. Cette extension sera poursuivie cette année non seulement en Europe mais aussi en dehors, comme aux USA par exemple. Un travail a également été mené pour une meilleure anticipation des besoins ces dernières années. Pour certaines procédures réglementaires, les périodes sont en effet très courtes. En moyenne, les études du réseau sont réalisées en quatre mois, ce qui est remarquable, contre huit mois pour les études plus complexes. Il faudra également continuer à construire des capacités et développer des expertises en interne.

Conditions d'utilisation des médicaments

Les études portent principalement sur les conditions d'utilisation des médicaments, leur sécurité et l'analyse épidémiologique des maladies ; ce sont les anti-infectieux, les anticancéreux et les médicaments du système nerveux central les plus concernés.

L'Agence a notamment récemment répondu à des questions portant sur le risque potentiel de suicide avec l'utilisation de Doxycycline ou encore sur les différences entre les pathologies de dermatomyosite chez les enfants et les adultes.

(SUITE)

QUESTIONS / RÉPONSES



■ **Pierre Levy** constate que plusieurs études ont été demandées par des agences HTA. Il demande des précisions sur la typologie des demandes reçues par l'Agence et sur la croissance potentielle liée au programme Darwin EU.

■ **Patrice Verpillat** explique que ce programme est un outil réglementaire, permettant d'aider à la prise de décision réglementaire. Cet outil est également disponible pour d'autres parties prenantes. Plusieurs études sont en cours pour des partenaires non réglementaires. Par exemple, une étude de faisabilité a été mise en œuvre sur l'ensemble du réseau, afin d'identifier les variables liées à l'obésité.

■ **Pierre Cochat** s'interroge sur la méthodologie employée pour nourrir la base de données, prenant l'exemple de l'obésité. Il demande comment sont sélectionnés les centres enseignants en la matière et comment l'Agence a accès à l'exhaustivité des données.

■ **Patrice Verpillat** précise qu'il ne s'agit pas d'une base de données, mais d'un réseau de bases de données. La sélection est fondée sur la qualité des bases de données elle-même et des appels à candidatures sont lancés pour la sélection de ces centres. A chaque question de recherche, la faisabilité est réévaluée dans l'ensemble des bases de données du réseau.

■ **Pierre Cochat** demande si l'Agence utilise un système de dénominateurs communs multiples pour choisir ses bases de données ou s'il les sélectionne en fonction de critères plus précis.

■ **Patrice Verpillat** répond que l'Agence utilise un certain nombre de critères pour cette sélection et

s'emploie aussi à se doter d'une forme de représentativité européenne.

■ **Chantal Belorgey** intervient en sa qualité de citoyenne et de patiente pour s'interroger sur le lien entre l'Agence et l'espace européen des données de santé.

■ **Patrice Verpillat** explique que l'une des études de Darwin EU a servi de projet pilote dans le cadre de la construction de l'EHDS.

■ **Chantal Belorgey** demande si ces données seront accessibles au public.

■ **Patrice Verpillat** répond que leur ouverture est envisagée, sous réserve de contrôles appropriés.

■ **Pierre Levy** demande si des industriels pourraient également demander la réalisation d'études auprès de l'Agence.

■ **Patrice Verpillat** répond que ce n'est pas le cas pour le moment, mais signale que d'autres parties prenantes, notamment des agences nationales, peuvent effectivement poser des questions. Les industriels pourront être associés dans un deuxième temps, éventuellement selon le modèle américain, tout en veillant à maintenir une certaine indépendance. Il ne s'agit pas d'une priorité pour le moment cependant.

■ **Pierre Levy** remercie l'ensemble des intervenants et se réjouit de constater que, dans le domaine de la santé, l'Europe constitue une réalité tangible.