

2024-2025

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

**Impact des critères
intermédiaires et de substitution
sur les avis rendus par la
Commission de la Transparence**

-

**Impact of surrogate endpoints on
the Transparency Committee's
opinions**

PITON Hugo

Né le 19 novembre 2000 à Ancenis (44)

Sous la direction de Mme Éloïse DURAND
et la co-direction de M. Denis SERAPHIN

Membres du jury

Anne LANDREAU | Président

Éloïse DURAND | Directeur

Denis SERAPHIN | Co-Directeur

Adélie WINDSOR | Membre

Soutenue publiquement le :
XX XX XXXXXX XXXX



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Hugo Piton déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

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

signé par l'étudiant(e) le **18/04/2025**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSERAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine



JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale		
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine



MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Pharmacie
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	
GUELFJ Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine



PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER

BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	Santé

PAST-MAST

AUBRUCHET Hélène	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
MARSAN-POIROUX Sylvie	COMMUNICATION	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

AHU

CORVAISIER Mathieu	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
ROBIN Julien	DISPOSITIF MEDICAUX	Pharmacie

REMERCIEMENTS

Au moment où je pose la dernière pierre à cet édifice académique, alors que les dernières pages de cette thèse se referment, c'est avec une profonde émotion que je saisis ces lignes. Ces lignes, bien au-delà des avancées scientifiques, ne sont pas dédiées à la science ou à la recherche, mais à la gratitude. Elles sont un écho pour celles et ceux qui, par leur soutien, leur savoir ou leur présence, ont éclairé ce chemin et m'ont permis de franchir cette étape décisive.

Aux membres de mon jury...

...Au Professeur Anne LANDREAU, Présidente de ce jury, je vous exprime ma vive gratitude d'avoir accepté cette responsabilité. Je garde un souvenir particulièrement vif de vos cours de mycologie, qui m'ont ouvert les yeux – et l'esprit – sur un monde fascinant. Grâce à vous, j'aborde désormais le règne des champignons avec une vigilance éclairée et une curiosité renouvelée. Votre présence est un véritable honneur.

...Au Docteur Éloïse DURAND, un immense merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Ta disponibilité, tes conseils et ton soutien tout au long de ce projet ont été inestimables. Cette collaboration a été d'autant plus riche qu'elle fait suite à notre année de travail ensemble, où j'ai eu la chance de t'avoir comme manager. Tu as été pour moi une manager exemplaire, une mentore et une source d'inspiration fondamentale pour mon cheminement professionnel futur.

...Au Professeur Denis SERAPHIN, je vous remercie d'avoir accepté de co-diriger ce travail. Votre accompagnement précieux, vos relectures attentives et vos conseils avisés ont été déterminants pour renforcer la robustesse de cette thèse.

...Au Docteur Adélie WINDSOR, je te remercie grandement d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Notre collaboration passée me permet de savoir à quel point ton avis et tes connaissances enrichiront considérablement cette soutenance.

À mes proches...

...À ma famille, je souhaite adresser mes remerciements les plus chaleureux. Votre amour inconditionnel, votre patience et votre soutien indéfectible ont été des piliers essentiels tout au long de ces années. Que ce soit par vos encouragements, votre écoute ou votre simple présence, vous avez toujours su me donner la force de persévérer. Ce diplôme est autant le fruit de mes efforts que de votre confiance et de votre soutien constant !

...Et à "la clique", avec qui j'ai eu la chance de partager tant de rires, d'aventures et de moments inoubliables depuis mon plus jeune âge. Votre complicité, votre énergie et nos souvenirs partagés ont été une source de joie et d'équilibre précieuse, me permettant de décompresser et de me ressourcer tout au long de ce parcours. Merci pour tout !

...À mes amis, je ne vous remercierai jamais assez pour votre présence constante, vos encouragements et votre patience durant cette aventure. Nous avons partagé tant de rires et de moments inoubliables au fil des années. Vous avez fait de ces années un chapitre lumineux de ma vie. Sachez que cette thèse porte également une part de vous, car votre amitié a indéniablement façonné cette histoire. Je me réjouis déjà des belles années à venir et des nouveaux chapitres que nous écrivons ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	2
TABLES DES TABLEAUX	4
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
INTRODUCTION	7
PARTIE 1 : L'ACCÈS AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE.....	9
1. Recherche et développement.....	10
1.1. Recherche exploratoire.....	10
1.2. Le développement pré-clinique : les premiers pas du développement	11
1.3. Le développement clinique : efficacité et sécurité	11
2. Autorisation	13
2.1. L'autorisation de mise sur le marché	13
2.1.1. Au niveau européen	14
2.1.2. Au niveau national.....	14
2.2. Accès au marché	15
2.3. L'évaluation en vue du remboursement.....	16
2.3.1. Évaluation scientifique de la Commission de la Transparence.....	16
2.3.2. Évaluation médico-économique de la Commission d'évaluation économique et de santé publique.....	17
2.4. La procédure de fixation du prix des médicaments.....	18
2.5. Décision finale d'inscription au remboursement	19
PARTIE 2 : LES CRITÈRES INTERMÉDIAIRES ET DE SUBSTITUTION DANS L'ACCÈS AU REMBOURSEMENT : CADRE THÉORIQUE ET RÉGLEMENTAIRE	20
1. Le rôle déterminant de la HAS dans l'accès au marché des médicaments en France	21
1.1. Généralités sur la HAS.....	21
1.1.1. Présentation de la HAS	21
1.1.2. Missions de la HAS.....	21
1.2. L'évaluation médico-technique par la CT	22
1.3. Doctrine de la HAS et critères d'évaluation	22
1.4. Conclusions rendues par la CT	23
1.4.1. Le Service Médical Rendu	23
1.4.2. L'intérêt de Santé Publique (ISP)	24
1.4.3. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)	24
1.4.4. La place dans la stratégie thérapeutique	25
1.4.5. La population cible.....	26
1.4.6. Intérêt des critères d'évaluation de la CT	26
2. Les concepts de critère intermédiaire et de critère de substitution.....	27
2.1. Définitions	27
2.2. Exemples de critères intermédiaires et de critères de substitution	29

PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES CRITÈRES INTERMÉDIAIRES ET DE SUBSTITUTION DANS LES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

.....	31
1. Objectifs	31
2. Méthode	32
2.1. Design de l'étude.....	32
2.2. Question de recherche.....	33
2.3. Source de données et stratégie de recherche	34
2.4. Méthodologie de collecte des données.....	35
2.4.1. Identification des avis	35
2.4.2. Processus de collecte des avis	36
2.5. Structuration de la base de données.....	36
2.6. Validation et fiabilité des données	38
3. Résultats	39
3.1. Présentation générale des résultats de la base de données	39
3.2. Analyse des produits ayant reçu un avis défavorable au remboursement : les SMRi	43
3.3. Analyse des produits ayant reçu un avis favorable au remboursement : les ASMR I à V	48
3.3.1. Produits ayant obtenu une ASMR I, II ou III	48
3.3.2. Produits ayant obtenu une ASMR IV	53
3.3.3. Produits ayant obtenu ASMR V	61
4. Discussion.....	68
4.1. Méthodologie de l'analyse rétrospective	68
4.1.1. Forces et limites de l'étude : portée et contraintes méthodologiques	68
4.1.2. Perspectives d'approfondissement et pistes de prolongements de l'étude	69
4.2. Discussion des résultats de l'étude	71
4.3. Acceptabilité des « surrogate endpoints »	73
4.4. Niveau de preuve requis par la HAS	74
4.5. Comparaison européenne : vers une convergence des pratiques ?	80
4.5.1. État des lieux : divergences nationales dans l'évaluation des critères de substitution.....	80
4.5.2. Prudence commune des HTA vis-à-vis des critères intermédiaires ou de substitution.....	82
4.5.3. EuHTA : une opportunité pour harmoniser les approches méthodologiques en Europe ?.....	84
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Le cycle de vie d'un médicament (source : LEEM).....	9
Figure 2 : Les phases des essais cliniques.....	11
Figure 3 : Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché (8)	13
Figure 4 : Le processus d'accès au marché des médicaments en France	15
Figure 5 : Diagramme de flux PRISMA des avis identifiés et analysés dans l'étude	40
Figure 6 : Répartition des types de demandes évaluées par la CT entre 2020 et 2023 (n=46).....	41
Figure 7 : Répartition des produits selon le niveau de SMR octroyé par la CT sur la période étudiée (n=46).....	42
Figure 8 : Répartition des produits selon le niveau d'ASMR octroyée par la CT sur la période étudiée (n=41*)	42
Figure 9 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu un SMRi	44
Figure 10 : Répartition des aires thérapeutiques des produits ayant obtenu une ASMR I à III.....	49
Figure 11 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu une ASMR de niveau I à III	50
Figure 12 : Répartition des aires thérapeutiques des produits ayant obtenu une ASMR IV	55
Figure 13 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu une ASMR IV	56
Figure 14 : Type d'étude menée parmi les produits ayant obtenu une ASMR IV	58
Figure 15 : Comparateurs utilisés dans l'étude pivotale des produits ayant obtenu une ASMR IV	58
Figure 16 : Répartition des aires thérapeutiques des produits ayant obtenu une ASMR V	63
Figure 17 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu une ASMR V	63
Figure 18 : Type d'étude menée parmi les produits ayant obtenu une ASMR V	65

Figure 19 : Compérateurs utilisés dans l'étude pivotale des produits ayant obtenu une ASMR V	65
Figure 20 : Accès au remboursement des produits sans données de morbi-mortalité (n=29) par rapport à l'échantillon total (n=46).....	76
Figure 21 : Accès au remboursement des produits étudiés selon la présence ou non de critères de morbi-mortalité associés (n=41*)	77
Figure 22 : Accès au remboursement des produits étudiés, selon le niveau d'ASMR, avec octroi préalable d'un accès dérogatoire (AP ou ATU) (n=16*)	79

TABLES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Taux de prise en charge par l'assurance maladie selon le niveau de SMR .	16
Tableau 2 : Les différents niveaux d'ASMR attribuables à un médicament	25
Tableau 3 : Exemple de critères intermédiaires/substitution et des critères cliniques prédits par domaine thérapeutique	30
Tableau 4 : PICO(S-T)	32
Tableau 5 : Termes utilisés pour l'identification des avis d'intérêt pour la conduite de l'étude	34
Tableau 6 : Répartition du nombre d'avis CT évalués par année sur la période de l'étude (n=46).....	40
Tableau 7 : Principales caractéristiques des produits ayant obtenu un SMRi	43
Tableau 8 : Principales caractéristiques de l'étude pivotale des produits ayant obtenu un SMRi.....	45
Tableau 9 : Principales caractéristiques des produits ayant obtenu une ASMR I à III ..	49
Tableau 10 : Caractéristiques de l'étude de référence des produits ayant obtenu une ASMR de niveau I à III.	51
Tableau 11 : Caractéristiques générales des produits ayant obtenu une ASMR IV.....	54
Tableau 12 : Caractéristiques de l'étude de référence des produits ayant obtenu une ASMR IV.....	57
Tableau 13 : Nombre de points récurrents soulevés dans les avis CT relatifs au niveau de preuve des études	60
Tableau 14 : Caractéristiques générales des produits ayant obtenu une ASMR V.....	62
Tableau 15 : Caractéristiques de l'étude de référence des produits ayant obtenu une ASMR V.....	64
Tableau 16 : Nombre de points récurrents soulevés dans les avis CT relatifs au niveau de preuve des études	67
Tableau 17 : Résumé des considérations méthodologiques de l'Allemagne, la France et du Royaume-Uni (67)	80

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADPIC	Aspects des Droits de Propriété Intellectuelle
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP	Accès Précoce
AP1	Accès Précoce pré-AMM
AP2	Accès Précoce post-AMM
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCP	Comparateur Cliniquement Pertinent
CEESP	Commission Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CNEDIMTS	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de la Transparence
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DFGe	Débit de Filtration Glomérulaire estimé
Dlco	Capacité de diffusion
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EuHTA	Agence Européenne d'évaluation des technologies de santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine A1c
HGE	Hépatogastro-entérologie
HTA	<i>Health technology assessment</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ISP	Intérêt de Santé Publique
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
JCA	<i>Joint Clinical Assessment</i>

LDL-c	Lipoprotéines de basse densité
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PIC	Procédure d'Instruction Complète
PICOST	<i>Population, intervention, comparateur, outcomes, study design, time frame</i>
PK	Pharmacocinétique
PRISMA	<i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses</i>
PSUR	<i>Periodic Safety Update Reports</i>
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
R&D	Recherche et développement
RCT	<i>Randomized controlled trials</i>
SG	Survie globale
SMR	Service Médical Rendu
SMRi	Service Médical Rendu insuffisant
SSP	Survie sans progression
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'évaluation des médicaments est un pilier fondamental des systèmes de santé actuels, assurant que les nouvelles thérapies proposées aux patients sont à la fois efficaces, bien tolérées et économiquement pertinentes. Dans un contexte de ressources limitées, ces évaluations visent à garantir que les innovations médicales apportent une réelle valeur ajoutée, tant sur le plan clinique que économique. En France, cette évaluation repose sur plusieurs dimensions, dont l'évaluation clinique réalisée par la Haute Autorité de Santé (HAS) à travers sa Commission de la Transparence (CT).

Les critères de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) jouent un rôle crucial dans ce processus. Le SMR évalue, relativement à ses comparateurs, l'intérêt clinique global d'un médicament pour être pris en charge par la solidarité nationale, tandis que l'ASMR apprécie la valeur ajoutée de l'innovation thérapeutique par rapport aux traitements existants, déterminant ainsi le niveau d'innovation apporté (1). Ces évaluations influencent directement les décisions de remboursement et de fixation des prix, cruciales pour l'accès des patients aux nouveaux traitements, surtout dans un environnement économique où les budgets de santé sont de plus en plus contraints.

Pour la HAS, ces évaluations permettent de déterminer si le produit évalué justifie une prise en charge de la solidarité nationale. Pour ce faire, l'industriel doit soumettre un dossier complet comprenant diverses informations sur son produit, notamment les données issues des essais cliniques. Ces données cliniques sont recueillies dans le but de démontrer l'efficacité, la tolérance et le bénéfice thérapeutique que le médicament offre aux patients. Ces essais cliniques sont conçus autour de critères de jugement bien définis, qui jouent un rôle central dans l'évaluation globale du médicament. Ces critères doivent être cliniques, c'est-à-dire directement liés à l'état de santé du patient, comme la survie, l'amélioration des symptômes, ou la qualité de vie. Cependant, il n'est pas toujours possible d'obtenir à court ou moyen terme des données sur ces critères cliniques. Pour améliorer la pertinence des données recueillies, les industriels se tournent alors vers des critères alternatifs.

Dans ce cadre, l'utilisation de critères intermédiaires et de substitution dans les essais cliniques prend une importance accrue. Ces critères, tels que les biomarqueurs ou les mesures cliniques

intermédiaires, sont souvent utilisés pour évaluer l'efficacité des traitements de manière plus rapide et plus économique. De plus, la faisabilité de la collecte de données sur la morbi-mortalité, qui peut être longue et complexe, justifie généralement l'utilisation de ces critères comme critère de jugement principal des essais cliniques. Cela permet de surmonter les obstacles liés à la durée nécessaire pour observer des résultats cliniques finaux, tels que la survie ou les événements cliniques majeurs, et de ce fait accélérer la mise à disposition de traitements qui pourraient s'avérer innovants aux patients. Néanmoins, il subsiste des défis liés à l'acceptation de ces critères notamment en ce qui concerne leur capacité à prédire de manière fiable les bénéfices cliniques finaux.

L'intérêt d'étudier l'impact des critères intermédiaires et de substitution sur les décisions de remboursement est donc double. D'une part, il s'agit de comprendre comment ces critères influencent l'évaluation des médicaments, dans un contexte où l'innovation pharmaceutique se heurte à des contraintes budgétaires et où il devient plus difficile pour les industriels de fournir des preuves cliniques robustes en raison du moindre recours aux essais cliniques randomisés et au choix d'un critère de jugement clinique. D'autre part, il est essentiel d'évaluer si ces critères permettent de capturer adéquatement les bénéfices cliniques réels pour les patients.

La première partie de ce travail est consacrée à la description du cycle de vie d'un médicament, permettant de mieux comprendre l'importance de l'accès au marché dans ce processus. La deuxième partie explore les concepts, définitions et bases scientifiques liés à l'utilisation des critères d'évaluation, en détaillant le rôle central de la HAS dans l'évaluation des médicaments en France. Enfin, la troisième se concentre sur une analyse rétrospective des avis rendus par la HAS concernant les médicaments évalués sur la base de critères intermédiaires et de substitution. L'objectif principal de cette dernière partie est de déterminer comment les critères intermédiaires et de substitution influencent l'évaluation et l'avis de remboursement de ces produits par la HAS.

PARTIE 1 : L'ACCÈS AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

Depuis près de deux siècles, les médicaments ont contribué à des avancées thérapeutiques constantes (2). Ce parcours est marqué par des percées majeures, qui offrent des traitements pour des maladies autrefois incurables, ainsi que par des améliorations continues qui augmentent l'efficacité, la facilité d'utilisation et la sécurité des médicaments. Ces innovations dépassent le simple bénéfice clinique en apportant des améliorations concrètes à la qualité de vie des patients, en optimisant l'organisation des soins et en générant des économies pour les systèmes de santé.

Dans ce contexte et afin de saisir l'importance de l'accès au marché du médicament dans son cycle de vie, il convient de se remémorer les grandes étapes de sa genèse. Comme le montre la Figure 1, le cycle de vie d'un médicament se décompose généralement en trois phases majeures.

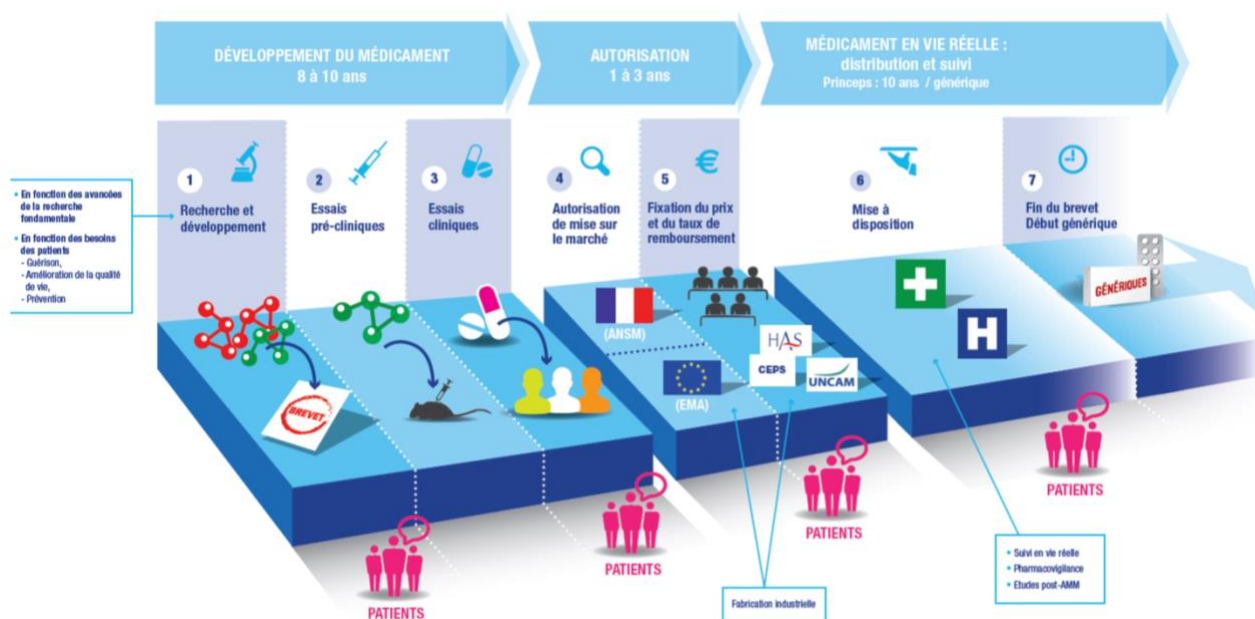


Figure 1 : Le cycle de vie d'un médicament (source : LEEM)

La première est la phase de recherche et développement (R&D). C'est une étape longue, coûteuse et incertaine, au cours de laquelle des molécules prometteuses sont identifiées et sélectionnées. Leur efficacité et leur sécurité sont ensuite évaluées à travers des études précliniques et cliniques rigoureuses. Ce processus vise à optimiser le candidat-médicament pour qu'il réponde aux besoins thérapeutiques tout en respectant des normes élevées de qualité et de sécurité.

Le cycle de vie se poursuit avec une phase d'évaluation réglementaire, dont l'objectif est d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché et de définir les conditions d'accès, y compris les aspects financiers.

Enfin, la phase d'accès aux patients intervient, accompagnée d'une surveillance continue pour garantir la sécurité et l'efficacité du produit après sa commercialisation, on parle alors de pharmacovigilance.

1. Recherche et développement

La première étape du cycle de vie d'un médicament est la phase de R&D, qui consiste en la recherche de nouveaux composés chimiques ou biotechnologiques ayant des propriétés thérapeutiques.

1.1. Recherche exploratoire

La recherche exploratoire, première phase du développement d'un médicament, inclut deux étapes principales : la recherche fondamentale et le criblage.

La recherche fondamentale a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes et facteurs liés aux maladies ciblées, en examinant des aspects comme l'épidémiologie, la physiopathologie et les biomarqueurs. Elle permet aussi de valider des cibles thérapeutiques potentielles en identifiant des processus biologiques clés dans le développement des maladies.

Le criblage, ensuite, consiste à tester un grand nombre de molécules, souvent plus de 10 000, à l'aide de technologies automatisées pour identifier une centaine de « têtes de série » qui présentent un potentiel thérapeutique (3).

À la fin de la recherche exploratoire, un brevet peut être déposé, offrant une exclusivité commerciale de 20 ans grâce à l'accord sur les aspects des droits de propriété intellectuelle (ADPIC), en contrepartie de la publication de l'innovation (4).

1.2. Le développement pré-clinique : les premiers pas du développement

Le développement de médicaments se poursuit ensuite par une phase de recherche appliquée, où l'efficacité et la sécurité des candidats-médicaments sont évaluées de manière approfondie. Cette phase comprend les études précliniques, réalisées principalement sur des modèles animaux en laboratoire, et les essais cliniques chez l'homme.

Le développement préclinique débute par des tests *in vitro* sur des systèmes cellulaires ou cultures, puis progresse vers des études *in vivo* sur des modèles animaux (5). Cette étape est cruciale pour recueillir des données sur la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicité du médicament dans des contextes non humains. Elle offre une première évaluation du comportement du candidat-médicament et permet d'identifier des effets indésirables potentiels à surveiller au cours des essais cliniques. À l'issue de cette phase, une sélection d'environ une dizaine de candidats potentiels est retenue pour passer aux tests chez l'humain (3).

1.3. Le développement clinique : efficacité et sécurité

L'évaluation clinique d'un candidat médicament marque le début de son expérimentation chez l'homme. Son objectif est de mesurer la sécurité et l'efficacité du médicament, que ce soit chez des volontaires sains ou malades. La mise sur le marché du médicament dépendra d'une balance bénéfice/risque favorable, signifiant que les avantages pour la santé surpassent les éventuels effets indésirables. Cette évaluation clinique de la sécurité et de l'efficacité d'un nouveau médicament s'effectue en quatre phases successives, chacune étant réalisée par le biais d'un essai distinct (Figure 2).

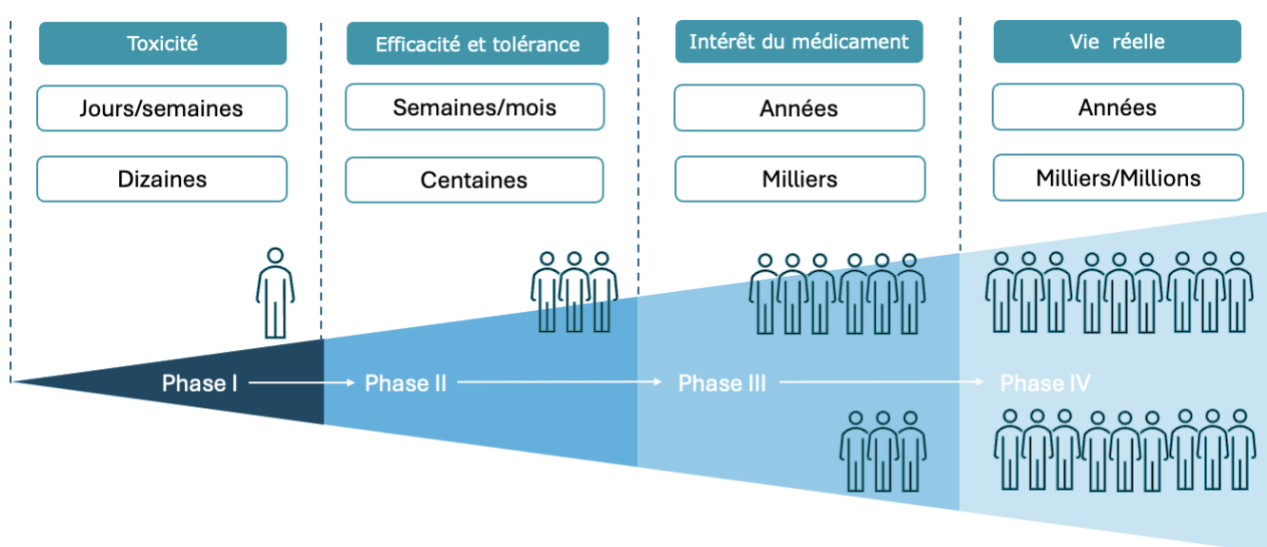


Figure 2 : Les phases des essais cliniques

a) Essais cliniques de phase I

La phase I marque la première administration du médicament chez l'humain, impliquant généralement un groupe restreint de volontaires (entre 10 et 100), qui peuvent être sains ou malades selon la pathologie ciblée. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité du médicament et d'en déterminer la toxicité. Cela inclut des analyses approfondies de son absorption, distribution, métabolisme et élimination dans l'organisme. Réalisés dans un environnement contrôlé, ces essais comportent des examens réguliers (cardiaques, respiratoires, sanguins) afin de définir la dose maximale tolérable pour les étapes suivantes.

b) Essais cliniques de phase II

La phase II se concentre sur l'efficacité et la tolérance du médicament chez les patients atteints de la maladie visée, avec un échantillon plus large, généralement entre 100 et 300 participants. Cette phase vise à identifier la dose minimale efficace et à mieux évaluer les effets indésirables potentiels. Souvent divisée en deux étapes, la première partie permet d'établir la dose optimale, tandis que la seconde teste cette dose auprès d'un groupe élargi, fournissant ainsi une « preuve de concept » sur les bénéfices thérapeutiques initiaux.

c) Essais cliniques de phase III

Aussi appelée essai thérapeutique, la phase III est cruciale pour démontrer l'efficacité clinique du médicament dans une large population de patients, comptant de plusieurs centaines à plusieurs milliers selon la pathologie. Cette étape est essentielle avant la demande d'AMM, car elle compare le nouveau médicament à un traitement de référence ou un placebo pour confirmer son bénéfice thérapeutique. Les essais de phase III, réalisés en groupes comparatifs (études « pivot »), s'étendent sur plusieurs années pour confirmer que les bénéfices thérapeutiques l'emportent sur les risques (effets indésirables).

d) Essais cliniques de phase IV

La phase IV a lieu après le début de la commercialisation. Elle vise à surveiller l'utilisation du médicament à long terme dans des conditions réelles pour identifier des effets secondaires rares ou des complications non observées précédemment. Ces essais, interventionnels et pouvant durer plusieurs années, concernent un grand nombre de patients et permettent une évaluation continue de la sécurité du médicament dans une population large.

2. Autorisation

2.1. L'autorisation de mise sur le marché

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est la première étape indispensable pour permettre la commercialisation d'un médicament dans l'un des États membres de l'Union Européenne (UE) (6). Elle constitue une obligation légale, conforme à l'article 6 de la directive 2001/83/CE, transposé dans le droit français à l'article L5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP) (7).

Il existe quatre types de procédures d'AMM : trois sont de portée européenne (centralisée, décentralisée et de reconnaissance mutuelle) tandis que la quatrième, la procédure nationale, est propre à chaque pays (Figure 3).

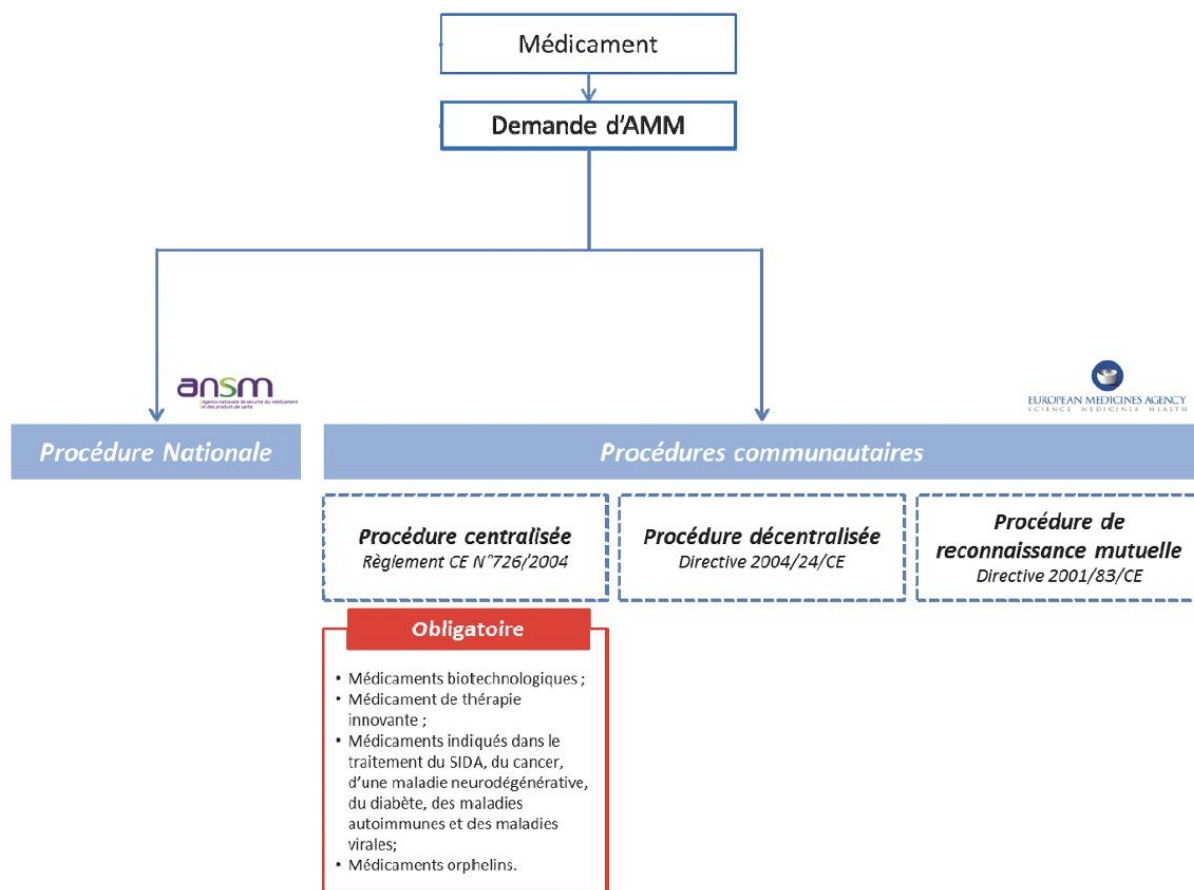


Figure 3 : Les différentes procédures d'autorisation de mise sur le marché (8)

2.1.1. Au niveau européen

Au niveau européen, il existe trois procédures d'AMM permettant de commercialiser des médicaments dans les États membres de l'UE (9).

a) La procédure centralisée

La procédure centralisée vise les médicaments destinés à tous les États membres et délivre une AMM par la Commission européenne (CE), valide dans l'ensemble des pays de l'Union. Toutefois, le laboratoire a la liberté de choisir dans quels pays il souhaite effectivement commercialiser son médicament. Néanmoins, certains types de médicaments doivent obligatoirement suivre cette procédure : ceux issus des biotechnologies, les médicaments de thérapie innovante, ceux contenant une nouvelle substance active innovante, ainsi que les traitements pour des maladies graves comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le cancer, les maladies neurodégénératives, le diabète, les maladies auto-immunes, et les infections virales. Les médicaments orphelins, destinés aux maladies rares, relèvent également de cette procédure.

b) La procédure décentralisée

La procédure décentralisée s'applique aux médicaments non encore autorisés dans l'UE et ciblant plusieurs États membres. Dans ce cadre, le laboratoire choisit un État membre de référence, qui conduira l'évaluation au nom des autres pays concernés. L'AMM accordée par cet État de référence est ensuite reconnue dans les autres États membres concernés.

c) La reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle s'adresse aux médicaments déjà autorisés dans un des États membres par une procédure nationale. Le laboratoire sélectionne les nouveaux pays où il souhaite élargir la commercialisation. Dans ce cas, l'État membre ayant initialement délivré l'AMM joue le rôle de référent pour les autres pays souhaités, et l'AMM est ensuite étendue à ces États via les autorités nationales compétentes.

2.1.2. Au niveau national

Au niveau national, pour un médicament destiné à être commercialisé dans un seul État membre, la procédure nationale est applicable. L'AMM est évaluée et délivrée par l'autorité compétente de ce pays, valable uniquement sur son territoire. En France, cette autorité compétente est l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

2.2. Accès au marché

Dès que l'AMM est obtenue, le médicament peut être commercialisé dans l'un des États membres de l'UE.

Si l'industriel ne sollicite pas le remboursement par l'assurance maladie, la procédure est simple puisque le prix du médicament est alors fixé librement par le fabricant. Le médicament peut alors être mis en vente sans délai sur un ou plusieurs marchés, en fonction du type de procédure choisi et dans le respect des conditions définies par l'AMM. Toutefois, sans soutien financier de la solidarité nationale, il est peu probable qu'un médicament, surtout s'il est onéreux, soit largement prescrit ou acheté, ce qui peut représenter un manque à gagner pour les industriels.

En revanche, si l'industriel souhaite que son médicament soit pris en charge par la solidarité nationale, il doit suivre la procédure d'accès au marché national. En France, cela implique que l'industriel attende la décision finale d'inscription au remboursement, officialisée par un arrêté ministériel publié au Journal Officiel de la République française. Avant cette étape, un processus d'évaluation et de négociation est mis en place pour déterminer les conditions d'accès au marché des médicaments sur le territoire français.

En France, le processus d'accès au marché des produits de santé est un processus faisant intervenir un grand nombre d'acteurs (Figure 4). Conformément à la directive européenne 89/105/CEE, cette procédure de droit commun, allant de l'obtention de l'AMM jusqu'à la publication au Journal Officiel, ne doit pas dépasser 180 jours (10).

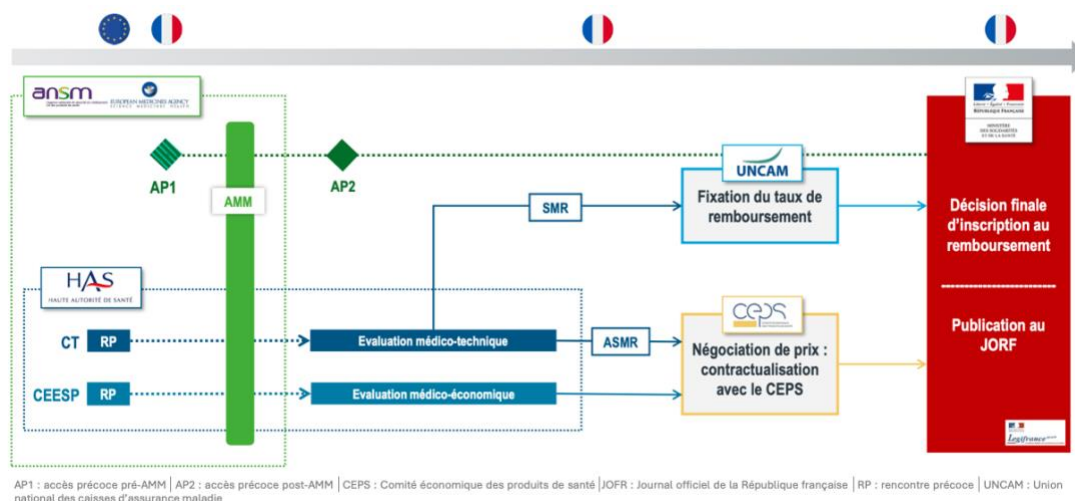


Figure 4 : Le processus d'accès au marché des médicaments en France

2.3. L'évaluation en vue du remboursement

2.3.1. Évaluation scientifique de la Commission de la Transparence

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique souhaite que son médicament soit remboursé par la Sécurité Sociale, il doit soumettre son dossier à la HAS, où la CT évalue le médicament et rend ensuite un avis fondé sur des données cliniques (11).

Cette évaluation par la CT de la HAS se concentre sur deux questions fondamentales :

1. Le médicament a-t-il assez d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?

La réponse à cette question repose sur l'évaluation du SMR, qui exprime l'intérêt clinique global du médicament pour le patient comparativement à ses comparateurs. Ce niveau de SMR détermine également le taux de remboursement que l'Union national des caisses d'assurance maladie (UNCAM) pourrait appliquer (Tableau 1) (12).

Niveau de SMR	Taux de prise en charge par l'assurance maladie
Important	65 %
Modéré	30 %
Faible	15 %
Insuffisant	0 %

Tableau 1 : Taux de prise en charge par l'assurance maladie selon le niveau de SMR

2. Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ?

Cette seconde question est explorée via l'ASMR (allant de I pour une innovation majeure à V pour une absence de progrès), qui évalue le degré d'innovation ou de bénéfice supplémentaire que le médicament apporte par rapport aux thérapies déjà disponibles (11). Une ASMR élevée permet de valoriser les avancées thérapeutiques et, potentiellement, de justifier un prix plus élevé. Cette évaluation comparative est cruciale pour diriger ensuite le financement public vers les options thérapeutiques les plus efficaces et bénéfiques pour les patients.

2.3.2. Évaluation médico-économique de la Commission d'évaluation économique et de santé publique

Pour les médicaments se revendiquant innovants ou susceptibles d'avoir un impact financier important sur les dépenses de l'Assurance maladie, la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS réalise une évaluation complémentaire de l'efficacité. Cette analyse, aussi appelée « évaluation médico-économique », permet d'apprécier le rapport coût-efficacité du médicament (13).

Le principe de l'évaluation médico-économique est de comparer les coûts et les bénéfices de différents produits, services ou programmes de santé sur une période déterminée, afin de guider les décisions publiques vers les options qui apportent le plus grand bien collectif, dans un contexte de ressources limitées (14). Cette évaluation vise à déterminer la « rentabilité » d'une intervention publique en santé, mais sans se limiter à une approche purement financière : les bénéfices sont également mesurés en termes non monétaires, tels que la réduction de la morbi-mortalité, l'allongement de l'espérance de vie, l'amélioration de la qualité de vie, etc. Cette analyse intègre également des éléments importants comme l'accès aux soins et l'équité, pour une vision globale de l'impact de chaque intervention.

La CEESP utilise ainsi des indicateurs spécifiques, tels que le coût par année de vie gagnée ajustée par la qualité de vie (QALY), pour estimer l'impact du médicament sur le budget de la Sécurité Sociale et sa rentabilité pour la société (13). Ce processus est particulièrement important pour les médicaments innovants, car il permet de contrôler les dépenses tout en maintenant un accès aux nouveaux traitements.

Les médicaments concernés par cette évaluation complémentaire par la CEESP sont les :

- Médicaments pour lesquels les industriels revendiquent un niveau d'ASMR majeur, important ou modéré.
- Médicaments dont le chiffre d'affaires prévisionnel hors taxe pour l'indication concernée dépasse vingt millions d'euros.
- Médicaments de thérapies innovantes.

2.4. La procédure de fixation du prix des médicaments

Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) est l'organisme public responsable de la négociation et de la fixation des prix des médicaments remboursables en France, généralement à l'issue d'une négociation avec l'entreprise pharmaceutique qui le commercialise. Relevant du ministère de la Santé et de la Prévention et du ministère de l'Économie et des Finances, le CEPS joue un rôle clé en établissant un prix cohérent pour les médicaments qui correspond à leur apport thérapeutique tout en maintenant la viabilité économique pour l'Assurance Maladie(15).

Pour fixer le prix et mener les négociations, le CEPS et les industriels s'appuient sur un document de référence : l'accord cadre. L'accord cadre est un document contractuel qui régit les relations entre le LEEM (syndicat des entreprises du médicament) et le CEPS (16). Cet accord, signé entre les industriels du médicament et le CEPS, établit les règles générales pour la fixation et la révision des prix des médicaments remboursables. Il définit également les engagements des parties en matière de transparence, de respect des prix fixés et des volumes de vente prévus. En fixant les règles du jeu, l'accord cadre garantit une procédure de négociation structurée, qui permet de maintenir l'équilibre entre l'intérêt des industriels et les contraintes budgétaires du système de santé.

La fixation du prix des médicaments se base sur plusieurs critères qui permettent au CEPS à l'industriel de négocier un prix en fonction des caractéristiques et de l'impact du médicament sur la santé publique et le budget national :

- L'ASMR : Un ASMR élevé (ASMR I, II ou III) justifie souvent un prix plus élevé, car il indique un progrès significatif par rapport aux traitements existants. À l'inverse, un médicament n'apportant pas de progrès thérapeutique (ASMR V) doit générer des économies.
- Le prix des comparateurs cliniquement ou économiquement pertinent : Cette analyse de prix par rapport aux concurrents permet de s'assurer que le médicament est cohérent avec le marché et de maintenir une équité dans les tarifs proposés aux patients.
- Les prévisions de volumes de vente : Le prix est aussi influencé par les projections de ventes.

- La population cible : Le CEPS prend en compte la population visée par le médicament (enfants, adultes, patients atteints de pathologies graves, etc.) et son usage dans le parcours de soins.
- Les prix européens : Le CEPS analyse les prix du même médicament dans d'autres pays pour s'assurer de la compétitivité du tarif français. Cette comparaison permet de garantir que le prix est aligné sur les pratiques européennes, évitant ainsi des écarts trop importants qui pourraient désavantager les patients ou les dépenses de santé.
- L'impact budgétaire pour l'Assurance Maladie : L'impact financier du médicament sur les dépenses de l'Assurance Maladie est un facteur déterminant.

En combinant ces critères, le CEPS et le laboratoire négocient un prix qui reflète la valeur thérapeutique du médicament tout en respectant les contraintes économiques du système de santé français.

2.5. Décision finale d'inscription au remboursement

Après la fixation du prix, la décision finale pour le remboursement du médicament revient au ministre chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale après avis de la HAS. À ce stade, le médicament doit être officiellement inscrit sur la liste des produits remboursables, et son taux de remboursement est fixé par le directeur général de l'UNCAM. En effet, un médicament ne pourra être pris en charge que s'il est inscrit sur au moins une des deux listes suivantes :

- La liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux autorisant le remboursement des spécialités dispensées en ville par les pharmaciens d'officine (17);
- La liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics permettant l'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation de ces médicaments par les collectivités publiques (18).

Une fois ces étapes validées et l'arrêté ministériel publié, le médicament peut être commercialisé dans le circuit de droit commun et devient donc accessible aux patients.

PARTIE 2 : LES CRITÈRES INTERMÉDIAIRES ET DE SUBSTITUTION DANS L'ACCÈS AU REMBOURSEMENT : CADRE THÉORIQUE ET RÉGLEMENTAIRE

La première partie de ce travail propose une description détaillée des étapes clés du cycle de vie d'un médicament en France, allant de la phase de recherche et développement jusqu'à sa commercialisation, avec un focus spécifique sur le circuit de droit commun. La compréhension approfondie des étapes du cycle de vie d'un médicament, décrites dans cette première partie, met en évidence l'importance des cadres réglementaires et des mécanismes d'évaluation pour garantir l'accès à des traitements efficaces et bien tolérés. Cependant, ce processus de mise sur le marché s'inscrit également dans un contexte où les enjeux de santé publique, d'innovation thérapeutique et de contraintes économiques imposent d'adopter des outils d'évaluation adaptés aux réalités scientifiques et cliniques actuelles.

C'est dans ce cadre que les critères dits « intermédiaires » ou « de substitution » prennent toute leur importance. Ces outils, bien que complémentaires aux critères de jugements classiques, jouent un rôle crucial dans l'évaluation des nouveaux médicaments, notamment lorsque les données cliniques de long terme ne sont pas encore disponibles. Ils permettent d'anticiper les résultats en s'appuyant sur des indicateurs robustes et reconnus, tout en accélérant l'accès à des innovations thérapeutiques potentiellement majeures.

Cette seconde partie s'articule ainsi autour de deux axes principaux. Le premier vise à analyser en profondeur le cadre théorique et réglementaire régissant les critères intermédiaires et de substitution, en mettant en lumière les principes fondamentaux qui sous-tendent leur définition et leur utilisation. Cette exploration s'accompagne d'un examen détaillé du rôle déterminant de la Haute Autorité de Santé, notamment à travers les évaluations menées par sa Commission de la Transparence, qui constituent un pilier central dans l'accès des médicaments au remboursement.

1. Le rôle déterminant de la HAS dans l'accès au marché des médicaments en France

1.1. Généralités sur la HAS

L'évaluation des médicaments en France repose sur un cadre réglementaire strict visant à garantir leur efficacité, leur sécurité et leur qualité. La HAS joue un rôle central dans ce processus en émettant des avis scientifiques déterminants pour l'accès au marché des produits de santé. La doctrine de la HAS, qui regroupe ses principes, ses méthodes d'évaluation et ses critères décisionnels, est essentielle pour comprendre comment les médicaments sont évalués et quelles implications ces évaluations ont sur l'accès au marché d'un produit en France.

1.1.1. Présentation de la HAS

La HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique, créée dans le cadre de la réforme Douste-Blazy par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie (19). Elle succède à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) qui avait été fondée en 1996 (20).

La gouvernance de la HAS est organisée autour (21) :

- D'un Collège responsable des orientations stratégiques, de la programmation et de la mise en œuvre des missions assignées à la HAS par le législateur. Le Collège est constitué de 8 membres dont un président nommé par le Président de la République qui assurent chacun la présidence d'une commission spécialisée ;
- De neuf commissions spécialisées dont trois commissions réglementaires d'évaluation des technologies de santé, la CT, la CEESP et la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé (CNEDIMTS) ;
- De plusieurs services répartis au sein de cinq directions opérationnelles et d'un secrétariat général, l'ensemble étant dirigé par le président du Collège et le directeur général.

1.1.2. Missions de la HAS

Les objectifs de la HAS sont orientés vers la régulation du système de santé et l'amélioration continue de sa qualité et de son efficacité. Dans cette perspective, elle collabore étroitement avec les pouvoirs publics pour éclairer leurs décisions, avec les professionnels de santé pour optimiser leurs pratiques et organisations, et au bénéfice des usagers afin de renforcer leur capacité à faire des choix éclairés (22).

Les missions de la HAS, définies par l'article L161-37 du Code de la Sécurité Sociale, s'articulent autour de trois axes principaux (23) :

- Évaluer les médicaments, dispositifs médicaux, actes professionnels en vue de leur remboursement
- Recommander les bonnes pratiques professionnelles, élaborer des recommandations vaccinales et de santé publique
- Mesurer et améliorer la qualité dans les hôpitaux, cliniques, en médecine de ville, dans les structures sociales et médico-sociales.

1.2. L'évaluation médico-technique par la CT

La CT est l'une des neuf commissions spécialisées de la HAS. Il s'agit d'une commission scientifique pluridisciplinaire, à vocation consultative, composée de professionnels de terrain et de praticiens qui placent le patient et la santé publique au cœur de leurs priorités. Créée par un arrêté du 12 décembre 1980, la CT était initialement rattachée au ministère de la Santé avant d'être intégrée à l'Agence du médicament en 1993 (24). Elle a progressivement gagné en indépendance jusqu'à son transfert à la HAS en 2005.

1.3. Doctrine de la HAS et critères d'évaluation

L'évaluation des dossiers de transparence et des avis de la CT qui en résultent trouve ses fondements dans la doctrine de la commission. À l'origine, le terme « doctrine » se réfère à un ensemble de théories ou de principes fondamentaux destinés à orienter des stratégies, des actions ou à aider à interpréter des faits. Il est important de noter que ce terme peut parfois avoir une connotation idéologique ou dogmatique, ce qui n'est pas le cas pour la doctrine de la CT (1).

La doctrine de la CT est spécifiquement définie comme un outil de travail. Elle comprend l'ensemble des éléments clarifiant les règles que la CT s'impose pour évaluer les médicaments, en vue de formuler des recommandations sur leur prise en charge. Par conséquent, elle décrit également les attentes de la CT envers les dossiers soumis par les industriels. Cette doctrine est constituée d'un cadre réglementaire, de données médicales, d'une méthodologie scientifique et d'un raisonnement évolutif. Elle est mise à jour chaque année depuis 2012 dans le rapport d'activité de la CT et s'applique à tous les médicaments, quel que soit leur aire thérapeutique.

La législation française définit les critères et les éléments que la CT doit examiner pour formuler ses avis (25). En particulier, ces avis doivent inclure :

- L'évaluation ou la réévaluation du SMR pour chaque indication ;
- L'évaluation de l'ASMR ;
- L'examen des modalités d'utilisation, telles que la durée de traitement, la posologie, et les indications ;
- L'estimation de la population cible, correspondant au nombre de patients pour lesquels le médicament est indiqué et pour lesquels un avis favorable à l'inscription est rendu ;
- La recommandation du taux de participation des assurés, en fonction du SMR ;
- L'évaluation de la pertinence du conditionnement en relation avec les indications thérapeutiques pour lesquelles un avis favorable est donné par la Commission.

1.4. Conclusions rendues par la CT

1.4.1. Le Service Médical Rendu

Le SMR d'un médicament s'apprécie au regard de 5 déterminants définis par la loi (26):

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- La visée thérapeutique du médicament (caractère préventif, curatif, symptomatique...) ;
- L'intérêt pour la santé publique (ISP) du médicament.

Le SMR est évalué pour chacune des indications cliniques autorisées du médicament. Ainsi, un médicament avec plusieurs indications peut recevoir différents niveaux de SMR (1). De plus, la CT peut également segmenter une indication en plusieurs sous-populations et attribuer différents niveaux de SMR en fonction des données disponibles.

En fonction de l'appréciation du produit sur la base des critères mentionnés ci-dessus, quatre niveaux de SMR ont été définis. Les trois premiers sont considérés comme "suffisants" pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

Ces niveaux sont les suivants :

- SMR important ;
- SMR modéré ;
- SMR faible ;
- SMR insuffisant (SMRi).

Il est important de souligner qu'un SMR insuffisant ne remet pas en question l'AMM ni le rapport bénéfice/risque du médicament. Cela ne signifie pas non plus qu'aucun patient ne peut bénéficier de ce médicament. Cependant, à l'échelle collective et en comparaison avec les alternatives existantes, ce médicament n'offre pas un intérêt médical suffisant pour justifier une contribution financière de la solidarité nationale.

1.4.2. L'intérêt de Santé Publique (ISP)

L'ISP d'un médicament est l'un des critères pris en compte dans l'évaluation du SMR. Son objectif est d'évaluer le bénéfice qu'apporte le médicament à la collectivité en termes de santé publique, par rapport aux alternatives existantes. Seuls quelques médicaments se voient attribuer un ISP, car la CT considère qu'un médicament présente un ISP lorsqu'il offre un service significatif à la collectivité, que ce soit par une amélioration notable de l'état de santé de la population, par une réponse à un besoin de santé publique majeur, ou encore par une réduction de la consommation de ressources.

Les différentes dimensions que la CT prend en compte pour évaluer l'ISP incluent :

- Le besoin médical, la gravité de la maladie concernée, et la prévalence de la population cible ;
- L'impact potentiel additionnel du médicament sur l'état de santé de la population (en termes de morbidité et/ou de mortalité) comparé aux autres options thérapeutiques ;
- L'effet sur l'organisation des soins ou sur l'évolution du parcours de soins et/ou de vie pour le patient ou son entourage.

1.4.3. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)

L'ASMR est une évaluation comparative qui mesure le progrès thérapeutique apporté par le nouveau médicament en termes d'efficacité ou de tolérance par rapport aux traitements existants, reflétant ainsi la valeur ajoutée du médicament dans l'environnement thérapeutique actuel du médicament évalué.

La doctrine de la CT repose sur trois composantes pour déterminer l'ASMR :

- La qualité de la démonstration qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité... ;
- La quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
- La pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.

Il est important de souligner qu'à la différence du SMR, il n'existe pas de critères réglementaires strictement définis pour évaluer le niveau d'ASMR. L'ASMR se décline en cinq niveaux (I à V), chacun correspondant à un degré d'amélioration par rapport aux traitements existants, de "majeure" à "inexistante" (Tableau 2).

NIVEAU	ASMR	DÉFINITION
I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
III	Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	Inexistante	Absence d'amélioration

Tableau 2 : Les différents niveaux d'ASMR attribuables à un médicament

1.4.4. La place dans la stratégie thérapeutique

Lors de l'évaluation d'un médicament, la CT s'efforce de définir la stratégie thérapeutique appropriée pour la maladie concernée et de positionner le médicament au sein de cette stratégie, en le comparant et en le hiérarchisant par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles.

Cette évaluation est contextuelle et donc susceptible de changer au fil du temps. Elle est examinée à chaque nouvelle évaluation, en particulier lors des réévaluations de classes thérapeutiques.

La CT souligne dans sa doctrine que la position d'un médicament dans la stratégie thérapeutique peut également servir à valoriser celui-ci, surtout dans les cas où la quantité d'effet ou la solidité des preuves ne suffisent pas pour valoriser l'ASMR.

1.4.5. La population cible

La population cible correspond au nombre de patients qui, relevant de l'indication en question, sont susceptibles d'être traités par ce médicament. Cette estimation permet d'anticiper les volumes de prescription justifiés. La population cible est évaluée par la Commission pour les indications où un SMR suffisant a été attribué.

La détermination de la population cible repose sur les données épidémiologiques disponibles concernant la maladie et les effets des traitements existants, ainsi que sur un raisonnement progressif qui conduit à identifier les patients susceptibles de recevoir le médicament proposé au remboursement.

Cette estimation pourra par la suite influencer la négociation du prix du médicament avec le CEPS, notamment à travers des accords prix-volume.

1.4.6. Intérêt des critères d'évaluation de la CT

Les principales composantes d'un dossier CT visent à répondre aux cinq questions essentielles que se posent les payeurs, à savoir (8):

- Ce médicament doit-il être pris en charge par la solidarité nationale ? (SMR suffisant ou insuffisant)
- En cas de SMR suffisant, à quel taux doit-on fixer la participation de l'assuré ? (Niveau de SMR suffisant)
- Quelle est la valeur ajoutée du médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique existant dans une prise en charge clinique optimale ? (ASMR)
- Quelle est la taille de la population pour laquelle le remboursement est justifié, et le cas échéant, pour laquelle une réelle amélioration est attendue ? (Population cible)
- Le médicament a-t-il un effet notable sur les enjeux de santé publique ? (ISP)

2. Les concepts de critère intermédiaire et de critère de substitution

Les critères intermédiaires et les critères de substitution (« *surrogate endpoints* » en anglais) sont couramment utilisés pour évaluer l'efficacité des technologies de santé, notamment lorsque les critères de morbi-mortalité ne peuvent pas être recueillis à court ou moyen terme.

La morbi-mortalité désigne la mesure combinée de la morbidité (l'état d'être symptomatique ou malade en raison d'une maladie ou d'une condition) et de la mortalité (le taux de décès) au sein d'une population (27). Ce concept est utilisé pour évaluer l'impact global d'une maladie sur la santé publique, en tenant compte non seulement du nombre de décès qu'elle cause, mais aussi de la fréquence et de la gravité des cas de morbidité associés.

Cette situation se présente fréquemment dans le cadre de pathologies à progression lente ou avec des effectifs limités, telles que les stades précoces en oncologie, les maladies chroniques ou les maladies rares.

2.1. Définitions

En 1996, un article publié par Fleming et David donne une première définition d'un critère de substitution (28) :

Critère de substitution (Flemming)

Mesure de laboratoire ou un signe physique utilisé comme substitut à un critère de jugement clinique significatif qui évalue directement comment un patient se sent, fonctionne ou survit. Les modifications induites par un médicament sur un critère de substitution sont censées refléter des changements dans un critère de jugement clinique significatif.

En 2001, le groupe de travail sur la définition des biomarqueurs établit la définition suivante d'un critère d'évaluation clinique (29) :

Critère clinique

Caractéristique ou une variable qui reflète comment un patient se sent, fonctionne ou survit.

Un critère de substitution (ou *surrogate endpoint* en anglais) est alors défini comme :

Critère de substitution (Biomarkers definitions working group)

Un biomarqueur destiné à remplacer un critère d'évaluation clinique. Un critère de substitution est censé prédire le bénéfice clinique sur la base de données épidémiologiques, thérapeutiques, physiopathologiques ou d'autres preuves scientifiques.

Cette définition fait appel à la notion de biomarqueur défini ci-dessous.

Biomarqueur

Caractéristique mesurée et évaluée objectivement en tant qu'indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogéniques ou des réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique.

En 2021, la *Food and Drug Administration* (FDA) a formulé une définition du critère de substitution, qu'elle décrit comme suit (30).

Critère de substitution (FDA)

Un critère de substitution est un critère d'essai clinique utilisé comme substitut à une mesure directe de la manière dont un patient se sent, fonctionne ou survit. Un critère de substitution ne mesure pas en soi le bénéfice clinique principal recherché, mais il est censé prédire ce bénéfice clinique.

Les autorités françaises, notamment la HAS, ne fournissent pas de définition stricte pour ces critères. Cependant, on observe que la CT reconnaît l'utilité de ces critères et les a intégrés dans son processus d'évaluation depuis l'actualisation de sa doctrine en 2020 (31).

La doctrine de la CT de 2020 stipule que « le critère de jugement principal d'une étude doit être un critère clinique pertinent, dès lors qu'il est possible de le recueillir ». Dans le cas où ce critère clinique ne peut pas être utilisé au cours d'un essai, l'industriel doit fournir un argumentaire justifiant l'impossibilité de recourir à ce critère et expliquant le choix du critère retenu. Dans ce cas un critère dit de substitution peut être « considéré comme critère clinique pertinent sous réserve que son caractère prédictif d'un effet sur un critère clinique de morbi-mortalité ait été démontré dans la maladie concernée ». Dans cette version de 2020 est

également stipulé qu'« un critère intermédiaire (sans être un critère de substitution démontré) peut être pris en compte » par la CT.

Ainsi, l'évolution de cette doctrine qui tient compte de ces critères précise que le recours à un critère intermédiaire ou de substitution doit être justifié par :

- La non-faisabilité de la mesure du critère clinique pertinent dans l'essai
- La démonstration du lien entre le critère intermédiaire ou de substitution et un critère clinique de morbi-mortalité.

Depuis 2020, la doctrine a évolué, avec une dernière version datant de février 2023. Cependant, aucune évolution concernant ces critères n'a été observée (1).

2.2. Exemples de critères intermédiaires et de critères de substitution

La section précédente a permis de clarifier les concepts de critères intermédiaires et de substitution. Après avoir défini ces deux notions, il est évident qu'un critère intermédiaire n'est pas nécessairement un critère de substitution.

En effet, l'existence d'une corrélation entre un critère intermédiaire, tel qu'un biomarqueur, et un critère clinique, tel qu'un décès ou un événement, ne suffit pas à faire de ce critère intermédiaire un critère de substitution (32). Pour parler de critère de substitution, il est essentiel que la valeur de substitution du critère ait été préalablement démontrée. La validation d'un critère de substitution repose actuellement sur la méthode proposée par Buyse (33). Ainsi, un critère intermédiaire, même s'il est étroitement lié au mécanisme d'action du médicament ou à la physiopathologie de la maladie, n'est pas nécessairement un critère de substitution. De même, la validation d'un critère biologique en tant que critère de substitution dans une pathologie donnée n'implique pas nécessairement sa validité ni sa transposabilité dans d'autres contextes pathologiques (34).

Par exemple, depuis une dizaine d'années, les nouveaux traitements, particulièrement en oncologie, sont fréquemment évalués sur des *surrogate endpoints*. Dans ce domaine, le critère clinique est la survie globale du patient. La SSP (survie sans progression), plus fréquente et plus facilement atteignable que la SG (survie globale), est souvent avancée comme étant un surrogate de la SG.

L'avantage de la SSP est qu'elle permet une évaluation plus rapide de l'efficacité d'un traitement. Cela est particulièrement pertinent dans les essais cliniques sur le cancer, où la SSP est fréquemment utilisée pour mesurer l'impact des traitements sur des cancers comme le lymphome, le cancer de la prostate ou le cancer colorectal. Par exemple, dans le cas du cancer de la prostate, la SSP est utilisée pour évaluer les patients atteints de cancer résistant à la castration (35).

En France, la Commission de la Transparence de la HAS reconnaît l'intérêt de la SSP dans ce domaine (1). Elle est acceptée comme critère de jugement lorsqu'il est difficile de mesurer la survie globale à court ou moyen terme. Par exemple, cela peut se produire lorsque les patients ont une longue espérance de vie ou sont susceptibles de recevoir de nombreux traitements après l'essai (36).

Néanmoins, le recours à ces critères ne se limite pas au domaine de l'oncologie. Ces critères sont en effet présents dans de nombreux domaines thérapeutiques, comme en témoignent les exemples illustrés dans le Tableau 3. Cependant, l'influence de l'utilisation de ces critères dans ces autres aires thérapeutiques sur l'accès au remboursement en France reste encore peu documentée et mérite une analyse spécifique excluant l'oncologie.

DOMAINES THÉRAPEUTIQUES	EXEMPLES DE CRITÈRES INTERMÉDIAIRES/SUBSTITUTION	EXEMPLES DE CRITÈRES CLINIQUES PRÉDITS
Cardiologie (37)	• Pression artérielle • Réduction du LDL cholestérol	• Événements cardiovasculaires
Infectiologie (1)	• Taux d'anticorps sérique • Charge virale	• Contraction de la maladie • Mortalité
Néphrologie (38)	• Débit de filtration glomérulaire (DFG) • Créatinémie • Protéinurie	• Insuffisance rénale
Ophtalmologie (39)	• Épaisseur maculaire • Pression intra-oculaire	• Acuité visuelle • Progression du glaucome
Pneumologie (40)	• Capacité vitale forcée	• Progression de la fibrose pulmonaire
Rhumatologie (41)	• Densité osseuse	• Fracture du col du fémur

Tableau 3 : Exemple de critères intermédiaires/substitution et des critères cliniques prédits par domaine thérapeutique

PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX DE L'UTILISATION DES CRITÈRES INTERMÉDIAIRES ET DE SUBSTITUTION DANS LES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

1. Objectifs

La partie précédente offre un aperçu du cadre théorique et contextuel nécessaire pour comprendre l'intérêt de recourir à des critères intermédiaires ou de substitution pour valoriser un produit de santé. Elle permet de clarifier les concepts et les enjeux liés à ces critères, mais permet aussi de capturer le rôle fondamental que joue la HAS et ses procédures d'évaluation. Ensemble, ils fournissent une base solide pour explorer l'impact de ces critères sur les avis de la HAS.

Cette dernière partie vise à atteindre deux nouveaux objectifs. Premièrement, elle propose une analyse rétrospective des avis rendus par la HAS, permettant de dresser un état des lieux des différents produits évalués par la CT sur la base de critères intermédiaires ou de substitution. Cette analyse rétrospective offre une vue d'ensemble des produits ayant été soumis à la HAS, en se concentrant spécifiquement sur l'utilisation de ces critères dans les évaluations.

Deuxièmement, cette recherche permet de comparer les différents avis rendus par la HAS, mettant en lumière la manière dont ces produits ont été évalués et considérés par la CT. Cette comparaison vise à comprendre en profondeur l'évaluation des critères intermédiaires et de substitution rendue dans les avis de la HAS.

Cette partie permet donc non seulement de faire un état des lieux des pratiques actuelles de la HAS en matière d'évaluation des produits sur la base de critères intermédiaires et de substitution, mais aussi de comprendre l'impact de ces critères sur les principaux critères d'évaluation (SMR, ASMR) de la CT. Elle examine leur acceptabilité par la CT et vise à mettre en exergue les niveaux de preuve nécessaires pour maximiser les chances d'accès au marché pour les produits pharmaceutiques dont l'évaluation repose sur ce type de critère.

2. Méthode

2.1. Design de l'étude

Afin de conduire une revue exhaustive des avis rendus par la CT sur des produits ayant eu recours à des critères intermédiaires ou de substitution, une étude observationnelle, descriptive, rétrospective a été conduite entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2023. La méthodologie PICO(ST) (Population, Intervention, Comparateur, Outcomes, Study design, Time frame) a été utilisée pour structurer et définir les paramètres de cette étude et est présentée dans le Tableau 4. La méthodologie PICO(ST) constitue une approche reconnue en médecine fondée sur les preuves, permettant de formuler une question de recherche précise en clarifiant les critères de sélection, et ainsi de garantir la rigueur scientifique de l'analyse (42,43).

CRITÈRE	DESCRIPTION
Population	Tous les produits pharmaceutiques évalués par la CT de la HAS, à l'exception des produits génériques hybrides, biosimilaires et compléments de gamme et des produits relevant des domaines de la cancérologie et de l'hématologie.
Intervention	Utilisation de critères intermédiaires ou de substitution
Comparateur	NA
Résultats	Acceptabilité du critère intermédiaire ou de substitution Niveau de SMR Niveau d'ASMR
Design de l'étude	Étude observationnelle rétrospective
Période étudiée	1 ^{er} janvier 2020 - 31 décembre 2023

Tableau 4 : PICO(S-T)

Cette étude a été menée sur l'ensemble des avis de transparence définitifs (avec chaque transcription associée) adoptés par la CT (à l'exception des produits d'oncologie et d'hématologie) et évalués en Procédure d'Instruction Complète (PIC) à la suite d'une demande d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication) ou de réévaluation (SMR et/ou ASMR).

Le choix d'écarter les produits indiqués en oncologie ou en hématologie s'est fait principalement en raison de la connaissance de l'impact des critères intermédiaires et de substitution sur l'accès au marché des produits, en France, dans ces domaines (cf. partie 2.2 Exemples de critères intermédiaires et de substitution) et par souci de volumétrie pour conduire l'analyse (environ 52 % des avis rendus sur la période d'analyse).

La période d'étude a été fixée aux quatre dernières années afin de pouvoir analyser un nombre suffisant de produits et de refléter la méthode d'évaluation de la CT pour les produits ayant des critères intermédiaires ou de substitution après mise à jour de la doctrine en lien avec les « *surrogates* ».

En parallèle, le système *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) a été utilisé afin d'établir une checklist des étapes de construction de l'étude ainsi qu'un diagramme de flux pour les schématiser.

PRISMA est un ensemble minimal d'éléments fondés sur des preuves pour le compte-rendu des revues systématiques et des méta-analyses (44). Ce système se concentre principalement sur le compte rendu des revues évaluant les effets des interventions, mais peut également servir de base pour le compte rendu des revues systématiques ayant d'autres objectifs que l'évaluation des interventions (par exemple, évaluation de l'étiologie, de la prévalence, du diagnostic ou du pronostic). Le système PRISMA a ici été choisi pour son universalité.

De plus, afin de schématiser l'analyse rétrospective conduite, un diagramme de flux (également dit « de processus ») a été construit. Le diagramme de flux représente le flux d'informations à travers les différentes phases de n'importe quel processus ou système (45). Il cartographie le nombre d'enregistrements identifiés, inclus et exclus, ainsi que les raisons des exclusions. Le modèle de diagramme de flux retenu est le modèle PRISMA, illustré au travers de la Figure 5.

2.2. Question de recherche

La question centrale de cette recherche est d'évaluer l'influence des critères intermédiaires et de substitution sur les avis de la HAS. Plus précisément, l'étude cherche à répondre aux questions suivantes :

1. Les critères intermédiaires et de substitution sont-ils généralement acceptés par la HAS ?
2. Le recours à ce type de critères influence-il les niveaux de SMR et d'ASMR octroyés par la HAS ?
3. Quel est le niveau de preuve requis pour optimiser l'accès au marché d'un produit en France sur la base de ce type de critères ?

2.3. Source de données et stratégie de recherche

L'étude observationnelle rétrospective menée dans le cadre de ce mémoire s'est déroulée en deux étapes distinctes.

Dans un premier temps, une base de données interne du laboratoire Sanofi a été exploitée. Cette base répertorie tous les produits évalués par la HAS sur la base de critères intermédiaires ou de substitution, du 1^{er} octobre 2019 jusqu'au 31 octobre 2022. Cette liste de produits a servi de point de départ pour la conduite de cette étude. Pour couvrir l'ensemble de la période de l'étude, soit 14 mois additionnels, il était nécessaire d'étendre cette base de données. Afin de garantir une recherche exhaustive, deux sources de données ont été utilisées : le site internet public de la HAS et la veille réglementaire et économique mensuelle d'IQVIA.

1. Le site public de la HAS : site internet sur lequel sont publiés tous les avis passés en CT.
2. La veille réglementaire et économique effectuée par l'entreprise IQVIA : Cette veille recense (en partie) mensuellement tous les avis CT publiés sur le site de la HAS. La consultation de cette seconde source a permis de vérifier que tous les avis disponibles sur la période de l'étude avaient bien été pris en compte.

Pour élargir la liste des avis d'intérêt sur l'ensemble de la période de l'étude, les mêmes termes que ceux utilisés initialement ont servi à identifier les avis publiés entre le 1^{er} novembre 2022 et le 31 décembre 2023. Les termes utilisés pour cette recherche sont présentés dans le Tableau 5.

Thème abordé	Mots clés associés et utilisés dans la stratégie de recherche
Critère intermédiaire	Critère intermédiaire, critère biologique, critère*intermédiaire, biomarqueur, critère*biologique, mesure biologique, marqueur*intermédiaire
Critère de substitution	Substitu*, critère*substitution, surrogate, surrog*
Autre	Critère clinique pertinent, critère dur, critère final

Tableau 5 : Termes utilisés pour l'identification des avis d'intérêt pour la conduite de l'étude

2.4. Méthodologie de collecte des données

2.4.1. Identification des avis

L'identification des avis d'intérêt pour la conduite de cette étude s'est déroulée de manière chronologique pendant toute la période de l'étude.

Premièrement, la base de données interne du laboratoire Sanofi a été exploitée. Cette base répertorie tous les produits, quelle que soit leur aire thérapeutique, évalués par la CT, dont les données cliniques reposaient sur un critère intermédiaire ou de substitution. L'historique de ces produits était disponible jusqu'au 31 octobre 2022. Tous les produits indiqués en oncologie ou en hématologie ont été exclus, car ces aires thérapeutiques ne sont pas ciblées dans cette étude. Ainsi, les autres produits représentaient des produits éligibles pour cette étude. Les produits finalement inclus dans l'analyse étaient ceux dont l'avis avait été publié entre le 1er janvier 2020 et le 31 octobre 2022 (date de clôture de cette base de données interne).

Deuxièmement, il était nécessaire de prolonger cette base jusqu'au 31 décembre 2023 (date de fin de l'étude). Pour cela, tous les avis publiés entre le 1er novembre 2022 et le 31 décembre 2023 ont été identifiés grâce au site internet de la HAS, qui publie les avis CT définitifs peu après leur passage en commission. Pour des raisons de volumétrie, les produits génériques, hybrides, biosimilaires et les compléments de gamme n'ont pas été collectés. Par ailleurs, afin de garantir l'exhaustivité de la base de données, la veille réglementaire et économique mensuelle d'IQVIA a été consultée, de décembre 2023 à janvier 2024, pour s'assurer de l'exhaustivité des avis répertoriés. Une fois les produits identifiés, ceux relevant des domaines de l'oncologie ou de l'hématologie ont été exclus de l'analyse, puisqu'ils ne figurent pas dans le périmètre de cette étude.

Pour harmoniser et reproduire la méthode d'identification des produits, les mots-clés utilisés dans la base initiale de Sanofi, décrits précédemment dans le Tableau 5, ont été recherchés manuellement dans chaque avis et transcription. Chaque produit contenant au moins l'un de ces mots-clés dans son avis ou ses sténotypies a été analysé pour vérifier son éligibilité.

Enfin, les produits bel et bien éligibles ont été inclus dans l'analyse. Chaque avis identifié a été recherché en parallèle sur le site internet de la HAS pour vérifier s'il avait été réévalué par la suite sur des critères durs.

2.4.2. Processus de collecte des avis

Le processus de collecte des données s'est déroulé de manière rigoureuse et méthodique. Premièrement, tous les avis identifiés dans la base interne de Sanofi ont été répertoriés dans un fichier Excel.

Deuxièmement, les avis identifiés grâce au site internet de la HAS et à la veille d'IQVIA ont été collectés dans un second fichier Excel. Les informations collectées initialement comprenaient le nom du produit, l'aire thérapeutique et le lien hypertexte vers la page du produit. Un filtre a ensuite été appliqué pour supprimer les produits d'oncologie et d'hématologie. Une colonne supplémentaire a été ajoutée pour indiquer la présence d'au moins un des mots-clés (variable dichotomique : oui/non) dans l'un des deux documents précédemment cités (les avis et les sténotypies). Un nouveau filtre a ensuite été appliqué pour isoler les produits ayant au moins un des mots-clés.

Après une analyse des produits restants, seuls les produits réellement pertinents pour l'analyse ont été ajoutés au fichier Excel compilant les avis initialement identifiés dans la base interne de Sanofi. Cette méthodologie a permis de mettre en place une base de données répertoriant l'ensemble des avis, facilitant ainsi le suivi et l'analyse des produits retenus pour l'étude.

2.5. Structuration de la base de données

Cette section vise à détailler l'ensemble des variables collectées pour l'analyse de cette étude. Les données collectées au travers de cette base de données incluent :

1. Les principales caractéristiques de produits :

- Le nom commercial du produit ainsi que sa dénomination commune internationale
- La date de publication de l'avis CT
- Le motif de la demande
- L'aire thérapeutique
- L'indication du produit
- La population concernée par l'indication
- Le caractère rare ou non de la maladie, tel que défini par la réglementation européenne (prévalence < 0,05% soit < 1/2 000) (46)

- L'octroi préalable ou non d'un accès précoce (AP) ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans l'indication considérée
- Le passage du produit en audition
- Le cas échéant, le sujet principal l'audition à l'aide des transcriptions

2. Les principaux éléments figurant dans le dossier de remboursement du produit et sur lesquels la HAS a statué :

- Le niveau de SMR
- Le niveau d'ASMR
- La reconnaissance d'un ISP
- Le besoin médical
- Les alternatives thérapeutiques

3. Ensemble des éléments relatifs au critère intermédiaire ou de substitution utilisé :

- Nom du critère
- Positionnement ou non du critère en tant que CJP de l'essai clinique conduit
- La présence par ailleurs de critères de morbi-mortalité
- Discussions portant sur le choix du critère d'intérêt dans le dossier ou CT ou à travers les transcriptions associées
- Les preuves d'une corrélation du critère avec la clinique

4. Le niveau de preuve apporté par l'industriel pour supporter sa demande de remboursement :

- Les caractéristiques de l'étude principale décrite dans l'avis (nom de l'étude, durée, phase, type d'étude, choix du comparateur, randomisation, étude réalisée en aveugle)
- La taille d'effet du produit
- La présence d'études complémentaires pour supporter l'étude principale
- Demande de données complémentaires de la part de la CT
- Les discussions relatives au niveau de preuve fourni dans le dossier et à travers les transcriptions

L'analyse des caractéristiques des produits permettait de replacer les avis de la CT dans leur contexte clinique et réglementaire. Ces éléments étaient susceptibles d'influencer la perception de la sévérité de la pathologie par la CT, et, de ce fait, d'orienter également ses attentes vis-à-vis des critères d'évaluation de l'efficacité.

La collecte des conclusions rendues par la CT constituait un élément central de cette étude, tout comme l'ensemble des informations relatives aux critères intermédiaires et de substitution, au cœur de cette analyse. L'exploitation des avis CT ainsi que des transcriptions des auditions était particulièrement pertinente : les transcriptions permettent d'accéder aux débats et discussions internes à la Commission, souvent absents des avis définitifs.

Enfin, l'examen des éléments associés au niveau de preuve était indispensable, dans la mesure où ces éléments constituent la base sur laquelle la CT fonde l'attribution du niveau d'ASMR.

2.6. Validation et fiabilité des données

Pour garantir la fiabilité des données extraites, une validation externe a été réalisée sur l'ensemble des produits inclus dans l'analyse (n=46). Cette procédure a impliqué quatre personnes distinctes, chacune effectuant indépendamment la vérification sur plusieurs produits sélectionnés aléatoirement.

Trois produits ont été choisis de manière aléatoire pour chaque cycle de validation. Chaque produit sélectionné ne pouvait être choisi qu'une seule fois, assurant une diversité des produits validés. Chaque personne a procédé à l'extraction et à la vérification des données pour les trois produits sélectionnés. Chacune des personnes a travaillé de manière indépendante pour garantir l'objectivité de la validation. Ce processus de sélection et de vérification a été répété quatre fois, impliquant ainsi la validation de douze produits distincts au total (soit 26 % des avis). Les résultats des validations ont été comparés pour identifier toute divergence ou incohérence. Cette étape a permis de s'assurer que les données extraites étaient précises et conformes aux standards de l'étude. Enfin, en cas de divergences, une analyse plus approfondie a été réalisée pour comprendre la source des erreurs et les corriger, garantissant ainsi l'intégrité des données. Cette situation s'est produite pour seulement une des vingt-cinq cellules d'un des douze produits, soit 0,3 % des données examinées.

3. Résultats

3.1. Présentation générale des résultats de la base de données

Le diagramme de flux PRISMA présenté dans la Figure 5 illustre le processus d'identification, de sélection et d'inclusion des avis pour cette étude rétrospective.

Le processus a commencé par l'identification des avis pertinents à partir de deux bases de données distinctes. La première base de données, couvrant la période du 1er janvier 2020 au 31 octobre 2022, contenait initialement 28 avis. La seconde base de données, couvrant la période du 1er novembre 2022 au 31 décembre 2023, contenait 224 avis, après exclusion des produits génériques, hybrides, biosimilaires et des compléments de gamme.

Ensuite, une étape de screening a été effectuée pour exclure les avis ne correspondant pas aux aires thérapeutiques d'intérêt, à savoir l'oncologie et l'hématologie. Cela a conduit à une base de 147 avis pour la période du 1er novembre 2022 au 31 décembre 2023. La sélection a continué avec une recherche par mots-clés (Tableau 5) pour identifier les avis éligibles. Cette recherche a permis d'identifier 32 avis éligibles.

Après une analyse plus détaillée des avis et des transcriptions, seize produits ont été exclus. Quatorze produits ont été exclus en raison de l'absence de critères intermédiaires ou de substitution. En effet, la sélection des avis par mots-clés a rendu éligible certains produits, notamment des médicaments biologiques, qui, bien que mentionnant des termes comme biomarqueurs ou biologiques, ne présentent pas de critères intermédiaires ou de substitution dans leur dossier de remboursement. Les deux autres ont été exclus en raison de l'absence de critère intermédiaire ou de substitution parmi les résultats présentés dans leur dossier de remboursement.

Finalement, les produits retenus pour l'analyse comprenaient 28 produits (60,9 %) issus de la base de données couvrant la période du 1er janvier 2020 au 31 octobre 2022, et 18 produits (39,1 %) issus de la base couvrant la période du 1er novembre 2022 au 31 décembre 2023.

La suite des résultats décrits concerne uniquement les produits inclus dans cette analyse.

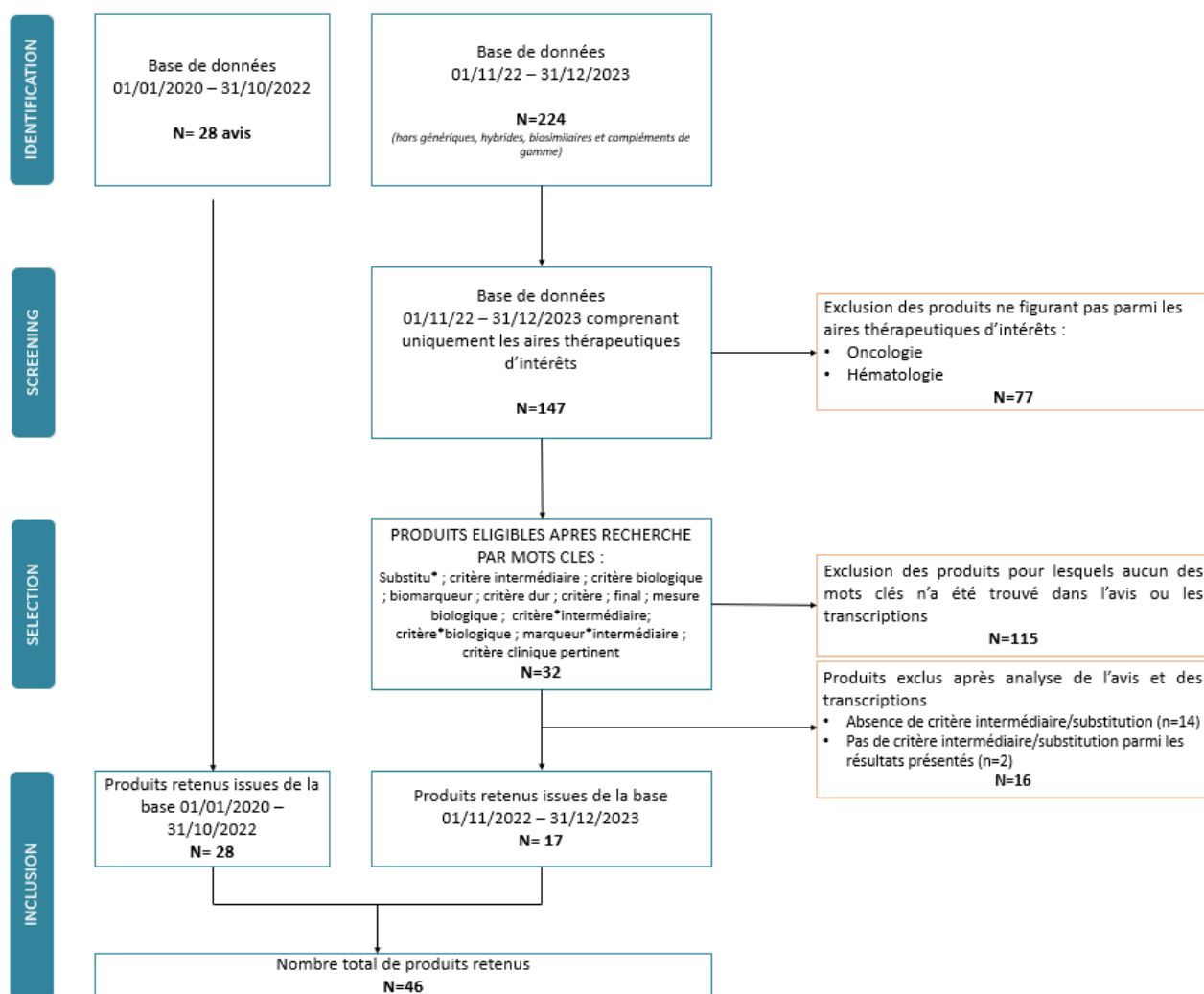


Figure 5 : Diagramme de flux PRISMA des avis identifiés et analysés dans l'étude

Au total, 46 avis en toutes aires thérapeutiques confondues (hors oncologie et hématologie) évalués par la commission de la Transparence entre 2020 et 2023 ont été retenus pour l'analyse finale de cette étude. Le Tableau 6 ci-dessous présente la répartition des avis pour tous les types d'examen (primo-inscription, extension d'indication ou réévaluation) en fonction de l'année où ils ont été rendus.

Année	Nombre d'avis CT
2020	10
2021	16
2022	5
2023	15

Tableau 6 : Répartition du nombre d'avis CT évalués par année sur la période de l'étude (n=46)

Le nombre d'avis rendus sur la base de critères intermédiaires ou de substitution en 2022 est plus faible comparativement à 2020, 2021 et 2023.

La Figure 6 décrit la répartition des types de demandes instruites par la CT par année. On constate de façon générale que sur la période étudiée (1er janvier 2020 – 31 décembre 2023), parmi les 46 avis rendus, environ 53 % (n=24) étaient des demandes de primo-inscriptions, 30 % (n=14) étaient des extensions d'indication, et 17 % (n=8) étaient des demandes de réévaluation du SMR et/ou de l'ASMR.

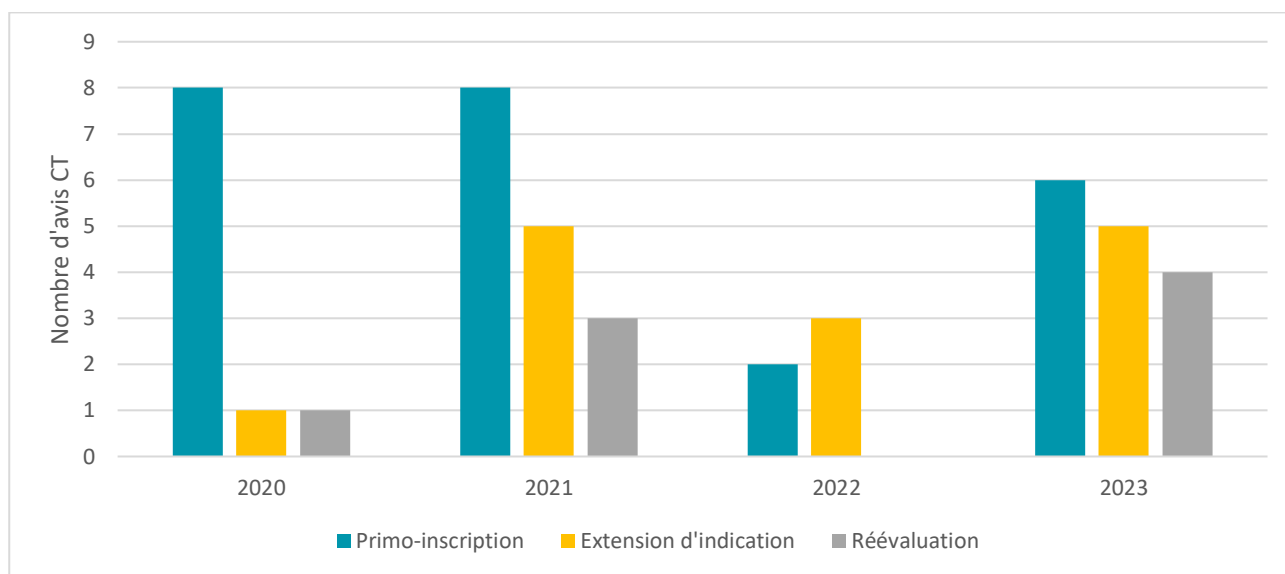


Figure 6 : Répartition des types de demandes évaluées par la CT entre 2020 et 2023 (n=46)

Concernant plus particulièrement les réévaluations, celles-ci ont majoritairement été réalisées à la demande de la CT (n=6 avis ; 75 %). Seulement deux réévaluations (25 %) ont été réalisées à la demande de l'industriel.

La Figure 7 présente les conclusions rendues par la CT de la HAS en termes d'accès au remboursement sur la période 2020-2023. Sur les quatre années d'analyse 5 produits (10,9 %) ont obtenu un SMRi. Pour les 41 autres produits (89,1 %), l'accès au remboursement a été octroyé. Parmi ces 41 produits, 30 ont obtenu un SMR important (65,2 %), 6 un SMR modéré (13,0 %) et 5 un SMR faible (10,9 %).

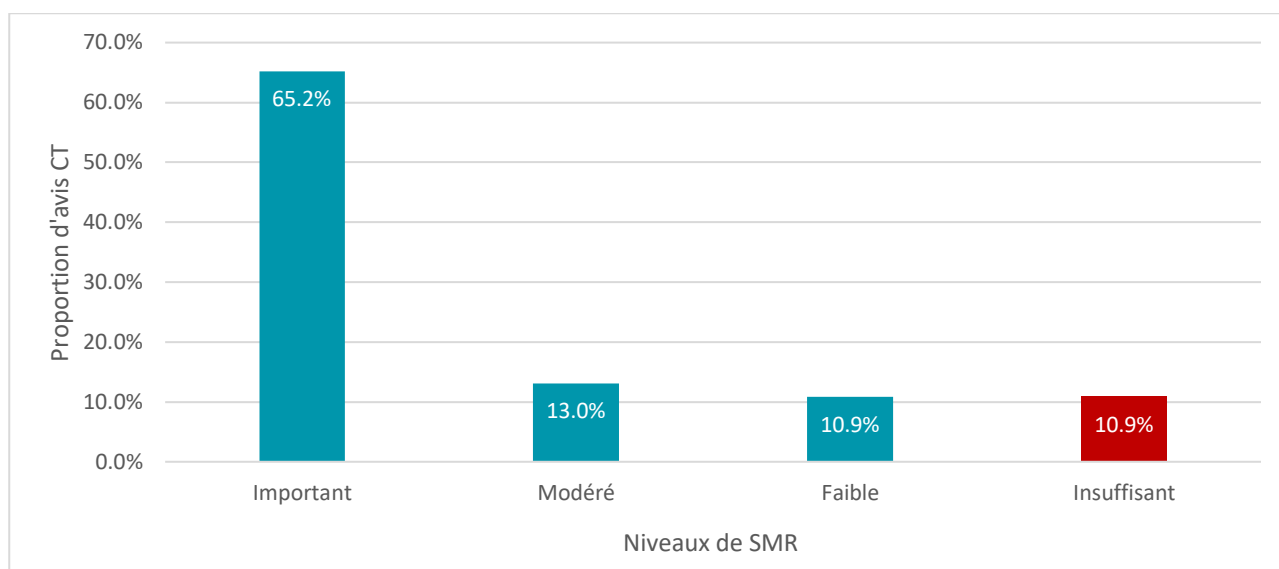


Figure 7 : Répartition des produits selon le niveau de SMR octroyé par la CT sur la période étudiée (n=46)

Concernant le niveau d'ASMR octroyé aux 41 produits ayant obtenu un avis favorable au remboursement, 5 produits ont obtenu une ASMR de niveau I à III (12,2 %), 22 produits ont obtenu une ASMR IV (53,7 %) et 14 produits ont obtenu une ASMR V (34,1 %) (Figure 8). À noter qu'un seul produit a obtenu une ASMR I (2,4 %) sur la période 2020-2023. Les niveaux d'ASMR II et III ont par ailleurs été octroyés respectivement à 2 produits chacun (4,9 %).

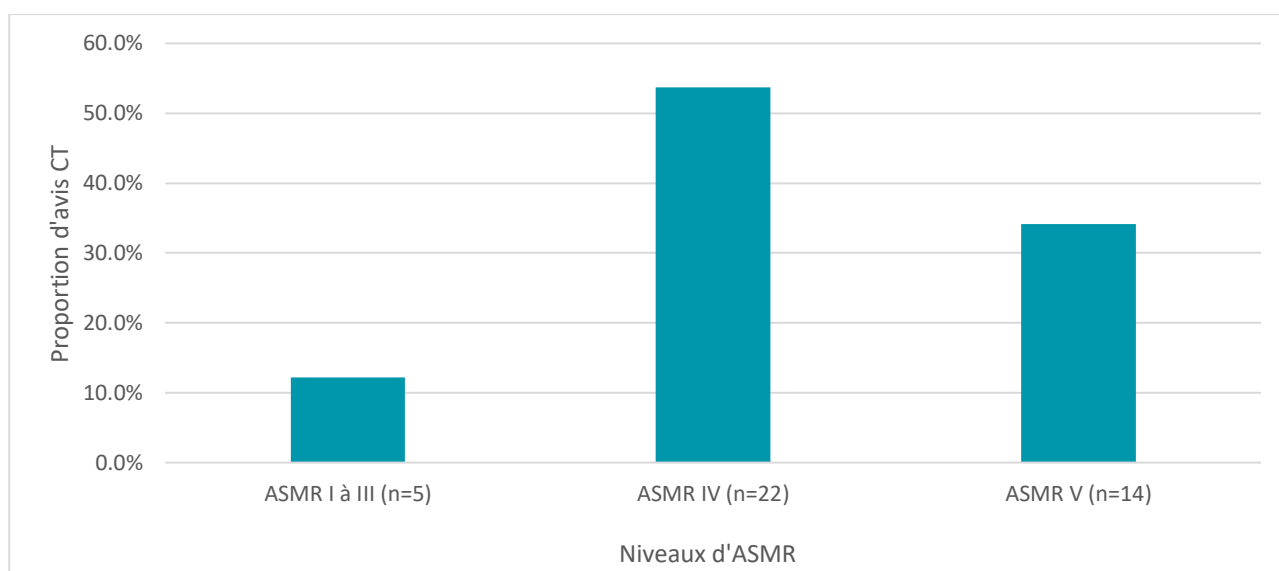


Figure 8 : Répartition des produits selon le niveau d'ASMR octroyée par la CT sur la période étudiée (n=41*)

*Les produits n'ayant pas obtenu un avis favorable pour l'inscription au remboursement (SMR ; n=5) n'ont pas d'ASMR et n'ont donc pas été pris en compte dans cette analyse.

3.2. Analyse des produits ayant reçu un avis défavorable au remboursement : les SMRi

L'analyse a permis d'identifier cinq produits (10,9 %) pour lesquels un SMR insuffisant a été octroyé par la CT et par conséquent une absence de remboursement pour le produit en France. Aucun de ces produits n'était précédemment disponible dans le cadre d'une ATU ou d'un AP.

Les types de dossiers examinés par la CT étaient les suivants :

- Une primo-inscription pour la pegunigalsidase alpha, la voclosporine et le sémaglutide,
- Une extension d'indication pour le tériflunomide,
- Une réévaluation à la demande de l'industriel pour l'olmésartan médoxomil.

Parmi les cinq produits, quatre ont demandé une audition à la suite du premier passage en CT. Parmi les produits ayant été en audition, pour la moitié d'entre eux, le sujet de l'audition a concerné le critère intermédiaire. Les caractéristiques principales de ces cinq avis identifiés sont résumées dans le Tableau 7.

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	AP / ATU
Tériflunomide	Sclérose en plaques	Pédiatrie	Nombre de lésions (IRM)	Non
Sémaglutide	Diabète	Adulte	HbA1c	Non
Olmésartan médoxomil	Hypertension artérielle essentielle	Adulte	PAD/PAS*	Non
Voclosporine	Glomérulonéphrite lupique	Adulte	Débit de protéinurie	Non
Pegunigalsidase alpha	Maladie de Fabry	Adulte	DFGe	Non

PAD/PAS : Pression artérielle diastolique / Pression artérielle systolique

Tableau 7 : Principales caractéristiques des produits ayant obtenu un SMRi

Les indications de chacun des produits concernent des aires thérapeutiques différentes : cardiologie, immunologie, endocrinologie, métabolique et néphrologie.

Le besoin médical est considéré, pour chacune de ces indications, partiellement couvert par les alternatives disponibles (tériflunomide, pegunigalsidase alpha et voclosporine) ou couvert par l'arsenal thérapeutique existant (sémaglutide et olmésartan médoxomil). Ainsi, pour

chacun des produits dans l'indication considérée, des alternatives thérapeutiques avec une AMM sont systématiquement disponibles en France.

À noter que deux des cinq produits sont indiqués dans des maladies rares (tériflunomide et pegunigalsidase alpha) (Figure 9). Concernant les populations visées, le tériflunomide est destiné à une population pédiatrique dans l'indication considérée. En revanche, les autres produits sont destinés au traitement de populations adultes.

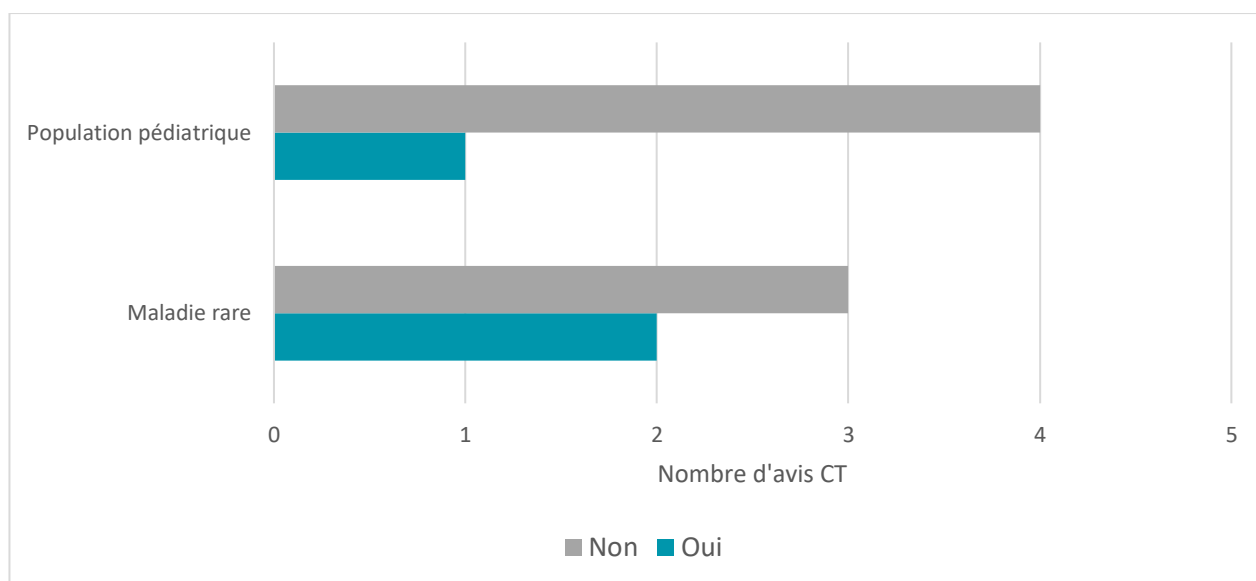


Figure 9 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu un SMRi

Les études cliniques considérées par la CT reposaient pour quatre des cinq produits sur une étude pivotale de phase III (Tableau 8). La réévaluation de l'olmésartan médoxomil reposait quant à elle sur deux méta-analyses. Parmi les quatre produits dont l'évaluation s'est appuyée sur une étude pivotale de phase III, ces études étaient des essais de supériorité comparées à un placebo (tériflunomide, sémaglutide et voclosporine) ou comparées à un autre traitement médicamenteux (pegunigalsidase alpha).

Pour ces produits, les études principales sont complétées par d'autres études cliniques, à l'exception du tériflunomide qui n'a fourni qu'une seule étude pivotale de phase III. Les études supplémentaires incluent :

- Des études observationnelles (olmésartan médoxomil)
- Des études de phase II (voclosporine)

- Des études de phase III, qu'elles soient comparatives ou non (respectivement sémaglutide et pegunigalsidase alpha)
- Des études d'extension de l'étude pivotale (voclosporine)

Produit	Étude pivotale	Critère principal	Association a des critères de morbi-mortalité	Quantité d'effet
Tériflunomide	Phase III	Délai de survenue de la poussée	Oui mais non statistiquement significatif	Non évaluable
Sémaglutide	Phase III	Événement cardiovasculaire majeur)	Oui	Non évaluable
Olmésartan médoxomil	Méta-analyse	PAD/PAS	Non	
Voclosporine	Phase III	Débit de protéinurie	Non	Non évaluable
Pegunigalsidase alpha	Phase III	DFGe	Non	Non évaluable

Tableau 8 : Principales caractéristiques de l'étude pivotale des produits ayant obtenu un SMRi

Le critère d'intérêt (critère intermédiaire ou de substitution) correspond au critère de jugement principal de l'étude pivotale pour trois produits : l'olmésartan médoxomil, la voclosporine et la pegunigalsidase alpha. Pour le tériflunomide et le sémaglutide, le nombre de lésions visibles en IRM et l'HbA1c sont des critères de jugement secondaires. Les critères de jugement principaux de ces deux produits sont respectivement le délai de survenue de la poussée et la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

La corrélation du critère intermédiaire avec la clinique a été établie pour deux des cinq produits (l'olmésartan médoxomil et la voclosporine). Pour l'olmésartan médoxomil, la démonstration repose sur une méta-analyse mettant en évidence la relation entre la mortalité cardiovasculaire et l'hypertension artérielle (47). Concernant la voclosporine, un témoignage d'expert lors du passage en CT a permis d'établir la corrélation de l'HbA1c avec la clinique : « Le meilleur marqueur prédictif à long terme de la bonne évolution rénale reste la protéinurie à un an. Cela ressort dans plusieurs essais. C'est ce qui est considéré comme le plus dur actuellement. C'est démontré avec la voclosporine. L'effet sur la fonction rénale, on ne le verra qu'à six, sept ans. Actuellement, il n'y a pas le recul pour l'avoir, mais tous les grands essais dans la néphropathie lupique neuropathie utilisent ce surrogate marker qui est la protéinurie » (48). Aucun de ces deux produits n'a fourni de démonstration formelle de *surrogatie*. Cependant, en raison de la

reconnaissance de la pertinence clinique de l'utilisation de ces critères, ceux-ci ont été acceptés par la CT.

Pour les trois autres produits, la corrélation de leur critère avec la clinique a fait l'objet de discussions systématiques lors de leur passage en CT. Les discussions sur les critères se sont concentrées sur les points suivants :

- Critère de substitution non complet en raison de l'absence de démonstration robuste permettant de le qualifier de substitut à un critère plus dur (tériflunomide).
- Le critère utilisé a été considéré comme de moindre intérêt au moment de l'évaluation, étant donné que les nouveaux comparateurs cliniquement pertinents (CCP) ont employé des critères plus durs et démontré un impact sur la morbi-mortalité (sémaglutide).
- Discussion sur le choix d'un critère intermédiaire clinique (DFGe) plutôt que biologique (Gb3) (pegunigalsidase alpha).

Par ailleurs, des résultats sur des critères de morbi-mortalité sont également présents dans les dossiers CT du tériflunomide et du sémaglutide. Cependant, les résultats du tériflunomide concernant ces critères ne sont pas statistiquement significatifs et n'ont donc pas été pris en compte par la CT. De même, les résultats sur la morbi-mortalité du sémaglutide n'ont pas réussi à démontrer un impact cardiovasculaire majeur par rapport aux glifozines. La CT a qualifié cette étude de « non-sens » en raison de la conduite d'un « essai qui a été fait sur un petit nombre de patients, à peine plus de 2 000 et sur une durée de suivi très court, avec une marge en plus de non-infériorité que l'on a discutée tout à l'heure. Je pense qu'il est très difficile de retenir un antidiabétique oral aujourd'hui sur des données qui sont aussi fragiles. Alors que d'un autre côté, ils ont une forme sous-cutanée qui est parfaitement validée » (49). Aucune donnée de morbi-mortalité ne figure dans les dossiers CT des trois autres produits.

Enfin, le niveau de preuve fourni pour chaque produit a été systématiquement challengé par les membres de la CT, conduisant à une incertitude sur la quantité d'effet, jugée non évaluable. Les principales raisons de cette difficulté d'appréciation de la taille d'effet sont les suivantes :

- La différence sur les résultats du critère de jugement principal n'était pas statistiquement significative dans l'étude pivotale du tériflunomide ;
- La supériorité du sémaglutide par rapport au placebo n'a pas été démontrée ;

- Absence de démonstration de l'efficacité de l'olmésartan médoxomil sur des critères de morbi-mortalité ;
- Multiples faiblesses méthodologiques dans les études de la voclosporine et de la pegunigalsidase alpha ;
- Changement *post-hoc* (modification *a posteriori* du protocole de l'étude après analyse (partielle) des données) d'une étude de supériorité à une étude de non-infériorité dans l'étude pivotale de la pegunigalsidase alpha.

À ce jour, aucun industriel n'a sollicité une nouvelle évaluation dans chacune de ces indications pour laquelle la CT a octroyé un avis défavorable au remboursement du produit.

3.3. Analyse des produits ayant reçu un avis favorable au remboursement : les ASMR I à V

3.3.1. Produits ayant obtenu une ASMR I, II ou III

L'analyse a permis d'identifier cinq produits (10,9 %) pour lesquels une ASMR de niveau I à III a été octroyée par la CT. Ces médicaments apportent un bénéfice substantiel dans leur indication respective et ont obtenu cette reconnaissance dès le premier passage en CT. Aucun produit n'est passé en audition.

Parmi les cinq produits ayant reçu une ASMR de niveau I à III :

- Un produit a été valorisé par une ASMR I : polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135 ;
- Deux ont reçu une ASMR II : (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor et dolutégravir sodique ;
- Deux autres ont obtenu une ASMR III : odévixibat et lumasiran.

Il est à noter que l'odévixibat, l'association (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor, ainsi que le lumasiran, étaient tous disponibles auparavant sous ATU.

Les caractéristiques principales de ces cinq avis identifiés sont résumées dans le Tableau 9. En parallèle de l'octroi d'une ASMR de niveau I à III, ces produits ont tous obtenu un SMR important, mettant en évidence leur importance capitale pour les patients. De plus, un intérêt pour la santé publique (ISP) a été reconnu pour tous ces produits à l'exception du lumasiran.

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	ATU AP	SMR	ASMR
Odévixibat	Cholestase intra hépatique progressive familiale	Pédiatrique	Concentration sérique acides biliaires	ATU	Important	III
(ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor	Mucoviscidose	Pédiatrique et adulte	VEMS*, Chlore sudoral	ATU	Important	II
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W-135	Infections à méningocoque	Pédiatrique	Immunogénicité	Non	Important	I

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	ATU AP	SMR	ASMR
Lumasiran	Hyperoxalurie primitive de type 1	Pédiatrique et adulte	Oxalurie	ATU	Important	III
Dolutégravir sodique	VIH	Pédiatrique	Charge virale	Non	Important	II

*VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

Tableau 9 : Principales caractéristiques des produits ayant obtenu une ASMR I à III

Les indications de chacun des produits concernent des aires thérapeutiques variées (Figure 10) : hépato-gastro-entérologie (n=1), infectiologie (n=2), maladie métabolique (n=1) et pneumologie (n=1).

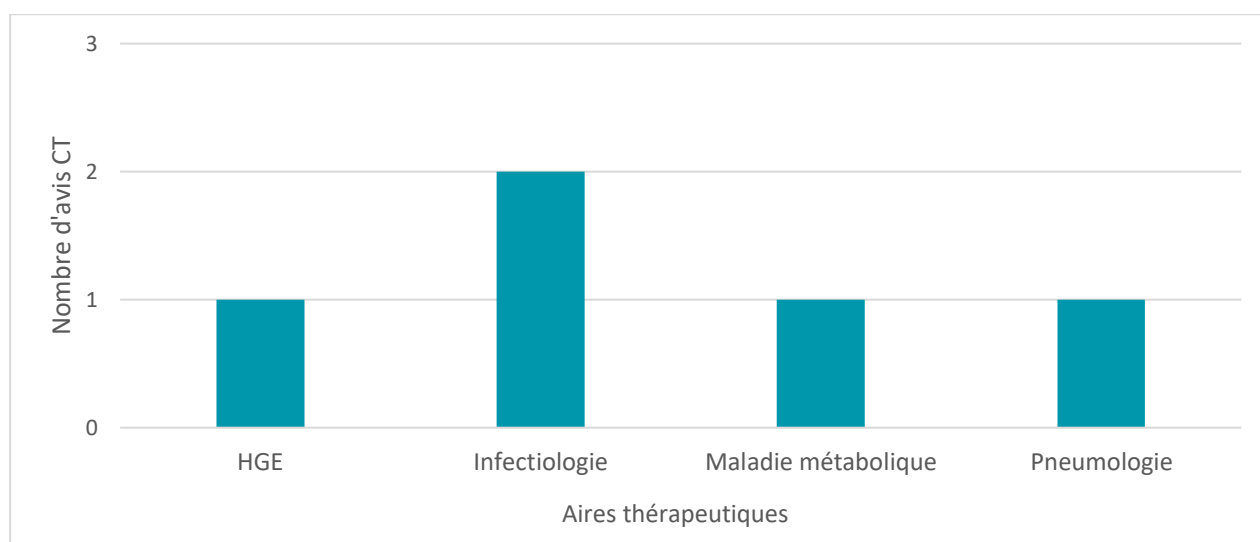


Figure 10 : Répartition des aires thérapeutiques des produits ayant obtenu une ASMR I à III

Le besoin médical dans ces indications était important (odévixibat et dolutégravir sodique) ou partiellement couvert par les alternatives disponibles ((ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor, polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135 et lumasiran). Le besoin médical n'était couvert pour aucun de ces produits. Les alternatives thérapeutiques disponibles pour ces maladies étaient donc :

- Uniquement avec un usage hors-AMM (odévixibat et lumasiran) ;
- Limitées ((ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor et dolutégravir sodique) ;
- Absentes dans la population concernée par l'évaluation (polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135).

À noter que trois des cinq produits sont des produits indiqués dans des maladies rares (odévixibat, (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor et lumasiran) (Figure 11). Concernant les populations visées, deux produits sont exclusivement pédiatriques et les autres concernent partiellement cette population.

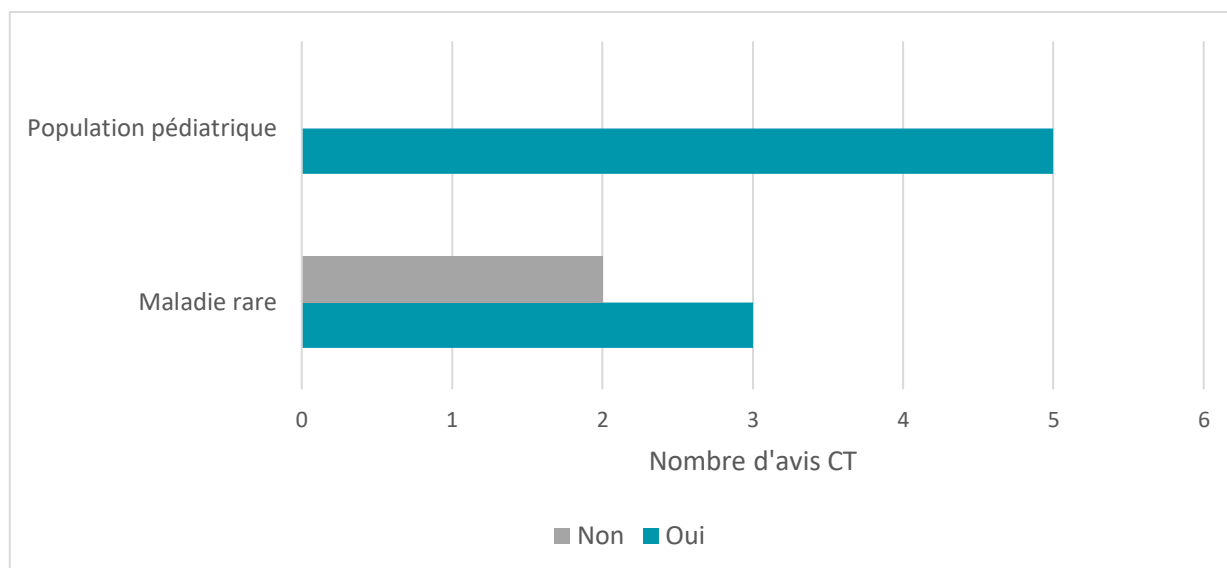


Figure 11 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu une ASMR de niveau I à III

Les trois produits indiqués dans des maladies rares avaient une étude pivotale de phase III (Tableau 10). Ces études de phases III étaient comparatives versus placebo (odévixibat et lumasiran) ou versus autre traitement médicamenteux ((ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor). Les résultats des études pivotales étaient systématiquement complétés par des résultats d'extension de l'étude pivotale ou par une autre phase III non comparative.

Pour le polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135 et le dolutégravir sodique, exclusivement pédiatriques, les études pivotales étaient respectivement une phase III ou une phase I/II, et dans les deux cas, les études étaient mono-bras. Le polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135 avait par ailleurs fourni une étude d'extension.

Produit	Étude pivotale	Critère principal	Association à des critères de morbi-mortalité	Quantité d'effet
Odévixibat	Phase III	Concentration sérique d'acides biliaires	Oui	Importante
(ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) / ivacaftor	Phase III	VEMS, Chlore sudoral	Oui	Importante
Polyoside de <i>Neisseria meningitidis</i> de groupe W-135	Phase III	Immunogénicité	Non	Importante
Lumasiran	Phase III	Oxalurie	Oui	Importante
Dolutégravir sodique	Phase I/II	Critères pharmacocinétiques (PK)	Non	Importante

Tableau 10 : Caractéristiques de l'étude de référence des produits ayant obtenu une ASMR de niveau I à III.

Le critère intermédiaire ou de substitution correspondait toujours au critère principal de l'étude pivotale, à l'exception du dolutégravir sodique où la charge virale constituait un critère secondaire hiérarchisé. Les industriels ont systématiquement justifié le recours au critère intermédiaire pour démontrer la corrélation avec la clinique grâce à :

- Des témoignages d'experts
- Des données de la littérature scientifique
- La mise en regard du critère utilisé avec des exemples pratiques issus de la doctrine de la CT de la HAS

Aucun de ces produits n'a fourni de démonstration formelle de *surrogatie*. Cependant, la pertinence clinique de ces critères a été reconnue par les membres de la CT, ce qui a permis leur acceptation par la commission. Par exemple, dans les sténopies du lumasiran, la CT a qualifié le critère intermédiaire (oxalurie) comme étant « imparable » et « excellent » pour évaluer l'altération rénale dans cette indication (50). À noter que le critère intermédiaire de l'association (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor était supporté par des critères de morbi-mortalité (exacerbations pulmonaires).

La quantité d'effet a été jugée importante pour l'ensemble des produits. Le niveau de preuve apporté a été très peu challengé dans les avis CT, et au contraire, jugé satisfaisant pour deux produits :

- Odévixibat: « C'est une belle étude randomisée pour une maladie rare [...] C'est la démonstration quand même que pour une maladie rare, les cliniciens sont capables de monter une belle étude randomisée. Je félicite les hépatologues d'enfants d'avoir fait ce travail. [...]. Il n'y a vraiment rien à dire sur la méthodologie » (51).
- (Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor: « premier médicament dans cette maladie apportant des résultats d'efficacité d'une telle ampleur » (52).

Enfin, dans quatre des cinq cas, la CT a demandé aux industriels d'apporter des données complémentaires sur leur produit. Ces données complémentaires pouvaient être :

- La mise en place d'une étude de suivi (odévixibat)
- La mise en place d'une étude post-inscription ((ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)/ivacaftor)
- La mise en place d'un registre (odévixibat, lumasiran)
- Les résultats à venir d'études encore en cours (dolutégravir sodique).

3.3.2. Produits ayant obtenu une ASMR IV

L'analyse a permis d'identifier vingt-deux produits (47,8 %) pour lesquels une ASMR de niveau IV a été octroyée par la CT. Il est à noter qu'une majorité de ces produits (57,1 %) ont bénéficié en amont d'un accès dérogatoire : cinq en ATU, cinq en accès précoce pré-AMM (AP1) et deux en accès précoce post-AMM (AP2). Les types de dossiers examinés par la CT étaient les suivants :

- Primo-inscription (n= 9),
- Extension d'indication (n=8),
- Réévaluation à la demande de l'industriel (n=1)
- Réévaluation à la demande la CT (n=4).

Parmi les vingt-deux produits, une audition à la suite du premier passage en CT a été demandée par les industriels pour près de la moitié des produits (n=10). Parmi les produits ayant été en audition, le sujet principal de l'audition a presque systématiquement (n=8) concerné le critère intermédiaire. Dans les deux autres cas, le sujet principal de l'audition a porté sur les études cliniques du produit (budésouide) ou sur la reconnaissance ou non d'un ISP (ibalizumab). Les caractéristiques principales des vingt-deux avis identifiés sont résumées dans le Tableau 11.

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	ATU AP	SMR
Amikacine	Infection pulmonaire à mycobactéries non-tuberculeuses	Adulte	Microbiologie des expectorations	ATU	Important
Bélimumab	Glomérulonéphrite lupique	Adulte	Réponse rénale (ratio protéinurie/créatininurie, DFG _e)	Non	Modéré
Buprénorphine	Dépendance aux opioïdes	Pédiatrique et adulte	% de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites	Non	Important
Burosumab	Hypophosphatémie liée à l'X	Pédiatrique et adulte	Phosphatémie	AP1	Important
Osilodrostat	Syndrome de Cushing	Adulte	Normalisation du cortisol libre urinaire	ATU	Important
Budésouide	Œsophagite	Adulte	Composite rémission histologique et des symptômes ressentis	Non	Important

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	AP/ATU	SMR
Ivacaftor	Mucoviscidose	Pédiatrique et adulte	VEMS	Non	Important
Nintédanib	Pneumopathie interstitielle diffuse	Adulte	Capacité vitale forcée	Non	Modéré
Setmélanotide	Obésité génétique	Pédiatrique et adulte	Perte de poids	AP1	Important
Pegvaliase	Phénylcétonurie	Pédiatrique et adulte	Taux sanguin de phénylalanine, scores tests cognitifs	Non	Modéré
Évolocumab	Hypercholestérolémie	Pédiatrique	LDL-c	Non	Important
Afamélanotide	Protoporphyririe érythropoïétique	Adulte	Exposition au soleil sans douleur	Non	Important
Bicarbonate/citrate de potassium	Acidose tubulaire rénale distale	Pédiatrique et adulte	Bicarbonatémie	Non	Modéré
Rifaximine	Encéphalopathie hépatique	Adulte	Délai jusqu'au premier épisode d'encéphalopathie hépatique	Non	Important
Ibalizumab	VIH	Adulte	Charge virale	ATU	Important
Burosumab	Hypophosphatémie liée au FGF23	Pédiatrique et adulte	Phosphatémie	ATU	Important
Maribavir	CMV	Adulte	Clairance de la virémie	AP2	Important
Evinacumab	Hypercholestérolémie homozygote familiale	Pédiatrique et adulte	LDL-c	AP1	Important
Lumacaftor/ivacaftor	Mucoviscidose	Pédiatrique	Chlore sudorale et marqueurs digestifs	AP1	Important
Nintédanib	Pneumopathie interstitielle diffuse	Adulte	Capacité vitale et Dlco	Non	Modéré
Setmélanotide	Syndrome de Bardet-Biedl (SBB)	Pédiatrique et adulte	Perte de poids	AP1	Important
Maralixibat	Syndrome d'Alagille	Pédiatrique	Taux d'acides biliaires sériques à jeun	AP2	Important

Dlco : capacité de diffusion ; LDL-c : lipoprotéines de basse densité

Tableau 11 : Caractéristiques générales des produits ayant obtenu une ASMR IV

En parallèle de l'octroi d'une ASMR de niveau IV, ces produits ont tous obtenu un SMR important (n=17) ou modéré (n=5). Aucun produit n'a obtenu de SMR faible. Un ISP a par ailleurs été reconnu pour cinq produits : l'amikacine, l'ivacaftor, la rifaximine, l'ibalizumab et le maribavir.

Les indications de chacun des produits concernent des aires thérapeutiques variées (Figure 12). Les aires thérapeutiques les plus représentées concernent les maladies métaboliques (n=5), l'infectiologie (n=3) et la pneumologie (n=3).

Le besoin médical dans ces indications était important (n=7), partiellement couvert (n=12) ou non couvert (n=3) par les alternatives disponibles. Les alternatives thérapeutiques disponibles pour ces maladies étaient donc :

- Uniquement avec un usage hors-AMM (n=4) ;
- Limitées (n=10) ;
- Absentes dans la population concernée par l'évaluation (n=8).

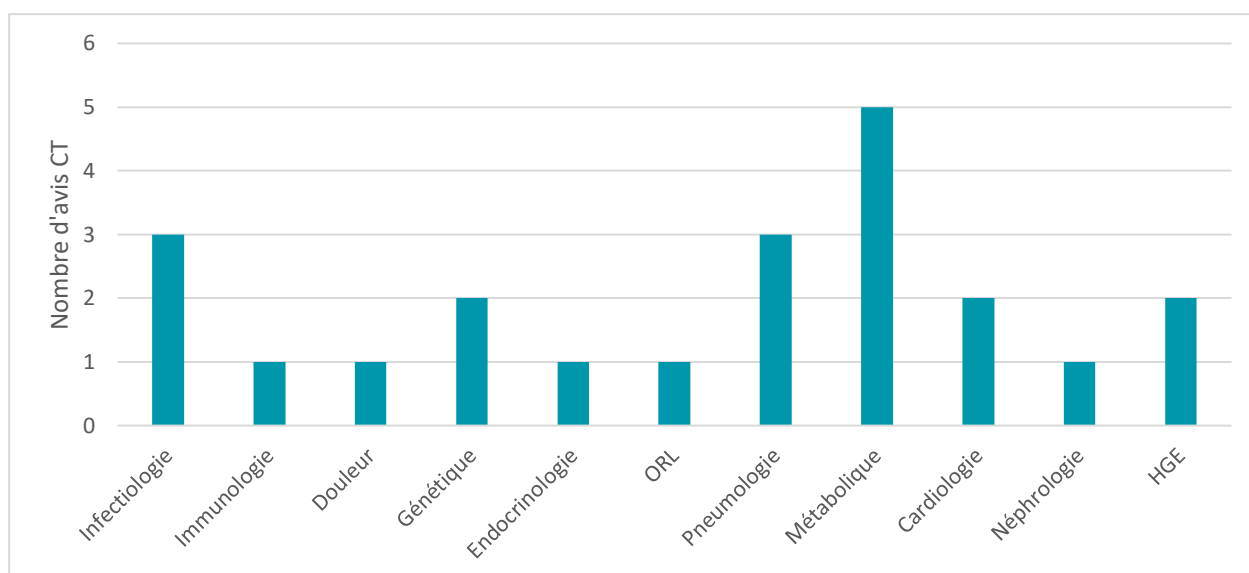


Figure 12 : Répartition des aires thérapeutiques des produits ayant obtenu une ASMR IV

La plupart de ces produits sont indiqués dans des maladies rares (n=14). Par ailleurs, concernant les populations visées, trois produits sont exclusivement pédiatriques et neuf produits concernent partiellement cette population. L'ensemble des autres avis sont destinés à traiter des populations entièrement adultes. La répartition des avis selon les populations spécifiques (maladies rares et pédiatrie) est décrite dans la Figure 13.

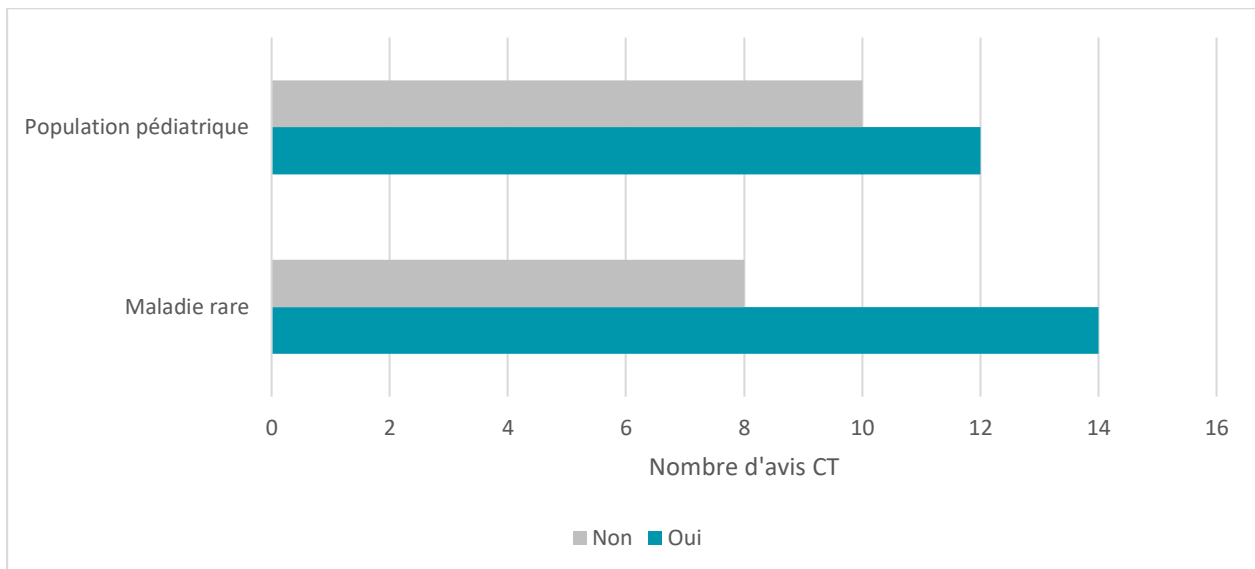


Figure 13 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu une ASMR IV

Les études cliniques prises en compte par la CT reposaient principalement sur une étude pivotale de phase III pour la majorité des produits (Tableau 12). L'évaluation du maralixibat s'est principalement basée sur une étude clinique de phase II, tandis que l'association bicarbonate/citrate de potassium a été évaluée à partir d'une étude de phase II/III. Dans ces vingt-deux avis, l'étude pivotale est systématiquement accompagnée d'études complémentaires à l'exception de l'amikacine et de la pegvaliase dont l'évaluation n'a reposé que sur leur étude pivotale de phase III.

Produit	Étude pivotal	Critère principal	Morbi-mortalité	Quantité d'effet
Amikacine	Phase III	Microbiologie des expectorations	Non	Modérée
Bélimumab	Phase III	Réponse rénale (ratio protéinurie/ créatininurie, DFG _e)	Oui	Modeste
Buprénorphine	Phase III	% de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites	NA	
Burosumab	Phase III	Phosphatémie	Non	Importante
Osilodrostat	Phase III	Normalisation du cortisol libre urinaire	Non	Cliniquement pertinente
Budésonide	Phase III	Composite rémission histologique et des symptômes ressentis	Oui dans la hiérarchie	Modérée
Ivacaftor	Phase III	VEMS, Chlore sudoral	Non	> CCP
Nintédanib	Phase III	Capacité vitale forcée	Non	Modérée
Setmélanotide	Phase III	Perte de poids	Non	Modérée
Pegvaliase	Phase III	Taux sanguin de phénylalanine, scores tests cognitifs	Oui	Modeste
Évolocumab	Phase III	LDL-c	Non	≈ CCP
Afamélanotide	Phase III	Exposition au soleil sans douleur	Non	Modeste
Bicarbonate/citrate de potassium	Phase II/III	Bicarbonatémie	Non	Probablement surestimée
Rifaximine	Phase III	Délai jusqu'au premier épisode d'encéphalopathie hépatique	Oui	Importante
Ibalizumab	Phase III	Charge virale	Non	Importante
Burosumab	Phase II	Phosphatémie	Oui dans la hiérarchie	
Maribavir	Phase III	Clairance de la virémie	Oui dans la hiérarchie	Modeste
Evinacumab	Phase III	LDL-c	Non	
Lumacaftor/ivacaftor	Phase III	Paramètres PK	Non	Modérée
Nintédanib	Phase III	Capacité vitale et Dlco	Non	Modeste
Setmélanotide	Phase III	Perte de poids	Oui dans la hiérarchie	
Maralixibat	Phase II	Taux d'acides biliaires sériques à jeun	Oui	Importante

Tableau 12 : Caractéristiques de l'étude de référence des produits ayant obtenu une ASMR IV

La principale étude considérée par la CT lors de son évaluation est généralement une étude de supériorité (n=16). Les caractéristiques de l'étude principale utilisée par la CT pour évaluer ces produits sont résumées dans la Figure 14. Deux produits (l'association bicarbonate/citrate de potassium et buprénorphine) étaient évalués à travers une étude de non-infériorité et quatre produits à travers une étude monobras.

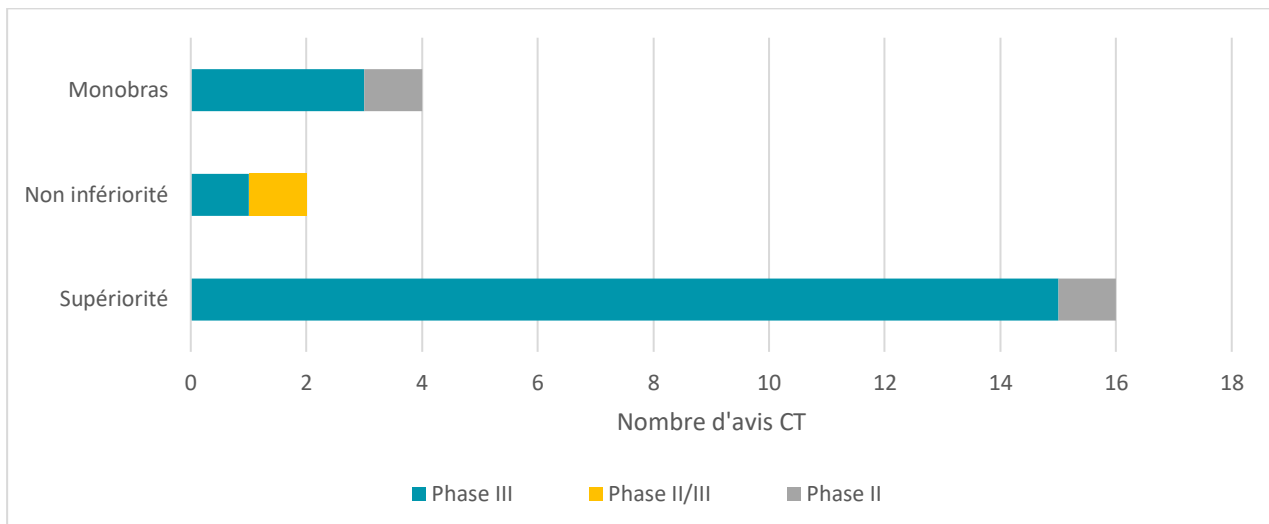


Figure 14 : Type d'étude menée parmi les produits ayant obtenu une ASMR IV

Parmi les 18 avis reposant sur une étude clinique comparative, treize comparaient le produit à un placebo et cinq à un autre traitement médicamenteux (Figure 15).

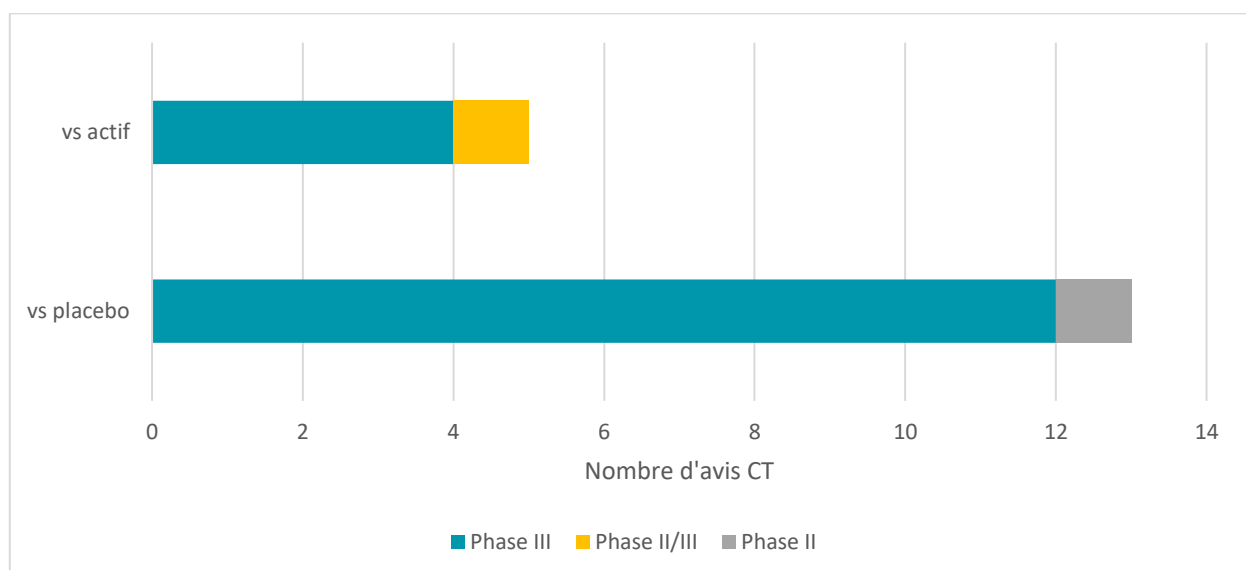


Figure 15 : Comparateurs utilisés dans l'étude pivotale des produits ayant obtenu une ASMR IV

Le critère intermédiaire ou de substitution correspondait toujours au critère principal de l'étude pivotale, à l'exception de l'association lumacaftor/ivacaftor où le chlore sudoral et les marqueurs digestifs constituaient un critère secondaire. Le critère principal de l'association lumacaftor/ivacaftor repose sur des paramètres pharmacocinétiques. Une justification du recours à un critère intermédiaire permettant de démontrer la corrélation du critère avec la clinique est retrouvée dans la plupart des avis (n=13). Cette justification se base principalement sur :

- Des témoignages d'experts (budésonide, nintédanib, afamélanotide, bicarbonate/citrate de potassium et setmélanotide)
- Des données de la littérature scientifique (bicarbonate/citrate de potassium, burosumab, évinacumab, ivacaftor et osilodrostat)
- La doctrine de la CT de la HAS (maribavir et ibalizumab)
- Une recommandation ou une reconnaissance par la FDA et l'EMA (amikacine)

Le critère discuté est par ailleurs supporté par des données de morbi-mortalité pour huit produits dont six maladies rares. Ces huit produits ont des critères de morbi-mortalité dans la hiérarchie des critères secondaires. L'absence de données de morbi-mortalité a par ailleurs été reprochée par la CT à l'ensemble des autres produits (n=8).

Pour la CT, la quantité d'effet des produits était généralement modérée (n=9) ou n'a pas pu être qualifiée par la CT (n=6). Dans les autres cas la taille d'effet a été jugée équivalente aux CCP (évolocumab), ou importante (maribavir, osilodrostat et burosumab).

Les avis CT relatifs à ces 22 produits mettent en évidence plusieurs points récurrents concernant le niveau de preuve apporté par les industriels dans les études soumises. Les principaux points récurrents comprennent :

1. L'absence de démonstration pleinement satisfaisante d'une corrélation du critère intermédiaire ou de substitution avec la clinique (n=4)
2. L'absence de démonstration d'un impact du critère sur la morbi-mortalité (n=13)
3. La force des études randomisées en double aveugle et multicentriques pour les maladies rares (n=3)
4. La durée des études pivotales et les méthodologies employées (études conduite en ouverte, absence de contrôle du risque alpha et faible effectif) (n=4)

Le Tableau 13 dresse la liste des produits correspondant aux quatre éléments évoqués ci-dessus.

Élément discuté	Produits
1 (n=4)	Bélimumab, Buprénorphine, Burosumab, Bicarbonate/citrate de potassium
2 (n=13)	Nintédanib (x2), Setmélanotide, Amikacine, Burosumab, Osilodrostat, Évolocumab, Afamélanotide, Ibalizumab, Évinacumab, Lumacaftor/Ivacaftor, Buprénorphine, Bicarbonate/citrate de potassium
3 (n=3)	Burosumab, Setmélanotide, Nintédanib
4 (n=4)	Afamélanotide, Ibalizumab, Évinacumab, Rifaximine

Tableau 13 : Nombre de points récurrents soulevés dans les avis CT relatifs au niveau de preuve des études

Ainsi, malgré certaines démonstrations de niveau de preuve satisfaisant pour des maladies rares, les avis de la CT relatifs à ces produits reflètent généralement des réserves sur le niveau de preuve apporté par les industriels.

Enfin, la CT a demandé aux industriels de fournir des données complémentaires pour la moitié (n=12) des produits. Ces données pouvaient inclure :

- La mise en place d'une étude de suivi pour recueillir des données de morbi-mortalité (nintédanib, lumacaftor/ivacaftor, évolocumab et rifaximine)
- La mise en place d'une étude post-inscription (osilodrostat, ivacaftor)
- La mise en place d'un registre (burosumab, pegvaliase et ibalizumab)
- Les résultats à venir d'études encore en cours (burosumab, évinacumab, budésonide)

3.3.3. Produits ayant obtenu ASMR V

L'analyse a permis d'identifier quatorze produits (30,4 %) pour lesquels une ASMR de niveau V a été octroyée par la CT. Il est à noter que trois de ces produits étaient déjà disponibles dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce : deux dans le cadre d'un AP1 (avalglucosidase alfa forme infantile et forme tardive) et un dans le cadre d'un AP2 (sémaglutide).

Les types de dossiers examinés par la CT étaient les suivants :

- Primo-inscription (n= 8),
- Extension d'indication (n=4),
- Réévaluation à la demande la CT (n=2).

Parmi les quatorze produits, une audition à la suite du premier passage en CT a été demandé par les industriels pour seulement quatre produits (sémaglutide, finérénone, avalglucosidase alfa et miglustat/cipaglugosidase alfa). Le sujet principal de l'audition portait généralement sur le critère intermédiaire, à l'exception de l'avalglucosidase alfa, où la question de son positionnement par rapport à l'alglucosidase alfa a été le sujet central de l'audition. Les caractéristiques principales de ces quatorze avis identifiés sont résumées dans le Tableau 14.

En parallèle de l'octroi d'une ASMR de niveau V, ces produits ont majoritairement obtenu un SMR important (n=8). Un produit a obtenu une ASMR modérée et cinq produits ont obtenu un SMR faible. Aucun produit n'a obtenu de SMR faible. Aucun ISP n'a été reconnu pour l'ensemble de ces produits.

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	AP ATU	SMR
Setmélanotide	Obésité génétique	Pédiatrique et adulte	Normalisation enzymes hépatiques et bilirubine totale et directe	Non	Important
Acide obéticholique	Cholangite biliaire primitive	Adulte	Acide homogentisique urinaire et plasmatique	Non	Important
Nitisinone	Alcaptonurie	Adulte	LDL-c	Non	Faible
Alirocumab	Hypercholestérolémie	Adulte	Variation annuelle de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire	Non	Important
Alpha-1 antitrypsine humaine	Déficit en alpha-1 antitrypsine	Adulte	LDL-c	Non	Faible

PRODUIT	INDICATION	POPULATION	CRITÈRE DISCUTÉ	AP ATU	SMR
Évolocumab	Hypercholestérolémie et maladie athéroscléreuse	Adulte	Poids	Non	Important
Sémaglutide	Obésité	Adulte	Périmètre de marche	AP2	Important
Ambrisentan	Hypertension artérielle pulmonaire	Pédiatrique	Capacité vitale	Non	Modéré
Avalglucosidase alfa	Maladie de Pompe (tardive)	Pédiatrique et adulte	Capacité vitale	AP1	Faible
Avalglucosidase alfa	Maladie de Pompe (infantile)	Pédiatrique et adulte	DFG	AP1	Important
Finérénone	Maladie rénale chronique associée à un DT2	Adulte	Test de marche	Non	Faible
miglustat/cipaglucosidase alfa	Maladie de Pompe	Adulte	LDL-c	Non	Faible
Rosuvastatine calcique/ézétimibe	Hypercholestérolémie hétérozygote non familiale	Adulte	Concentration sérique de vitD	Non	Important
Calcifédiol	Déficit en vitamine D	Adulte	Normalisation enzymes hépatiques et bilirubine totale et directe	Non	Important

Tableau 14 : Caractéristiques générales des produits ayant obtenu une ASMR V

Une prédominance de maladie métabolique est retrouvée avec ces produits ayant obtenu une ASMR V (Figure 16). En effet, parmi les quatorze produits, onze concernent des maladies métaboliques. Les trois autres produits sont des produits de cardiologie, d'hépto-gastro-entérologie ou de pneumologie.

Le besoin médical dans ces indications était important (n=5), partiellement couvert (n=6) ou couvert (n=3) par les alternatives disponibles. Les alternatives thérapeutiques disponibles pour ces maladies étaient donc :

- Uniquement avec un usage hors-AMM (acide obéticholique) ;
- Absentes dans la population concernée par l'évaluation (setmélanotide et nitisinone).
- Présentes pour l'ensemble des autres produits (n=11)

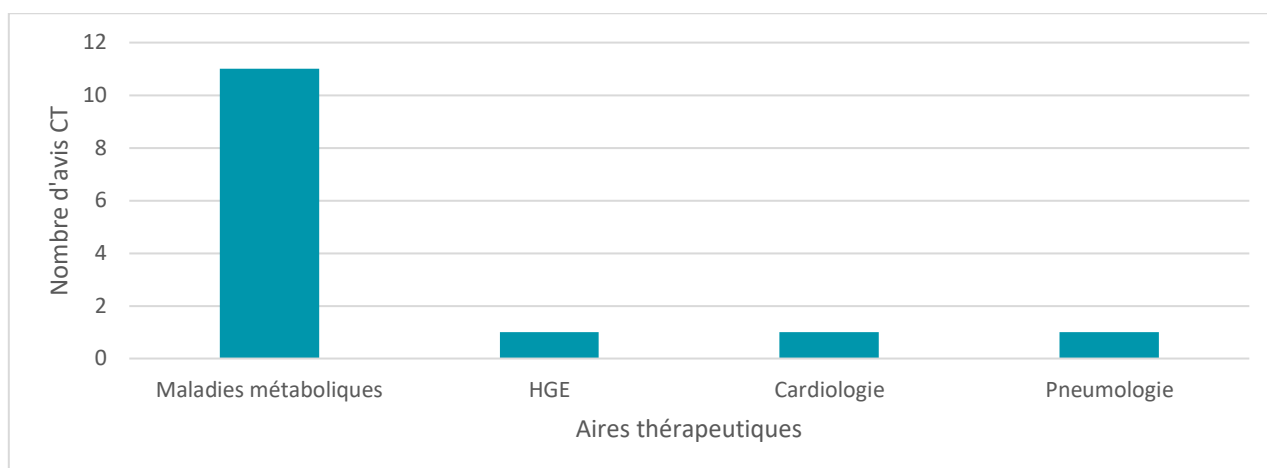


Figure 16 : Répartition des aires thérapeutiques des produits ayant obtenu une ASMR V

La plupart de ces produits sont indiqués dans des maladies rares (n=8). Par ailleurs, concernant les populations visées, un seul produit est exclusivement pédiatrique et trois produits concernent partiellement cette population. L'ensemble des autres avis sont destinés à traiter des populations entièrement adultes. La répartition des avis selon les populations spécifiques (maladies rares et pédiatrie) est décrite dans la Figure 17.

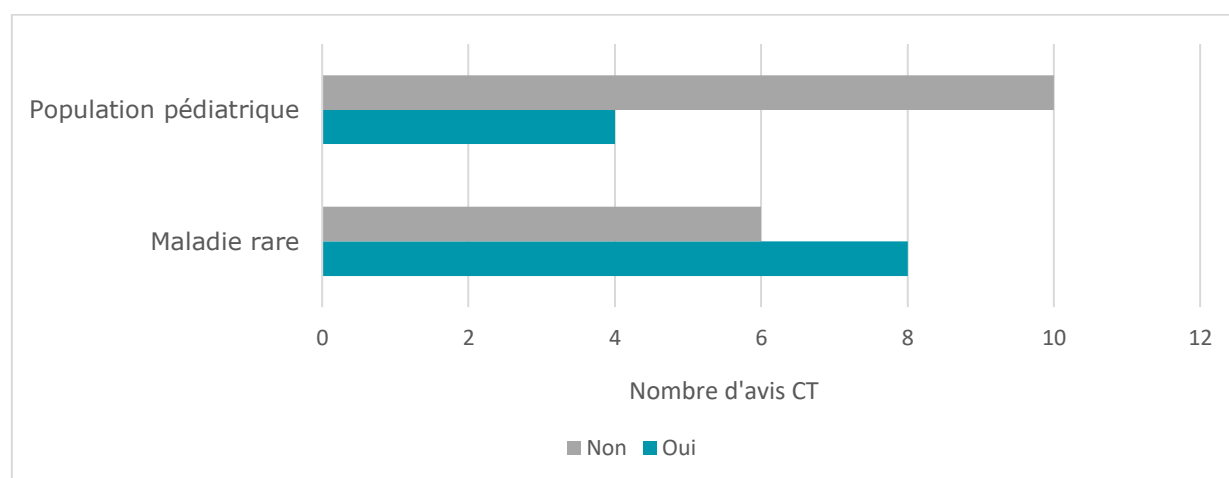


Figure 17 : Proportion de maladie rare et de population pédiatrique parmi les avis ayant obtenu une ASMR V

Les études cliniques prises en compte par la CT reposaient principalement sur une étude pivotale de phase III pour la majorité des produits (n=11) (Tableau 15). L'évaluation de deux produits (ambrisentan et la forme infantile de l'avalglucosidase alfa) s'est principalement basée sur une étude clinique de phase II, tandis que l'évaluation du calcifédiol a reposé sur une étude de phase III/IV. Dans ces vingt-deux avis, l'étude pivotale est systématiquement accompagnée d'études complémentaires à l'exception de la nitisinone et du calcifédiol dont l'évaluation n'a reposé que sur leur étude pivotale de phase III et III/IV respectivement.

Produit	Étude pivotale	Critère principal	Morbi- mortalité	Quantité d'effet
Setmélanotide	Phase III	Normalisation enzymes hépatiques et bilirubine totale et directe	Non	
Acide obéticholique	Phase III	Acide homogentisique urinaire et plasmatique	Non	
Nitisinone	Phase III	LDL-c	Non	
Alirocumab	Phase III	Variation annuelle de la perte de densité parenchymateuse pulmonaire	Oui	
Alpha-1 antitrypsine humaine	Phase III	LDL-c	Non	Équivalente aux CCP
Évolocumab	Phase III	Poids	Non	Équivalente aux CCP
Sémaglutide	Phase III	Périmètre de marche	Non	
Ambrisentan	Phase II	Capacité vitale	Non	
Avalglucosidase alfa (forme tardive)	Phase III	Capacité vitale	Non	
Avalglucosidase alfa (forme infantile)	Phase II	DFG	Non	
Finérénone	Phase III	Événements cardiovasculaires majeurs	Oui	Faible
Miglustat/cipaglucosidase alfa	Phase III	LDL-c	Non	Cliniquement pertinente
Rosuvastatine calcique/ézétimibe	Phase III	Concentration sérique de la vitamine D	Non	Équivalente aux CCP
Calcifédiol	Phase III/IV	Normalisation enzymes hépatiques et bilirubine totale et directe	Non	Équivalente aux CCP

Tableau 15 : Caractéristiques de l'étude de référence des produits ayant obtenu une ASMR V

La principale étude considérée par la CT lors de son évaluation est généralement une étude de supériorité (n=10). Les caractéristiques de l'étude principale utilisée par la CT pour évaluer ces produits sont résumées dans la Figure 18. L'avalglucosidase alfa (forme tardive) est le seul produit de cet échantillon à avoir été évalué sur la base d'une étude de non-infériorité et trois produits à travers une étude monobras (setmélanotide, ambrisentan et avalglucosidase alfa forme infantile).

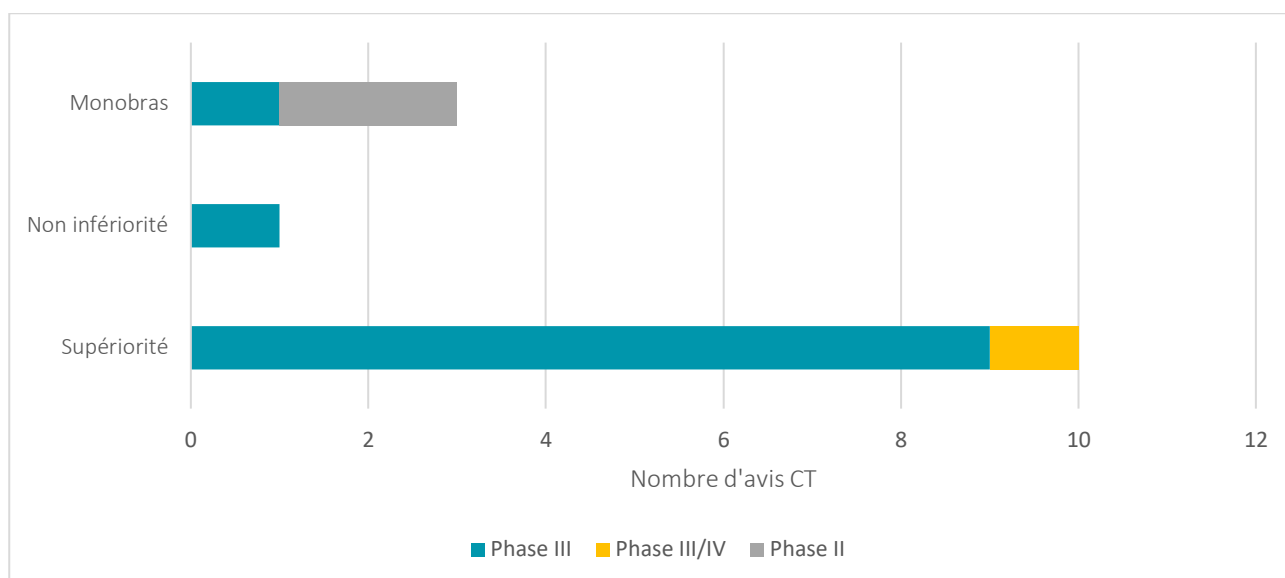


Figure 18 : Type d'étude menée parmi les produits ayant obtenu une ASMR V

Parmi les onze avis dont l'étude pivotale reposait sur une étude clinique comparative, six comparaient le produit à un placebo et cinq à un autre traitement médicamenteux (Figure 19).

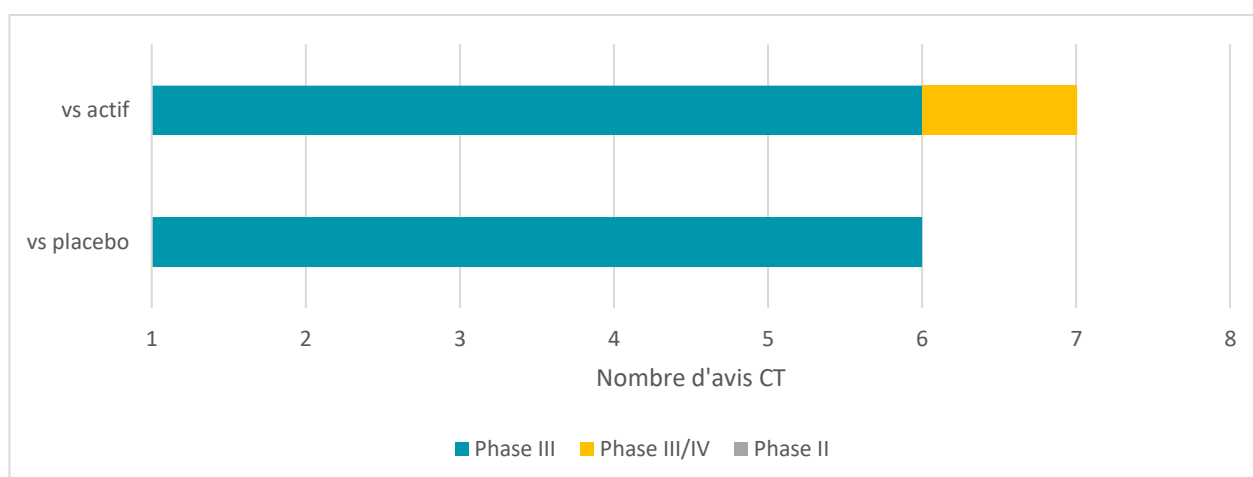


Figure 19 : Comparateurs utilisés dans l'étude pivotale des produits ayant obtenu une ASMR V

Le critère discuté correspondait toujours au critère principal de l'étude pivotale, à l'exception de la finérénone où le débit de filtration glomérulaire constituait un critère secondaire hiérarchisé. Le critère de jugement principal de la finérénone était la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

Un argumentaire justifiant du recours à un critère intermédiaire ainsi que son lien avec la clinique ont été retrouvés pour seulement six produits (42,9 %). Les justifications avancées sont basées sur :

- Des témoignages d'experts (avalglucosidase alpha, nitisinone et miglustat/cipagluco-sidase alfa)
- Des données de la littérature scientifique (finérénone)
- La mise en regard du critère utilisé avec les recommandations de prise en charge (rosuvastatine calcique/ézétimibe)
- Une étude d'un CCP (RESPREEZA (alpha-1 antitrypsine humaine)) précédemment évaluée par la CT (alpha-1 antitrypsine humaine)

Le critère discuté est par ailleurs supporté par des données de morbi-mortalité pour trois produits. Parmi ces trois produits, un seul produit (finérénone) avec ces critères de morbi-mortalité dans la hiérarchie des critères de jugements secondaire quatre d'entre eux ont des critères de morbi-mortalité dans la hiérarchie des critères secondaires. Les deux autres produits (alirocumab et évolocumab) ont fourni une démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité uniquement à travers une analyse en sous-groupe d'une partie de la population. À noter que la démonstration établie dans l'avis de l'évolocumab n'a pas été conduite dans le sous-groupe d'intérêt. L'absence de données de morbi-mortalité a par ailleurs été reprochée par la CT à l'ensemble des autres produits (n=11).

Pour la CT, la quantité d'effet des produits était généralement équivalente aux CPP existants (alpha-1 antitrypsine humaine, évolocumab, rosuvastatine calcique/ézétimibe et calcifédiol). Dans les autres cas la taille d'effet a été jugée faible (finérénone et miglustat/cipagluco-sidase alfa). La quantité d'effet n'a pas pu être qualifiée pour l'ensemble des autres produits (n=8).

Le niveau de preuve apporté par les industriels à travers les études cliniques est largement discuté dans les avis et les transcriptions de ces quatorze produits. Les principaux points récurrents comprennent :

1. L'absence de démonstration pleinement satisfaisante d'une corrélation du critère intermédiaire ou de substitution avec la clinique (n=4)
2. L'absence de démonstration d'un impact du critère sur la morbi-mortalité (n=8)
3. Le design de l'étude pivotale (type d'étude, durée) et les faiblesses méthodologiques (études conduites en ouverte, comparateur inadéquat et faible échantillonnage) (n=6)

Le Tableau 16 dresse la liste des produits correspondant aux quatre éléments évoqués ci-dessus.

Élément discuté	Produits
1 (n=4)	Sémaglutide, Calcifédiol, Acide obéticholique, Alirocumab
2 (n=8)	Alpha-1 antitrypsine humaine, Sémaglutide, Ambrisentan, Avalglucosidase alfa (x2), Rosuvastatine calcique/ézétimibe, Calcifédiol, Acide obéticholique
3 (n=6)	Rosuvastatine calcique/ézétimibe, Miglustat/cipaglucosidase alfa, Setmélanotide, Sémaglutide, Ambrisentan, Calcifédiol

Tableau 16 : Nombre de points récurrents soulevés dans les avis CT relatifs au niveau de preuve des études

De manière générale, les avis de la CT concernant ces produits expriment souvent des réserves significatives quant au niveau de preuve fourni par les industriels.

Enfin, la CT a demandé aux industriels de fournir des données complémentaires pour 4 des 14 produits (28,6 %). Les données complémentaires dont la CT souhaite être destinataire sont :

- Données issues de la mise en place d'un registre (setmélanotide) ;
- Les résultats à venir d'études encore en cours (acide obéticholique, nitisinone et sémaglutide).

4. Discussion

4.1. Méthodologie de l'analyse rétrospective

L'étude a été conçue pour évaluer l'impact des critères intermédiaires sur la décision de remboursement des innovations thérapeutiques en France. Une approche rétrospective a été utilisée, examinant les avis de la CT pour un ensemble de produits publiés entre le 1er janvier 2020 et le 31 décembre 2023. Cette conception permet une analyse détaillée des avis passés, fournissant un aperçu des tendances et des rationnels sous-jacents aux avis rendus par la CT de la HAS.

4.1.1. Forces et limites de l'étude : portée et contraintes méthodologiques

Comme toute étude rétrospective, cette analyse présente des limitations inhérentes. L'une des principales limitations est la dépendance à l'égard des données disponibles dans les avis publiés par la CT. De plus, bien que la sélection des produits inclus dans l'analyse ait reposé sur une liste de mots-clés construite de manière systématique, il subsiste un risque résiduel d'omission de certains produits pertinents, ce qui pourrait limiter partiellement l'exhaustivité de l'échantillon étudié.

Il est également important de noter que les domaines de l'oncologie et de l'hématologie n'ont pas été inclus dans cette étude. Dans ces domaines, le recours aux critères intermédiaires (SSP) est extrêmement fréquent. Les observations, corroborées par des échanges avec des professionnels travaillant au sein de la HAS, indiquent que les produits reposant exclusivement sur ce type de critère obtiennent généralement une ASMR IV, tandis que ceux apportant des données de morbi-mortalité (notamment la SG) peuvent prétendre à des ASMR plus favorables (ASMR III). L'inclusion de ces aires thérapeutiques, représentant près de 52 % des avis ayant eu recours à des critères intermédiaires ou de substitution, sur la période étudiée, aurait risqué de masquer une partie de l'analyse en diluant les résultats observés dans les autres domaines thérapeutiques, où l'impact des critères intermédiaires reste, à ce jour, moins caractérisé. Ce choix méthodologique, s'il restreint partiellement la généralisabilité des résultats à l'ensemble des aires thérapeutiques, offre néanmoins une lecture plus spécifique et instructive sur les aires thérapeutiques pour lesquelles les critères intermédiaires et de substitution sont historiquement moins documentés.

Enfin, l'identification et l'analyse des avis et sténotypies impliquent une part de subjectivité, dépendant de l'interprétation du lecteur, ce qui peut introduire des variations dans la classification et l'évaluation des données.

Malgré ces limitations, l'approche systématique retenue et la rigueur appliquée dans la sélection des produits assurent une solidité méthodologique à l'étude. De plus, bien que l'identification des avis inclus dans l'analyse ait reposé sur une sélection de mots clés, cette étape a été primordiale afin d'aiguiller la méthode d'identification des avis d'intérêt. L'inclusion de produits variés permet de couvrir un large éventail de cas, fournissant une vision globale des pratiques de la CT. Par ailleurs, une analyse systématique des sténotypies associées à chaque avis a été réalisée en parallèle, offrant un éclairage approfondi sur les éléments ayant conduit à l'avis émis par la CT. Cette approche, en se focalisant sur les dimensions méthodologiques des essais cliniques et sur le contexte environnemental du produit au moment de son évaluation, a permis d'identifier des tendances récurrentes et de formuler des recommandations pour les futurs développements pharmaceutiques. Enfin, la validation externe conduite a permis de démontrer l'intégrité des données présentées.

Finalement, la méthodologie adoptée pour conduire cette étude a été conçue pour maximiser la rigueur et la représentativité des résultats. L'approche systématique et la sélection rigoureuse des produits ont permis de minimiser les biais et de fournir des enseignements précieux sur les pratiques de la CT. Néanmoins, il est crucial de considérer ces limitations lors de l'interprétation des résultats et de leur application aux futurs développements de produits pharmaceutiques.

4.1.2. Perspectives d'approfondissement et pistes de prolongements de l'étude

Afin de renforcer la portée, la robustesse et la généralisabilité des résultats obtenus, plusieurs axes de prolongement peuvent être envisagés.

Dans un premier temps, il serait pertinent d'élargir l'analyse aux évaluations économiques réalisées par la CEESP. Cette approche permettrait d'étudier la manière dont les industriels modélisent les critères intermédiaires et de substitution dans leurs modèles médico-économiques, notamment en identifiant les hypothèses formulées pour justifier la valeur prédictive de certains marqueurs biologiques vis-à-vis des critères cliniques de morbi-mortalité. Le croisement des tendances observées entre les évaluations scientifiques de la CT

et économiques de la CEESP permettrait d'apporter un éclairage complémentaire sur l'acceptabilité des critères intermédiaires dans l'ensemble du processus d'évaluation de la HAS.

Un deuxième axe de développement de cette étude consisterait à intégrer les avis rendus en oncologie et en hématologie, domaines caractérisés par un recours important aux critères intermédiaires. L'intégration de ces aires thérapeutiques, dont l'exclusion visait à préserver la lisibilité des tendances spécifiques aux autres aires, permettrait d'élargir la portée des conclusions et de tester la robustesse des résultats sur l'ensemble des aires thérapeutiques.

Par ailleurs, un suivi longitudinal étendu dans le temps serait nécessaire pour évaluer si les tendances dégagées se maintiennent au fil du temps et à travers les évolutions des pratiques d'évaluation. Ce suivi permettrait d'apprécier de manière dynamique la reconnaissance et la valorisation des critères intermédiaires et de substitution dans les avis rendus par la CT, à la lumière des évolutions méthodologiques nationales et du contexte réglementaire européen.

Enfin, la poursuite de l'analyse lors des réévaluations des produits constituerait un enrichissement substantiel de l'étude. Il s'agirait d'examiner si l'obtention de données complémentaires de morbi-mortalité conduit à une modification de l'ASMR initialement attribuée et d'évaluer comment l'apport de critères cliniques plus robustes influence la reconsidération de la valeur thérapeutique des produits. Cette approche permettrait ainsi, au-delà de l'impact ponctuel sur l'ASMR, d'apprécier dans quelle mesure les tendances identifiées sur les critères intermédiaires se confirment ou s'infirmement avec le temps, en fonction de l'évolution des données cliniques disponibles.

L'ensemble de ces prolongements permettrait d'approfondir la compréhension du rôle des critères intermédiaires dans l'évaluation et le remboursement des produits de santé en France, et de mieux cerner leur impact réel sur l'accès au remboursement. Ces perspectives soulignent ainsi le potentiel de consolidation et d'enrichissement de l'analyse, dans un contexte d'évolution constante des exigences d'évaluation en matière de technologies de santé.

4.2. Discussion des résultats de l'étude

Cette analyse a permis de mettre en avant, à travers les différents avis et transcriptions associées, que la CT accepte les critères intermédiaires et de substitution sans que soit nécessairement démontré la *surrogacy* de façon statistique. De ce fait, aucun avis ne présente de critères de substitution au sens de la définition de Fleming (28). Pourtant, dans les avis de la CT, le terme « critère de substitution » est souvent mentionné et fréquemment utilisé lors des échanges en commission, vraisemblablement par abus de langage. Cet abus de langage met en évidence que, même si une démonstration formelle de la *surrogacy* n'est pas exigée, la CT attend néanmoins qu'une corrélation entre le critère intermédiaire et les critères cliniquement pertinents soit clairement établie.

Les cinq produits ayant obtenu une ASMR majeure, importante ou modérée sont destinés soit à traiter des maladies rares, avec des critères de morbi-mortalité associés dans les études, soit à traiter une population pédiatrique à partir de données issues de la population adulte. Ils répondent systématiquement à un besoin médical important où les alternatives thérapeutiques étaient limitées ou absentes. Les résultats montrent que ces produits se distinguent par une forte pertinence clinique et un consensus scientifique solide. Ils sont soutenus par des études pivotales rigoureuses et bénéficient de la reconnaissance de leur apport substantiel pour les patients de la part des experts de la CT. Cela s'explique par le fait que ces populations de patients présentent des besoins thérapeutiques insatisfaits, rendant tout progrès significatif plus visible et potentiellement plus important. Cela reflète une volonté des autorités françaises de vouloir répondre aux besoins non satisfaits dans ces populations vulnérables.

La CT montre ainsi une plus grande flexibilité dans l'acceptation des critères intermédiaires pour les maladies rares et les traitements pédiatriques, où les essais cliniques peuvent être impraticables ou éthiquement problématiques. Cette flexibilité s'explique par plusieurs facteurs. D'une part, dans les maladies rares, le nombre limité de patients disponibles limite la réalisation d'essais cliniques de grande envergure. Par exemple, pour burosumab, les transcriptions indiquent que « vu le nombre de patients, l'évaluation des signes cliniques était inenvisageable » (53). D'autre part, il est souvent impossible de maintenir des patients sous placebo sur une période prolongée, car cela risquerait de les priver d'un traitement potentiellement bénéfique. En outre, pour certaines maladies, les résultats cliniques significatifs peuvent n'apparaître qu'après plusieurs années, ce qui rend les essais cliniques

prolongés difficiles à justifier, tant sur le plan éthique que pratique. Par exemple, pour le traitement de l'alcaptonurie avec la nitisinone, il faudrait environ 30 ans pour obtenir des résultats sur un critère clinique dur (54). De même, pour la voclosporine, indiqué dans le traitement de la glomérulonéphrite lupique, il faudrait au moins sept ans de suivi clinique pour observer l'effet sur la fonction rénale (48). Le recrutement de patients pédiatriques présente également des défis uniques, car inclure des enfants dans des essais cliniques peut soulever des préoccupations éthiques importantes, en particulier lorsqu'il s'agit d'exposer cette population vulnérable à des traitements expérimentaux ou à des périodes prolongées sans traitement. Enfin, les coûts élevés et la complexité logistique de la conduite d'essais cliniques de longue durée contribuent également à l'adoption de critères intermédiaires.

Pour les produits ayant obtenu une ASMR mineure, les caractéristiques communes incluent souvent une démonstration insuffisante d'un bénéfice clinique substantiel par rapport aux alternatives existantes. Ces produits peuvent avoir montré une certaine efficacité, mais pas suffisamment pour justifier une ASMR plus élevée. Généralement, ces produits sont soutenus par des études pivotales qui, bien que acceptables, manquent de preuves robustes ou sont jugées insuffisantes.

La plupart du temps, une ASMR V a été attribuée aux produits dont les critères intermédiaires ne sont pas significativement corrélés à la clinique, dont les essais cliniques comportent de nombreuses faiblesses méthodologiques, ou dont les comparateurs retenus sont inadéquats. Cela est particulièrement le cas dans des contextes où des traitements existants offrent déjà des solutions thérapeutiques efficaces. Dans certains cas, le recours à des critères intermédiaires non validés ou moins pertinents peut contribuer à une perception d'inefficacité ou de bénéfice marginal. Cependant, la nécessité de disposer d'alternatives thérapeutiques a conduit la CT à attribuer une ASMR V à ces produits.

Pour les produits s'étant vu refuser l'accès au remboursement (SMRi), cette analyse montre que le recours aux critères intermédiaires ne constitue pas un facteur limitant pour l'accès au marché. En effet, parmi les produits ayant obtenu un refus de remboursement, seul un produit a été rejeté en raison de son critère intermédiaire (sémaglutide). Pour ce produit, la non-acceptation de l'HbA1c était motivée par l'existence de critères durs utilisés par l'ensemble des CCP et accompagnés d'une démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité. Pour quatre

autres produits, le refus de remboursement était dû à des résultats négatifs dans l'étude pivotale (tériflunomide), rendant impossible l'appréciation de l'efficacité du produit, à des problèmes majeurs de tolérance (olmésartan médoxomil), à une quantité d'effet inférieure du produit par rapport à celle des CCP, entraînant une potentielle perte de chance pour les patients (pegunigalsidase alpha), ou encore au choix d'un mauvais comparateur dans l'étude (voclosporine). En effet, pour la voclosporine, la CT a estimé que « le comparateur n'est pas loyal » et a ainsi décidé de proposer un « SMR insuffisant sur la doctrine de la HAS » (55). Plus loin, il est mentionné que pour ce produit il ne peut y avoir d'ASMR « puisque le comparateur n'est pas cliniquement pertinent et cela ne démontre pas une supériorité par rapport à un traitement courant utilisé », rendant ainsi impossible l'appréciation de la valeur réelle du produit par rapport à un comparateur adéquat.

Les critères intermédiaires et de substitution sont ainsi fréquemment retrouvés dans de multiples aires thérapeutiques, reflétant une hétérogénéité notable. Cette hétérogénéité souligne la complexité et la variabilité des approches en fonction des spécificités propres à chaque domaine thérapeutique. Néanmoins, il est important de noter que, sur la période d'analyse et hors du champ de l'onco-hématologie, une part non négligeable des produits étudiés (67,4 %) sont indiqués pour des maladies rares ou destinés à des populations pédiatriques, qui restent des populations spécifiques.

4.3. Acceptabilité des « surrogate endpoints »

La conduite de cette étude permet de mettre en exergue le fait qu'en France, les autorités se tournent davantage vers la pertinence du surrogate pour évaluer les produits utilisant des critères intermédiaires. En effet les analyses menées convergent toutes vers une conclusion : l'acceptabilité des critères intermédiaires repose principalement sur la reconnaissance de la pertinence clinique du critère par un consensus scientifique. La démonstration de la pertinence clinique d'un critère intermédiaire peut être établie grâce à diverses sources, telles que la littérature scientifique (alpha-1 antitrypsine humaine (56), évinacumab (57,58) et bicarbonate/citrate de potassium (59)), les recommandations de l'EMA ou de la FDA (amikacine (60), alpha-1 antitrypsine humaine (56)), des recommandations cliniques validées (rosuvastatine calcique/ézétimibe (61)), des critères figurant directement dans la doctrine de la CT (dolutégravir sodique (62), ibalizumab (63) et maribavir (64)), ou encore par des experts

cliniciens qui viennent étayer la pertinence clinique du critère (odéxivibat (51), voclosporine (54), finérénone (65) et setmélanotide (66)).

Cela signifie qu'en France, les autorités n'attendent pas toujours de démonstration formelle de la corrélation du critère avec la clinique. De ce fait, un critère intermédiaire peut être accepté dès lors que les experts estiment qu'il a une valeur prédictive suffisante de critères cliniques finaux. En d'autres termes, la validation des critères intermédiaires ne repose pas uniquement sur des preuves quantitatives, mais aussi sur l'accord des experts quant à leur intérêt pour une pathologie donnée ainsi que leur capacité à prédire des critères durs de manière fiable. De ce fait, cette analyse souligne que les critères intermédiaires sont acceptés en France si le critère utilisé repose *a minima* sur une démonstration de la pertinence clinique, c'est-à-dire si les experts estiment qu'il reflète de manière fiable l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Cela permet d'approuver des traitements potentiellement bénéfiques dans des situations où des critères durs ne peuvent pas être immédiatement évalués.

Toutefois, l'acceptation des critères intermédiaires n'est pas un élément suffisant en lui-même pour prédire l'appréciation d'un produit par la CT. Le niveau de preuve et la qualité des preuves apportées à travers les études cliniques jouent également un rôle crucial. Les autorités requièrent des preuves solides et bien validées pour soutenir la pertinence clinique des critères intermédiaires. Cela implique que les études cliniques doivent être rigoureuses, bien conçues et fournir des données robustes qui corroborent l'efficacité et la sécurité du traitement proposé.

4.4. Niveau de preuve requis par la HAS

Concernant le niveau de preuve attendu, les exigences de la CT sont similaires à celles appliquées à n'importe quel produit. Pour une évaluation la plus favorable possible, la présentation des résultats issus d'une étude pivotale de phase III est préférable. La CT apprécie particulièrement les études comparatives de supériorité, afin de pouvoir mesurer la quantité d'effet du produit. Dans la mesure du possible, ce comparateur devrait être un médicament cliniquement pertinent. Néanmoins, une comparaison avec un placebo peut être acceptable si elle est justifiée (par exemple, en l'absence d'alternatives thérapeutiques). Dans des cas spécifiques, notamment pour des populations pédiatriques, la CT accepte des études monobras, en s'appuyant également sur des données observées chez l'adulte pour conclure sur l'efficacité et la tolérance dans la population pédiatrique.

De plus, cette étude met en avant le fait que les critères intermédiaires et de substitution ne peuvent pas remplacer le *gold standard* de la doctrine de la CT, qui consiste à se baser sur des critères cliniques dits « durs ». Dès lors que l'utilisation d'un critère de morbi-mortalité validé dans l'indication considérée est possible, il est impératif de l'adopter. Dans le cas contraire, le recours à un autre type de critère ne sera pas jugé recevable par la CT. Cela contribue à expliquer la forte représentation des maladies rares, pour lesquelles les alternatives thérapeutiques sont limitées. De même, la prédominance des populations pédiatriques parmi les indications apparaît cohérente.

L'analyse révèle que le recours à des critères intermédiaires ne permet pas de se passer de données sur la morbi-mortalité, surtout lorsque les CCP avaient eux-mêmes présenté des critères de morbi-mortalité. En effet, chaque fois qu'un produit ne prévoyait aucune donnée de morbi-mortalité dans le protocole de l'étude ou dans le développement clinique de l'indication évaluée, la CT a systématiquement reproché l'absence de ces données. Pour optimiser l'accès au marché d'un produit et maximiser les chances d'obtenir un bon niveau de SMR et d'ASMR, il est donc nécessaire de recueillir des données de morbi-mortalité. Bien que la CT n'exige pas toujours une démonstration d'un impact sur la morbi-mortalité, elle apprécie au moins la possibilité d'une telle corrélation. Pour confirmer cette possibilité ainsi que la valeur prédictive des critères utilisés par rapport aux critères durs à long terme, la CT demande généralement des données complémentaires avec des critères dits « durs » qui conduiront à une réévaluation ultérieure du produit.

Un aspect notable de cette étude est l'absence de données de morbi-mortalité (y compris dans le plan de développement futur des produits) dans 29 des 46 produits analysés (63,0 %), une absence systématiquement reprochée par la CT. Bien que cette absence ait été régulièrement pointée par la CT, la traduction en termes de niveau de SMR et d'ASMR par rapport à l'ensemble des produits étudiés n'est pas significativement plus stricte (Figure 20). Cela indique que, bien que la CT attache une grande importance aux données de morbi-mortalité, d'autres facteurs sont également déterminants dans l'évaluation globale des médicaments.

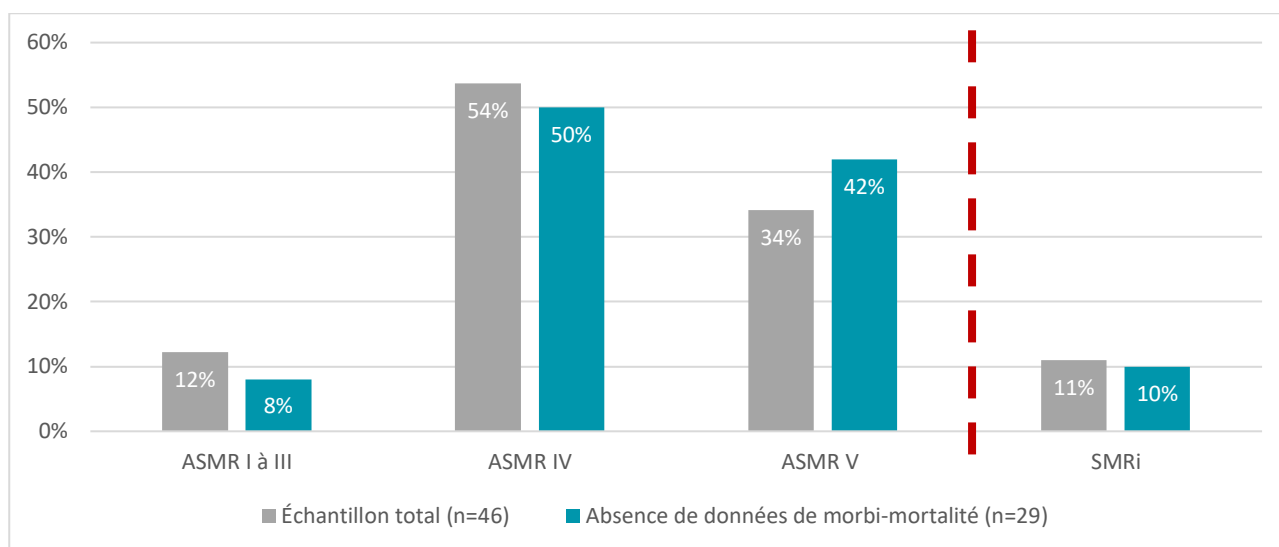


Figure 20 : Accès au remboursement des produits sans données de morbi-mortalité (n=29) par rapport à l'échantillon total (n=46)

Cependant, en comparant les données de la Figure 20 avec la répartition du nombre d'avis de la CT par niveau de SMR et d'ASMR parmi les produits ayant des critères de morbi-mortalité associés (Figure 21), on constate que l'évaluation des produits avec des données de morbi-mortalité associées est en moyenne plus favorable.

Tout d'abord, concernant le niveau de SMR octroyé, l'absence de remboursement est relativement similaire entre les produits ayant ou non des critères de morbi-mortalité, avec respectivement 11 % et 10 % de SMR insuffisant. Pour les produits remboursés, ceux n'ayant pas de données de morbi-mortalité se répartissent comme suit : 72 % avec un SMR important, 11 % avec un SMR modéré, et 6 % avec un SMR faible. En comparaison, pour les produits avec des données de morbi-mortalité, ces chiffres sont de 62 % pour un SMR important, 14 % pour un SMR modéré, et 14 % pour un SMR faible.

Concernant le niveau d'ASMR, 20 % des produits ayant des données de morbi-mortalité ont reçu une ASMR de niveau I à III, contre seulement 8 % des produits sans morbi-mortalité. Pour l'ASMR IV, les proportions sont de 60 % pour les produits avec morbi-mortalité et 50 % pour ceux sans. En revanche, pour l'ASMR V, seulement 20 % des produits avec morbi-mortalité ont été classés à ce niveau, contre 42 % des produits sans données de morbi-mortalité.

Les résultats de cette analyse mettent en lumière l'impact significatif des données de morbi-mortalité sur les décisions de la CT. L'ajout de ces données dans les dossiers de remboursement augmente les chances d'obtenir des niveaux de SMR et d'ASMR plus élevés. Cette inclusion renforce ainsi la crédibilité des évaluations et permet, grâce à une décision éclairée de la CT, une meilleure reconnaissance des bénéfices thérapeutiques des produits pharmaceutiques.

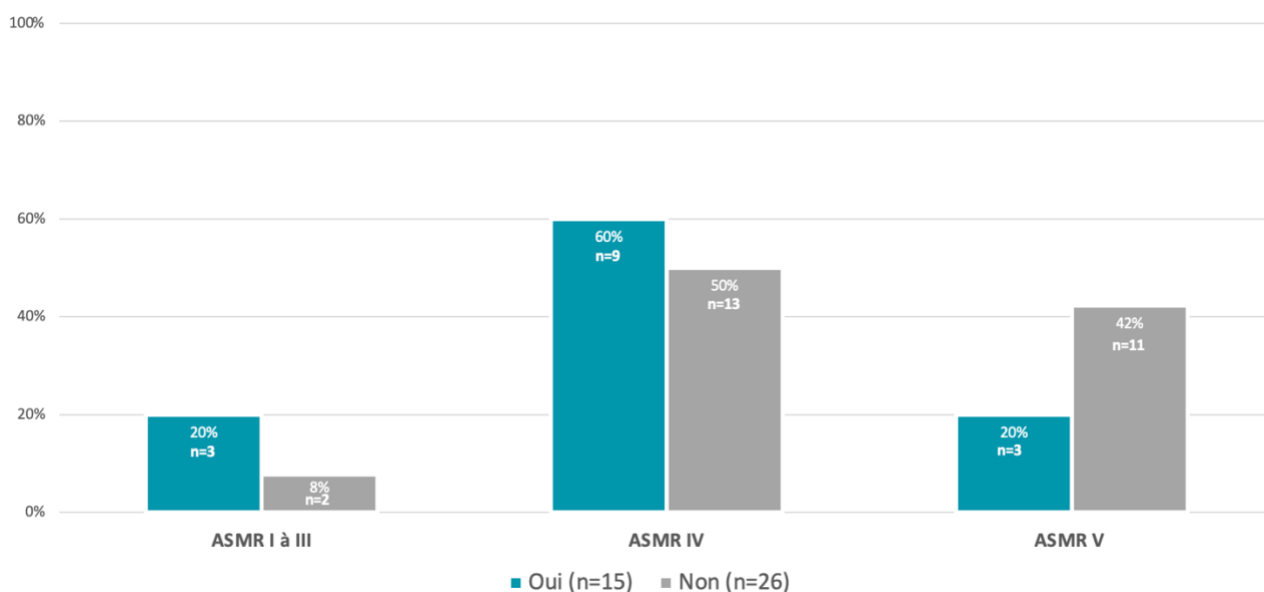


Figure 21 : Accès au remboursement des produits étudiés selon la présence ou non de critères de morbi-mortalité associés (n=41*)

**Les produits n'ayant pas obtenu un avis favorable pour l'inscription au remboursement (SMRi) n'ont pas été pris en compte dans cette analyse.*

De plus, lors des discussions ayant permis d'évaluer le produit, les membres de la CT ont régulièrement fait une analogie entre les critères intermédiaires de ces aires thérapeutiques et la survie sans progression largement utilisée en oncologie. Par exemple, dans les sténotypes de l'amikacine, un membre de la CT a mentionné : « Je ne pense pas que cela suffise pour faire un III. III, quand on a un cancer, c'est quand il y a une amélioration de la survie globale » (60). Les sténotypes de l'audition de ce même produit incluent les propos suivants pour justifier l'ASMR IV octroyé : « Pourquoi avons-nous mis une ASMR IV et non pas III ? C'est parce que l'éradication microbiologique ne se traduit pas par une conséquence sur la morbi-mortalité qui a été prouvée ». Ces déclarations illustrent clairement le parallèle effectué entre l'amélioration de la survie globale attendue en oncologie et la morbi-mortalité pour les critères intermédiaires. Cette exigence de démonstration d'impact en termes de morbi-mortalité a conduit à ce que plusieurs produits obtiennent une ASMR IV au lieu de III. Par exemple, des

produits comme l'évolocumab et le budésonide ont été évalués de manière similaire, où l'absence de démonstration d'un impact significatif sur la morbi-mortalité a conduit à une ASMR moins favorable, malgré des critères intermédiaires prometteurs. Ainsi, cette analyse met en exergue que, tout comme pour les produits d'oncologie et d'hématologie, la CT attend des données de survie globale pour envisager une valorisation du produit par une ASMR III. De même, pour ces produits utilisant des critères « *surrogate* », la CT est dans l'attente de données de morbi-mortalité pour envisager l'octroi d'une ASMR III.

Par ailleurs, cette étude met en évidence que la CT accorde une attention particulière aux produits préalablement disponibles en AP ou en ATU (36,9 % des produits de l'analyse, n=17). Cette attention se manifeste par des conclusions plus favorables en termes de niveaux de SMR et d'ASMR pour ces produits. Ces évaluations plus favorables sont probablement liées au fait que, lors de l'évaluation du dossier d'accès précoce, la CT a reconnu la qualité de la démonstration clinique au moment de l'évaluation de l'AP/ATU.

En ce qui concerne le SMR, 94 % des produits ayant bénéficié d'un accès précoce ont obtenu un SMR important, tandis que seulement 6 % ont obtenu un SMR faible. Aucun produit n'a reçu un SMR modéré, et aucun n'a été refusé pour remboursement.

Pour l'ASMR, les produits ayant bénéficié d'un accès dérogatoire (AP ou ATU) ont également obtenu des résultats favorables (Figure 22). 17 % ont reçu une ASMR de niveau I à III, contre 11 % dans l'échantillon total. Par ailleurs, 65 % de ces produits ont obtenu une ASMR IV, contre 48 % dans l'échantillon total, et 18 % une ASMR V, contre 31 % dans l'échantillon total. Ces chiffres montrent que les produits en accès précoce sont souvent reconnus pour leur innovation et leur valeur ajoutée.

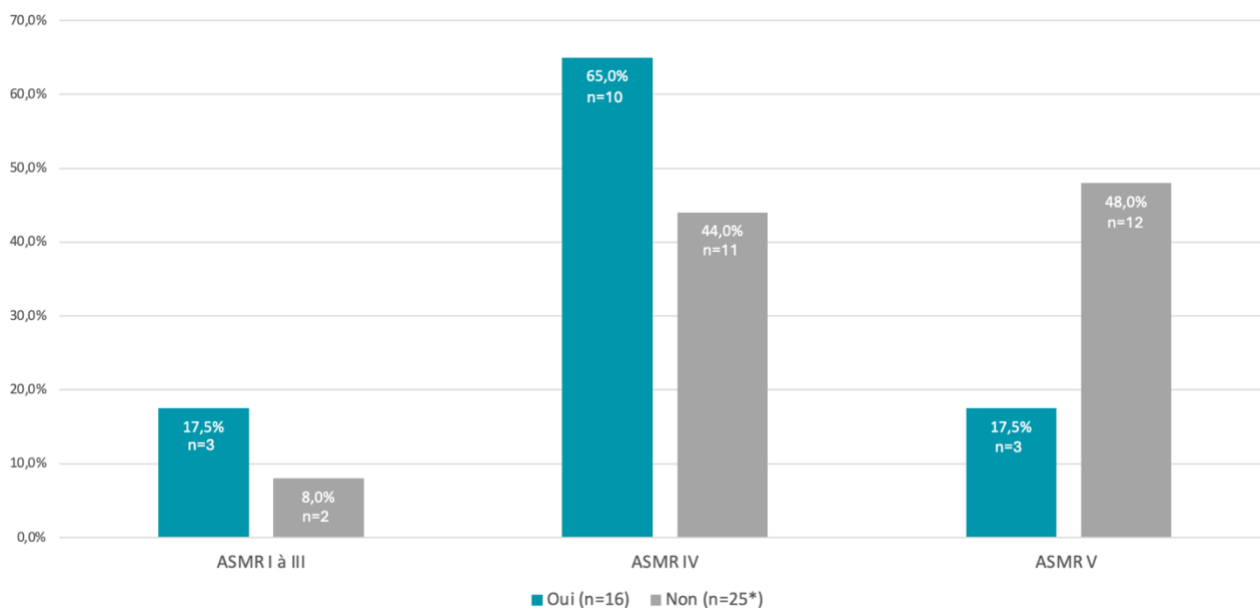


Figure 22 : Accès au remboursement des produits étudiés, selon le niveau d'ASMR, avec octroi préalable d'un accès dérogatoire (AP ou ATU) (n=16*)

**Les produits n'ayant pas obtenu un avis favorable pour l'inscription au remboursement (SMRi) n'ont pas été pris en compte dans cette analyse.*

Cela s'est d'ailleurs traduit dans les discussions entre les différents membres de la CT, où l'on peut observer cette volonté de valoriser l'innovation des produits déjà reconnus dans le cadre d'un accès dérogatoire. Par exemple, dans les sténotypies du setmélanotide, un membre de la CT a déclaré : « Je suis un tout petit peu gêné par l'ASMR V, dans la mesure où c'est quand même un médicament auquel on accorde un accès précoce, qui a un effet, certes modeste et peut-être pas très robustement démontré, mais dans une maladie rare. Je me demande contre quoi est cette ASMR V. Je serais plutôt tenté de donner une ASMR IV. Il ne me paraît pas logique de ne pas en donner » (66). De même, dans l'avis du burosumab, on trouve les propos suivants : « Est-ce que des ATU nominatives ont été octroyées pour savoir si pour les rares patients, les cliniciens souhaitent l'avoir à disposition ? » (53).

La CT semble donc plus encline à accepter des critères intermédiaires pour les produits en accès précoce. Il est toutefois essentiel de souligner que la pertinence clinique de ces critères a déjà été évaluée par la CT lors de l'examen du dossier d'accès précoce, ce qui facilite leur acceptation lors de l'évaluation du dossier en droit commun. Ainsi, l'acceptation initiale de ces critères pour l'octroi d'un accès précoce, combinée à la reconnaissance du caractère innovant du produit à travers ce dispositif, explique naturellement pourquoi ces produits bénéficient souvent de meilleures ASMR au moment de leur évaluation.

4.5. Comparaison européenne : vers une convergence des pratiques ?

4.5.1. État des lieux : divergences nationales dans l'évaluation des critères de substitution

L'analyse des critères intermédiaires et de substitution dans les évaluations de la CT de la HAS offre une perspective unique sur la souplesse et l'approche méthodologique de la France en matière d'évaluation des technologies de santé. Cependant, pour mieux comprendre le positionnement de la France, il apparaît pertinent d'examiner si ces tendances se reflètent également dans les approches des homologues européens, en particulier l'Allemagne et le Royaume-Uni. Ces deux pays, via leurs agences respectives – l'*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) et le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) – jouent un rôle clé dans l'accès au marché des médicaments en Europe, représentant avec la France trois des plus grands marchés du continent.

Une étude sur ce sujet, menée notamment par Olid (67), a été présentée lors de la conférence de l'*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) en 2024. Ce travail s'est appuyé sur les doctrines et lignes directrices des différentes agences étudiées afin d'analyser leurs approches méthodologiques sur les critères de substitution. L'étude a mis en lumière des aspects clés tels que la définition des résultats attendus par chaque agence pour la prise de décision, l'acceptabilité des critères de substitution, ainsi que les exigences de validation associées à ce type de critères. Ces éléments ont été synthétisés dans le Tableau 17.

Pays	Définition des résultats pertinents pour la La prise de décision	Acceptabilité des critères de substitution	Validation des critères de substitution
France (HAS)	Critère clinique dès que possible	Les critères de substitution sont acceptés si leur lien avec un critère clinique de morbi-mortalité pour une maladie spécifique est prouvé.	Aucun détail spécifique sur les méthodes de validation, mais exige des preuves solides.
Allemagne (IQWiG)	Morbidité, mortalité ou qualité de vie lié à l'état de santé	Les critères de substitution sont acceptés uniquement s'ils sont validés par des méthodes statistiques robustes.	Privilégie les méta-analyses ou l'effet de seuil de substitution entre les critères de substitution et les critères durs.
Royaume-Uni (NICE)	Valorise les critères cliniques qui permettent une évaluation quantitative, comme les années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY)	Utilise une échelle en trois niveaux pour évaluer la validité des critères de substitution, allant de la plausibilité biologique à des preuves issues d'essais cliniques.	Préconise des méta-analyses et des preuves issues d'essais contrôlés/randomisés (RCT) pour confirmer l'efficacité des critères de substitution.

Tableau 17 : Résumé des considérations méthodologiques de l'Allemagne, la France et du Royaume-Uni (67)

Ce travail met en évidence une dynamique contrastée dans les approches adoptées par les agences d'évaluation des technologies de santé. Bien qu'il existe une convergence sur la préférence pour les critères cliniques finaux, considérés comme les plus fiables pour évaluer l'efficacité et l'impact des traitements, des divergences significatives apparaissent dans l'acceptation et l'utilisation des critères de substitution :

- La HAS se distingue par une approche flexible et pragmatique. En France, les critères intermédiaires et de substitution peuvent être acceptés sans qu'une démonstration statistique formelle de leur corrélation avec les critères finaux soit systématiquement exigée.
- L'IQWiG adopte une posture plus stricte. L'acceptation des critères de substitution est conditionnée à une validation rigoureuse, généralement fondée sur des méta-analyses ou des corrélations statistiques robustes démontrant un lien direct entre le critère surrogate et le critère final. Cette exigence reflète une volonté d'assurer une fiabilité maximale dans l'évaluation des traitements.
- Le NICE adopte une position intermédiaire basée sur hiérarchie de preuves. Les critères de substitution sont évalués selon trois niveaux de validation, allant de la plausibilité biologique à des preuves issues d'essais cliniques randomisés. Bien que cette approche offre une certaine flexibilité, elle reste conditionnée à des exigences méthodologiques claires, ce qui peut restreindre l'utilisation des critères de substitution dans certains contextes.

La France se place ainsi en avant-garde sur le sujet des critères de substitution grâce à son engagement envers une modernisation continue de l'évaluation clinique des médicaments. Alors que d'autres pays européens (Allemagne et Royaume-Uni) privilégient une approche conservatrice, la doctrine française témoigne d'une volonté d'intégrer les critères intermédiaires et de substitution comme des outils essentiels à la promotion de l'innovation thérapeutique. Bien que des limites subsistent, notamment en matière de validation formelle des critères de substitution, la France démontre une capacité unique à évoluer dans un cadre méthodologique et réglementaire en constante adaptation, confirmant ainsi son avance sur le sujet par rapport à certains de ses homologues européens.

4.5.2. Prudence commune des HTA vis-à-vis des critères intermédiaires ou de substitution

Malgré les divergences entre les différentes agences d'évaluation des technologies de santé concernant l'acceptabilité des critères intermédiaires ou de substitution, ainsi que les exigences de démonstration attendues, un point de vigilance partagé subsiste face à ces critères.

Ce point de vigilance commun réside principalement dans la pertinence clinique du critère intermédiaire par rapport aux critères finaux de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Plusieurs éléments renforcent cette prudence.

En premier lieu, la grande hétérogénéité des maladies limite la transférabilité des critères intermédiaires ou de substitution d'une indication thérapeutique à une autre (34). Un critère de substitution validé pour une pathologie donnée n'est pas nécessairement prédictif pour une autre, ce qui complique l'évaluation transversale des innovations thérapeutiques. Par exemple, en cardiologie, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) est un critère de substitution validé dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (HFrEF), mais son amélioration ne prédit pas nécessairement une réduction de la morbi-mortalité dans l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF) (68). Ce constat illustre les limites du transfert des surrogates même entre différentes sous-populations d'une même pathologie.

Par ailleurs, la validité scientifique de nombreux surrogates utilisés dans les essais comparatifs soumis aux HTA reste partielle ou incertaine puisque la démonstration formelle de substitution par des analyses statistiques robustes reste rare (34). Cela se confirme d'ailleurs dans cette étude. Aucun des quarante-six produits analysés n'a fourni de démonstration statistique formelle de substitution, les dossiers reposant plutôt sur des justifications alternatives (littérature scientifique, experts cliniciens, recommandations EMA/FDA...). De ce fait, la prudence de certaines agences (comme la France) et la réticence plus marquée d'autres (comme l'Allemagne) face à ces approches alternatives peuvent ainsi s'expliquer. La littérature souligne en effet que la simple plausibilité biologique ne constitue pas une garantie suffisante de valeur thérapeutique effective (69). Cette vigilance des agences HTA se traduit notamment par la demande de génération de données complémentaires de morbi-mortalité auprès des industriels, en vue d'une réévaluation future. Cette tendance est également observée dans cette étude, puisque la CT a demandé des données complémentaires pour 19 produits (41 %).

Ces données feront l'objet d'une réévaluation, ce qui permettra d'apprécier dans les années à venir la pertinence réelle des critères intermédiaires acceptés.

Néanmoins, il est important de souligner que, de manière générale, la soumission des données complémentaires exigées par les agences d'évaluation des technologies de santé est fréquemment retardée, voire parfois non réalisée, ce qui prolonge l'incertitude autour de l'efficacité des traitements concernés ainsi que des bénéfices cliniques réels pour les patients (34). Un prolongement futur de cette étude, notamment par l'analyse des futures réévaluations de ces dix-neuf produits, serait particulièrement instructif. Il permettra d'évaluer si les critères intermédiaires acceptés sans démonstration formelle auront correctement prédit les résultats cliniques finaux, et dans quelle mesure les données complémentaires permettront de lever les incertitudes actuelles malgré un remboursement initial accordé.

4.5.3. EuHTA : une opportunité pour harmoniser les approches méthodologiques en Europe ?

Actuellement, les pratiques nationales en matière d'évaluation des technologies de santé et de prise de décision nationale de remboursement en Europe divergent considérablement d'un État membre à l'autre. Dans ce contexte, l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne sur l'évaluation des technologies de santé (EuHTA), le 12 janvier 2025, suscite un vif intérêt quant à son potentiel impact sur ces disparités (70).

La nouvelle réglementation détaille, entre autres, les attentes de l'EMA concernant les résultats à prendre en compte dans les évaluations cliniques conjointes (JCA). Cela soulève naturellement la question des critères de substitution. En effet, l'un des documents clés publiés sur le site de l'EMA, intitulé « *Guidance on Outcomes for Joint Clinical Assessments* », aborde directement cette problématique (71). Ce document fournit des recommandations précises sur des aspects essentiels, notamment : l'association entre les critères substitutifs et les résultats centrés sur le patient, les niveaux de preuve requis pour valider ces critères, les incertitudes liées à leur utilisation, ainsi que les exigences spécifiques pour les rapports dans le cadre des JCA.

Compte tenu des divergences actuelles entre les pratiques nationales au sein des États membres de l'Union européenne, cette initiative européenne pourrait représenter une étape décisive vers une harmonisation des méthodes de validation et d'utilisation des critères substitutifs. La mise en œuvre de cette réglementation offrira l'opportunité de voir si une approche plus cohérente émerge dans les décisions nationales à travers l'Europe. En outre, elle pourrait contribuer à réduire les disparités dans les décisions nationales de prise en charge des nouvelles innovations thérapeutiques, renforçant ainsi l'équité et l'accès aux innovations thérapeutiques pour les patients européens.

CONCLUSION

L'utilisation de critères intermédiaires dans l'évaluation des médicaments joue un rôle important dans le paysage actuel de la recherche clinique et de l'innovation thérapeutique. Ces critères, souvent sous la forme de biomarqueurs ou de mesures cliniques intermédiaires, sont employés pour prédire les résultats cliniques finaux. Bien que ces critères permettent d'accélérer le processus d'évaluation clinique, leur impact sur les décisions de remboursement reste nuancé et dépendant de la qualité des preuves disponibles.

L'analyse montre que ces critères sont fréquemment utilisés dans divers domaines thérapeutiques pour évaluer l'efficacité des traitements. Néanmoins, les résultats soulignent l'absence de démonstration formelle de substitution à travers les données disponibles dans les avis. Cela peut s'expliquer par le fait que cette analyse montre qu'en France, l'acceptation de ces critères par la CT repose largement sur la pertinence clinique de ces critères. En d'autres termes, la CT privilégie une approche pragmatique, où la valeur prédictive et la pertinence clinique des critères intermédiaires sont les principaux déterminants de leur acceptation.

Il en ressort néanmoins que l'évaluation des médicaments en France reste basée sur une approche globale et multicritère, où l'utilisation de critères intermédiaires ou de substitution ne peut pas, à elle seule, déterminer l'évaluation finale d'un produit. Les notions de SMR et d'ASMR sont essentielles pour refléter cette évaluation globale, intégrant divers éléments pour déterminer la valeur et le niveau d'innovation des nouveaux traitements. Grâce à ces notions cette étude a permis d'identifier des tendances qui semblent favoriser une évaluation favorable par la CT. Les tendances identifiées incluent :

- **Un fort besoin médical** : La CT semble favoriser les produits qui répondent à des besoins médicaux importants, particulièrement dans des indications pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées ou inexistantes.
- **Une justification du recours au critère intermédiaire** : L'utilisation de critères intermédiaires doit être solidement justifiée et doit démontrer une corrélation établie avec la clinique. Pour se faire la justification doit être soutenue par des recommandations d'autorité de santé, des recommandations cliniques, la littérature scientifique ou des experts du domaine.

- **Un plan de développement clinique robuste** : Les études pivots de phase III, idéalement des essais de supériorité comparant le produit à un traitement existant, sont cruciales. Ces études doivent montrer des effets significatifs et statistiquement supérieurs aux traitements existants (taille d'effet importante).
- **Des données de morbi-mortalité** : La présence de données de morbi-mortalité dans le protocole d'étude ou le plan de développement est un atout, car elles fournissent des preuves supplémentaires de l'efficacité clinique du produit. La collecte de données de morbi-mortalité reste primordiale lorsque les CCP ont eux-mêmes collecté de telles données.

Au-delà de ces éléments, certains facteurs spécifiques peuvent également influencer positivement l'évaluation, tels que le développement de traitements pour des maladies rares des indications pédiatriques, ou l'octroi d'un accès dérogatoire (AP ou ATU) préalable à une demande de remboursement en droit commun.

À ce jour, tous les pays européens ne sont pas aussi ouverts à l'acceptation des critères intermédiaires et de substitution que la France (comme l'Allemagne). Avec la mise en place des prochaines initiatives de l'EuHTA tels que les JCA, il sera intéressant de voir comment ces évaluations seront harmonisées à travers l'Europe.

L'intégration de diverses perspectives et pratiques nationales dans une approche européenne unifiée présente des défis, mais aussi des opportunités pour renforcer la qualité et l'alignement des évaluations menées sur les médicaments. Observer comment l'EuHTA va inclure les critères intermédiaires et de substitution dans les PICO en vue des soumissions HTA, et quelle approche utilisera-t-elle pour harmoniser l'hétérogénéité d'acceptation dans les différents pays européen, sera crucial pour l'avenir de l'évaluation des médicaments en Europe.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence (CT) : Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. 2023.
2. LEEM. Recherche et développement [Internet]. [cité 31 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
3. LEEM. Quels sont les étapes de la vie d'un médicament? [Internet]. [cité 5 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/100questions-Fiche-1.pdf>
4. LEEM. Le brevet et la marque, deux précieux sésames [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-brevet-et-la-marque-deux-precieux-sesames>
5. Andrade E.L., Bento A.F., Cavalli J., et al. Non-clinical studies required for new drug development - Part I: early in silico and in vitro studies, new target discovery and validation, proof of principles and robustness of animal studies. *Braz J Med Biol Res.* 2016;49(11):e5644.
6. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. *Journal officiel des Communautés européennes.* 2001, n° L 311.
7. Article L5121-8 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. *Journal Officiel de la République Française.* 2011, n° 302.
8. Marfin H. Évaluation des médicaments anticancéreux par la commission de la transparence : choix des comparateurs et conséquences sur l'accès au marché [Thèse de doctorat : pharmacie]. [Caen]: Université de Caen Normandie; 2018.
9. European Medicines Agency. Le système européen de réglementation des médicaments [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_fr.pdf
10. Directive 89/105/CEE du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie. *Journal officiel des Communautés européennes.* 1989, n° L 40.
11. Haute Autorité de Santé. Le parcours du médicament en France : place et rôle de la HAS [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/le_parcours_du_medicaments_en_france.pdf
12. VIDAL. Le prix et le remboursement des médicaments [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/regles-bon-usage/prix-remboursement-medicament.html>

13. Haute Autorité de Santé. Doctrine de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) : Principes d'évaluation de la CEESP relatifs aux produits de santé en vue de leur tarification. 2021.
14. Le Pen C, Lévy P. L'évaluation médico-économique : concepts et méthodes. Édition Le Grand Métier. Rouen; 2018. 172 p.
15. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Présentation du Comité économique des produits de santé - CEPS [Internet]. [cité 8 nov 2024]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/presentation-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps>
16. Comité économique des produits de santé. Accord cadre du 5 mars 2021 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (LEEM). 2021.
17. Article L162-17 du Code de la Sécurité Sociale, modifié par la loi n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023. Journal Officiel de la République Française. 2022, n° 297.
18. Article L5123-2 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022. Journal Officiel de la République Française. 2021, n° 299.
19. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie. Journal Officiel de la République Française, 2004, n° 190.
20. ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé) : définition | Mon Parcours Handicap [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/glossaire/anaes>
21. Haute Autorité de Santé. Organisation de la HAS [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412227/fr/organisation-de-la-has
22. Haute Autorité de Santé. Missions de la HAS [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has
23. Article L161-37 du Code de la Sécurité Sociale, modifié par la loi n° 2025-74 du 29 janvier 2025 relative à l'instauration d'un nombre minimum de soignants par patient hospitalisé. Journal Officiel de la République Française. 2025, n° 25.
24. Le Pen C. Une (brève) histoire de la Commission de la transparence. Rev Fr Aff Soc. 2018;(3):111-27.
25. Décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004 relatif aux médicaments remboursables par l'assurance maladie et modifiant le Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française. 2004, n° 300.
26. Article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale, modifié par le décret n° 2021-1041 du 4 août 2021. Journal Officiel de la République Française. 2021, n° 182.

27. Hernandez JBR, Kim PY. Epidemiology Morbidity And Mortality (2022). StatPearls Internet [Internet]. [cité 26 août 2024]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547668/>
28. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Stat Med*. 2012;31(25):2973-84.
29. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
30. Food and Drug Administration. Surrogate Endpoint Resources for Drug and Biologic Development. [cité 28 août 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/surrogate-endpoint-resources-drug-and-biologic-development>
31. Haute Autorité de Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence (CT) : Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement. 2020.
32. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Livre blanc SFPT : De la nécessité de la méthodologie dans l'évaluation des médicaments. Dossier 5 - Les surrogates endpoints (2022) [Internet]. [cité 29 août 2024]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/livreblancmethodo/index.htm>
33. Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat*. 2006;5(3):173-86.
34. Sharma R, Gulati A, Chopra K. Era of surrogate endpoints and accelerated approvals: a comprehensive review on applicability, uncertainties, and challenges from regulatory, payer, and patient perspectives. *Eur J Clin Pharmacol*. 2025;81(4):399-412.
35. Piedbois P, Buyse M. Critères d'évaluation des thérapeutiques dans les cancers de la prostate avancés. *Bull Cancer (Paris)*. 2012;99:16-20.
36. Walia A. Progression-free survival, disease-free survival and other composite end points in oncology: improved reporting is needed. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023;20(12):885-95.
37. Tardif JC, Heinonen T, Orloff D, et al. Vascular Biomarkers and Surrogates in Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2006;113(25):2936-42.
38. Makhammajanov Z, Kabayeva A, Auganova D, et al. Candidate protein biomarkers in chronic kidney disease: a proteomics study. *Sci Rep*. 2024;14(1):14014.
39. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(6):615-26.
40. Nathan SD, Wanger J, Zibrak JD, et al. Using forced vital capacity (FVC) in the clinic to monitor patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): pros and cons. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(2):175-81.
41. Lima JG. Bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(11):875.

42. Aslam S, Emmanuel P. Formulating a researchable question: A critical step for facilitating good clinical research. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2010;31(1):47-50.
43. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc JMLA*. 2018;106(4):420-31.
44. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinesither Rev*. 2015;15(157):39-44.
45. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses. PRISMA Flow Diagram [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
46. Décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (1999-2003). *Journal officiel des Communautés européennes*. 22 juin 1999, n° L 155,1-6.
47. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Med Baltim*. 2016;95(30):e4071.
48. Haute Autorité de Santé. LUPKYNIS (voclosporine) - Glomérulonéphrite lupique. Commission de la Transparence : Transcription de l'audition du 5 avril 2023. 2023.
49. Haute Autorité de Santé. RYBELSUS (sémaglutide) - Diabète de type II. Commission de la Transparence : Transcription de l'audition du 16 décembre 2020. 2020.
50. Haute Autorité de Santé. OXLUMO (lumasiran) - Hyperoxalurie primitive de type 1. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 7 avril 2021. 2021.
51. Haute Autorité de Santé. BYLVAY (odévixibat) - Cholestase intra hépatique progressive familiale. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 13 octobre 2021. 2021.
52. Haute Autorité de Santé. KAFTRIO (élexacaftor/ ivacaftor/ tezacaftor) - Mucoviscidose. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 11 mai 2022. 2022.
53. Haute Autorité de Santé. CRYSVITA (burosumab) - Hypophosphatémie liée au FGF23. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 18 janvier 2023. 2023.
54. Haute Autorité de Santé. ORFADIN (nitisinone) - Alcaptonurie. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 2 juin 2021. 2021.
55. Haute Autorité de Santé. LUPKYNIS (voclosporine) - Glomérulonéphrite lupique. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 22 février 2023. 2023.
56. Haute Autorité de Santé. PROLASTIN (alpha-1 antitrypsine humaine) - Déficit en alpha-1 antitrypsine. Avis de la Commission de la Transparence du 8 juillet 2020. 2020.

57. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9493):1267-78.
58. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
59. Haute Autorité de Santé. SIBNAYAL (bicarbonate de potassium/ citrate de potassium). Commission de la Transparence : Transcription de l'audition du 15 décembre 2021. 2022.
60. Haute Autorité de Santé. ARIKAYCE LIPOSOMAL (amikacine) - Infections pulmonaires à mycobactéries non tuberculeuses. Avis de la Commission de la Transparence du 21 avril 2021. 2021.
61. Haute Autorité de Santé. SUVREZA (rosuvastatine calcique/ézétimibe) - Hypercholestérolémie. Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 18 octobre 2023. 2023.
62. Haute Autorité de Santé. TIVICAY (dolutégravir sodique) - VIH pédiatrique. Avis de la Commission de la Transparence du 7 juillet 2021. 2021.
63. Haute Autorité de Santé. TROGARZO (ibalizumab) - VIH. Avis de la Commission de la Transparence du 13 mai 2020. 2020.
64. Haute Autorité de Santé. LIVTENCITY (maribavir) - CMV. Avis de la Commission de la Transparence du 15 février 2023. 2023.
65. Haute Autorité de Santé. KERENDIA (finérénone) - Maladie rénale chronique. Commission de la Transparence : Transcription de l'audition du 20 septembre 2023. 2023.
66. Haute Autorité de Santé. IMCIVREE (setmélanotide) - Syndrome de Bardet-Biedl (SBB). Commission de la Transparence : Transcription de la séance du 1er février 2023. 2023.
67. Olid Gonzalez A, Laughlin W, Bretton D, et al. Selection of Appropriate Endpoints for the EU JCA and National Assessments in Select Member States and England for ATMPs. *Value Health*. 2024;27:S251.
68. Greene SJ; Mentz RJ; Fiuzat M, et al. Reassessing the Role of Surrogate End Points in Drug Development for Heart Failure. *Circulation*. 2018;138(10):1039-53.
69. Buyse M, Molenberghs G, Burzykowski T, et al. The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments. *Biostat Oxf Engl*. 2000;1(1):49-67.
70. European Commission. Implementation of the Regulation on health technology assessment [Internet]. [cité 5 janv 2025]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/implementation-regulation-health-technology-assessment_en
71. European Commission. HTA CG Guidance on outcomes for joint clinical assessments. 2024.

Impact des critères intermédiaires et de substitution sur les avis rendus par la Commission de la Transparence

RÉSUMÉ

Les critères intermédiaires et de substitution sont de plus en plus mobilisés par les industriels dans la conception des essais cliniques, en vue d'une évaluation par les autorités de santé pour l'obtention du remboursement. Toutefois, en dehors de l'onco-hématologie, leur acceptabilité reste insuffisamment explorée. Cette thèse analyse la manière dont la CT évalue l'utilisation de ces critères, ainsi que le niveau de preuve attendu pour soutenir leur reconnaissance et l'accès au remboursement en France.

Une analyse rétrospective a été menée sur l'ensemble des avis CT et des transcriptions associées publiés entre 2020 et 2023 concernant les médicaments évalués sur la base de critères intermédiaires ou de substitution. Cette analyse s'est concentrée sur l'acceptabilité de ces critères, leur pertinence clinique, ainsi que leur influence sur les niveaux de SMR et d'ASMR octroyés.

Les résultats montrent que, si ces critères ne constituent pas un facteur limitant pour l'accès au remboursement en France, l'évaluation scientifique menée par la HAS demeure multicritère, sans que le poids de ces critères puisse être estimé isolément. Toutefois, comparativement à ses voisins européens, la France adopte une approche plus avant-gardiste dans l'intégration de ces critères dans les décisions de remboursement.

L'utilisation de critères intermédiaires dans l'évaluation des médicaments joue ainsi un rôle central dans le paysage actuel de la recherche clinique et de l'innovation thérapeutique. Leur recours nécessite toutefois un encadrement par des exigences méthodologiques renforcées, notamment dans le contexte de convergence européenne avec l'entrée en vigueur de l'EuHTA.

Mots-clés : accès au marché, critère intermédiaire, critère de substitution, commission de la transparence, HAS, médicament

Impact of surrogate endpoints on the Transparency Committee's opinions

ABSTRACT

Surrogate endpoints are increasingly used by pharmaceutical companies in their trials, to accelerate evaluation by health authorities for reimbursement purposes. However, beyond the field of onco-hematology, their acceptability remains insufficiently explored. This thesis analyses how the French TC evaluates the use of such endpoints and the level of evidence required to support their recognition and subsequent access to reimbursement in France.

A retrospective analysis was conducted on all public reports and associated transcripts from the TC published between 2020 and 2023, focusing on the assessment of drugs based on surrogate endpoints. The study examined the acceptability of these endpoints, their clinical relevance, and their influence on the levels of SMR and ASMR assigned.

The results show that, while using surrogate endpoints is not a limiting factor for access to reimbursement in France, the scientific evaluation conducted by the HAS remains multicriteria-based. However, compared to its European counterparts, France adopts a more pioneering approach in the integration of such endpoints into reimbursement assessments.

The use of surrogate endpoints thus plays a central role in the current landscape of clinical research and therapeutic innovation. However, their use requires stronger methodological frameworks, particularly in the context of the forthcoming European convergence with the implementation of EuHTA.

Keywords : assessment, drug, HAS, market access, medicine, surrogate endpoint, transparency committee