



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

GUIDE

Soumission d'une demande auprès de la Commission de la Transparence

En vue d'une inscription ou d'un maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique.

20 juillet 2021

Sommaire

1. Introduction	4
2. Partie administrative	5
2.1. Motifs de soumission d'un dossier auprès de la CT	5
2.1.1. Demande d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication)	5
2.1.2. Modification des conditions d'inscription (MCI)	6
2.1.3. Réévaluation à l'initiative de la CT ou sur saisine du ministère	7
2.1.4. Demande de radiation	7
2.2. Modalités de soumission d'un dossier d'évaluation auprès de la Commission de la Transparence	8
2.3. Informations à transmettre via SESAME	9
2.3.1. Extension d'indication non sollicitée au remboursement	9
2.3.2. Modifications administratives (changement d'exploitant ou changement de nom de marque)	9
2.4. Modalités de constitution d'un dossier	9
2.4.1. Les documents à fournir dans le cadre d'une demande standard (hors pré-dépôt)	10
2.4.2. Les documents à fournir dans le cadre particulier d'un pré-dépôt	10
2.4.2.1. Pour les pré-dépôts dès la réception d'un avis favorable du CHMP	10
2.4.2.2. Pour l'instruction anticipée pour les médicaments qualifiés de « présumé innovant » par le Bureau de la CT	10
2.4.3. Le contenu du dossier type	11
2.4.3.1. Dossier type unique	11
2.4.3.2. Annexes du dossier	12
2.4.4. Les consignes générales pour constituer le dossier	13
2.4.4.1. Règles de rédaction	13
2.4.4.2. Règles relatives aux documents électroniques	13
2.5. Partage des informations déposées à la HAS	14
3. Partie clinique	15
3.1. Périmètre de l'évaluation par la CT	15
3.2. Quelles données cliniques déposer selon le motif de demande ?	15
3.2.1. Demande d'inscription (primo inscription ou extension d'indication)	15
3.2.2. Réévaluation à la suite d'une modification des conditions d'inscription (à l'initiative de l'industriel), ou à l'initiative de la CT ou des ministres	15
3.2.3. Quel que soit le motif de demande	16
3.3. Préconisations pour réussir son dossier	16
3.3.1. Comment faire en cas de données nouvelles attendues ?	16
3.3.2. En cas de disponibilité de résultats définitifs d'une EPI	16

3.3.3. Comment déposer un dossier concernant un médicament associé à un acte ou à un dispositif médical ?	16
3.3.4. Données de qualité de vie	17
3.3.5. Données « en vie réelle »	17

Glossaire	19
------------------	-----------

Abréviations et acronymes	21
----------------------------------	-----------

1. Introduction

Ce guide présente les informations nécessaires à la préparation d'une demande d'évaluation par la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) en vue d'une inscription ou d'un maintien de l'inscription sur les listes des spécialités remboursables prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique (dites « liste ville » et « liste collectivités »).

Le dossier soumis doit comporter les documents exigés et respecter le contenu tels que précisés ci-dessous.

2. Partie administrative

2.1. Motifs de soumission d'un dossier auprès de la CT

Toute demande d'inscription sur les listes ville ou collectivités doit être adressée aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ; une copie en est simultanément adressée à la CT, via la plateforme SESAME.

([article R.163-8 du CSS](#))

Il convient d'indiquer dans cette demande le motif d'évaluation par la CT :

- demande d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication),
- modification des conditions de l'inscription (réévaluation à la demande de l'industriel ou modifications du RCP),
- réévaluation à la demande de la CT ou des Ministres.

2.1.1. Demande d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication)

Sont visées ici toutes les demandes relatives à l'inscription d'une indication, qu'il s'agisse d'une primo inscription ou d'une extension d'indication, sur l'une des listes de remboursement.

La lettre de demande d'inscription susvisée doit mentionner la ou les listes concernées (« liste ville » et/ou « liste collectivités ») pour chacune des présentations.

À compter du 1^{er} juin 2021, toute demande d'inscription sur la liste collectivités d'une spécialité n'étant pas classée dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier devra être accompagnée d'une demande d'inscription sur la liste ville¹.

Sont concernés par les demandes relatives à l'inscription d'une indication, par exemple, les nouveaux médicaments, les spécialités hybrides ou ayant un autre statut réglementaire d'AMM (comme euro générique, « essentiellement similaire » ou « usage bien établi »).

Cas particulier de l'inscription d'un générique ou d'un biosimilaire

Conformément à l'[article R. 163-4 du CSS](#), l'avis de la CT n'est pas requis pour les demandes d'inscription sur les listes ville et collectivités **dès lors que le médicament de référence est inscrit sur l'une ou l'autre liste dans les mêmes indications**, quel que soit le conditionnement. Dans ces situations, la CT n'a pas à être en copie de la demande d'inscription adressée aux ministres.

À titre d'exemple, sont exonérées d'avis de la CT et donc de dépôt via SESAME :

- la demande d'inscription d'un générique ou d'un biosimilaire qui aurait un médicament de référence (princeps ou médicament biologique de référence) inscrit sur l'une des listes de

¹ [Article L5123-2](#) du CSP, dans sa version issue de l'article 29 de la [loi n°2020-1525 du 7 décembre 2020](#)

remboursement dans les mêmes indications que celles pour lesquelles la prise en charge est demandée, mais avec un conditionnement différent ;

- la demande d'inscription d'un générique ou d'un biosimilaire qui aurait une nouvelle indication par rapport au médicament de référence (princeps ou médicament biologique de référence) inscrit sur l'une des listes de remboursement, dès lors que l'industriel ne demande pas la prise en charge de cette nouvelle indication.

À contrario, doivent faire notamment l'objet d'un dépôt de dossier auprès de la CT :

- la demande d'inscription d'un générique ou d'un biosimilaire dont le médicament de référence (princeps ou médicament biologique de référence) n'est pas inscrit sur les listes de remboursement ou non disponible en France (notamment le cas des médicaments dont le statut réglementaire est un euro générique) ;
- la demande d'inscription d'un générique ou d'un biosimilaire dans une autre indication que celles pour laquelle le médicament de référence (princeps ou médicament biologique de référence) est inscrit sur les listes de remboursement ;
- une demande d'évaluation d'un générique ou d'un biosimilaire par la CT formulée par le Ministère.

[\(article R.163-19 du CSS\)](#)

2.1.2. Modification des conditions d'inscription (MCI)

Lorsqu'une modification significative intervient dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription, l'industriel est tenu d'en informer les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et la HAS. À cette occasion, il doit fournir les informations nécessaires à l'appréciation des conditions d'inscription ou de maintien du médicament sur les listes. L'absence d'information ou de transmission des données peut entraîner la radiation des produits concernés.

[\(article R.163-19 du CSS\)](#)

Les modifications qui ont des conséquences sur les conditions d'inscription du médicament, c'est-à-dire qui peuvent amener la CT à réévaluer le médicament, en particulier le SMR, l'ASMR, la place dans la stratégie thérapeutique et/ou la population cible, doivent faire l'objet d'un dépôt de dossier auprès de la HAS.

Ce motif réglementaire couvre les réévaluations à l'initiative des industriels.

Il s'agit notamment d'une demande de réévaluation à l'initiative de l'industriel sur la base de :

- résultats d'une ou de nouvelle(s) étude(s) clinique(s),
- résultats complémentaires pertinents ou des résultats de suivi d'une étude déjà examinée par la CT,
- modifications du RCP susceptibles de conduire à une réévaluation (ex : ajouts de nouveaux effets indésirables majeurs, contre-indications),
- modifications du RCP ayant un impact sur la population cible (ex : posologie, mises en garde, précautions d'emploi)
- ...

Le [dossier type unique](#) doit être complété en intégralité quelles que soient les revendications de l'industriel.

En revanche, seule la fiche de modification du RCP (en Annexe B du dossier type) doit être complétée pour certaines modifications significatives du RCP, comme par exemple et à titre indicatif les modifications de :

- posologie ayant un impact sur le conditionnement,
- conditions de prescription et de délivrance.

A noter que si des données complémentaires venaient à être disponibles et si l'industriel sollicite une nouvelle évaluation pour une indication pour laquelle la Commission a octroyé un avis défavorable au remboursement, le motif de demande à renseigner est une inscription et non une demande de réévaluation.

2.1.3. Réévaluation à l'initiative de la CT ou sur saisine du ministère

La CT peut, à son initiative ou à la demande des ministres chargés de la santé ou de la sécurité sociale, réévaluer le SMR ou l'ASMR d'un médicament, les critères et conditions d'inscription de son inscription, les populations de patients concernés et la stratégie thérapeutique.

Dans ce cadre, la CT demande à l'industriel de fournir les données qu'elle juge nécessaires.

Lorsque la demande émane des ministres, l'industriel dispose de 45 jours pour déposer les données, conformément à la réglementation.

Lorsque la réévaluation est à l'initiative de la Commission, le délai est fixé par la HAS ([Article R. 163-21 du CSS](#) et [règlement intérieur de la CT](#)).

2.1.4. Demande de radiation

La CT peut être amenée à rendre un avis sur les médicaments dont la radiation est sollicitée par l'industriel auprès des ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé notamment dans les situations suivantes :

- spécialité jamais commercialisée,
- commercialisation en non remboursable.

Les informations à fournir à la CT seront renseignées directement dans SESAME y compris la liste des autres présentations restant exploitées et remboursables, les alternatives identiques (même DCI, même dosage, même forme pharmaceutique) ou comparables (même classe) et les alternatives remboursables à même visée thérapeutique, le cas échéant.

Il n'existe plus de formulaire de demande de radiation à télécharger.

Ne font pas l'objet d'un avis de la CT, les demandes de radiation concernant les spécialités :

- pour lesquelles aucun remboursement n'a eu lieu depuis au moins un an,
- faisant l'objet d'un arrêt définitif de commercialisation,

- faisant l'objet d'une abrogation, totale ou partielle, de leur AMM.

([Article R. 163-7 du CSS](#))

Dans ces cas, l'industriel n'a aucun dossier à déposer à la CT. La demande de radiation est adressée uniquement aux ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé.

2.2. Modalités de soumission d'un dossier d'évaluation auprès de la Commission de la Transparence

Qui peut déposer un dossier d'évaluation ?

Conformément à l'article R.163-8 du CSS, le dossier est déposé par l'entreprise qui exploite le médicament. Il s'agit du titulaire de l'AMM ou de l'exploitant lorsque le titulaire de l'AMM n'exploite pas le médicament. Dès lors qu'il fournit un mandat, un cabinet de conseil peut déposer un dossier pour le compte de l'exploitant.

L'interlocuteur privilégié de la HAS est l'entité qui dépose le dossier d'évaluation. Par simplicité, cet interlocuteur est nommé « industriel » dans ce guide.

Comment soumettre un dossier d'évaluation via SESAME ?

Le dépôt du dossier se fait uniquement en ligne sur SESAME : <https://sesame.has-sante.fr/portail/>.

Si l'industriel n'a jamais déposé de dossier sur SESAME, il doit demander la [création d'un compte d'accès](#) sur https://sesame.has-sante.fr/loc_fr/portail/requests/compte/.

Les dépôts suivants se font sur SESAME :

- inscription, extension d'indication
- modification des conditions d'inscription (MCI) y compris une réévaluation à la demande de l'industriel
- réévaluation à l'initiative de la CT (y compris avec soumission de résultats EPI) ou sur saisine du ministère
- radiation
- autres informations (cf. [Rubrique 2.3](#)) :
 - extension d'indication non sollicitée au remboursement,
 - modification administrative.

Comment fournir un complément de dossier via SESAME ?

En cas de dépôt d'un complément de dossier, celui-ci doit se faire en complétant le dépôt initial effectué sur SESAME via le bouton « compléter » présent sur le dossier déjà déposé sur la plateforme.

Pour plus d'information sur SESAME, vous pouvez consulter :

- une [FAQ](#)
- un [mode opératoire](#)

Pour toute demande d'information complémentaire relative aux modalités de soumission électronique, un courriel peut être envoyé à : dossier-medicament@has-sante.fr

Comment échanger avec le SEM en cours d'instruction ?

Les échanges se font par messages envoyés via la plateforme SESAME et les informations relatives au dossier seront transmises également via cette plateforme.

Comment régler la taxe à la Direction des créances spéciales du trésor (DCST) ?

En application de l'article [1635 bis AF](#) du code général des impôts, le dépôt de toute demande d'inscription ou de modification d'inscription d'un médicament sur les listes ville et collectivités est subordonné au paiement d'une taxe perçue au profit de la Caisse nationale de l'assurance maladie.

Le montant de cette taxe, due par présentation (code CIP), est fixé par arrêté des ministres chargés du budget, de la santé et de la sécurité sociale (*arrêté du 20 décembre 2013*).

Son règlement se fait par virement sur le compte bancaire de DCST, après délivrance par le SEM de l'accusé réception du dossier qui mentionne le motif de la demande et le nombre de codes CIP concernés. Le trésor public est en copie de cet accusé réception.

Pour toute question concernant le règlement de cette taxe, nous vous invitons à vous rapprocher directement de la DCST, ce sujet ne relevant pas des missions de la HAS.

2.3. Informations à transmettre via SESAME

2.3.1. Extension d'indication non sollicitée au remboursement

L'industriel doit informer le ministre de la santé et la HAS des extensions d'indications d'AMM obtenues pour un médicament inscrit sur la liste ville ou la liste collectivités lorsqu'il ne sollicite pas le remboursement.

Sauf à ce qu'à cette occasion, conformément à l'article R.163-12 du CSS, les ministres de la sécurité sociale et de la santé prennent l'initiative de modifier les conditions d'inscriptions du médicament, cette information ne donne pas lieu à un avis de la CT.

2.3.2. Modifications administratives (changement d'exploitant ou changement de nom de marque)

L'industriel doit informer sans délai la CT des modifications administratives telles qu'un changement d'exploitant ou un changement de nom de marque d'une spécialité. Ces modifications ne donnent pas lieu à un avis de la CT.

([art R. 163-4 du CSS](#))

2.4. Modalités de constitution d'un dossier

Les documents exigés ainsi que le contenu du dossier dépendent de la demande.

2.4.1. Les documents à fournir dans le cadre d'une demande standard (hors pré-dépôt)

Pour être recevable administrativement, le dossier doit obligatoirement comporter :

1. **La lettre de demande** adressée à la Haute Autorité de Santé – Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique – Service Évaluation des Médicaments
2. **Une copie de la lettre officielle** de demande adressée aux ministres chargés de la sécurité sociale et de la santé
3. **Le dossier-type unique** complété conformément au modèle disponible sur le site de la HAS **avec les annexes et les pièces à fournir en complément de ce dossier**
4. **l'AMM initiale** pour toute demande d'inscription (à l'exception des pré-dépôts, cf. chapitre ci-dessous) avec les pages de décisions datées et signées, le RCP et la *blue-box* datée et signée en cas de procédure d'AMM centralisée)

ou

pour les extensions d'indications, **la nouvelle AMM** y compris les pages de décisions datées et signées attestant de l'octroi de cette nouvelle indication, avec le dernier RCP complet en vigueur et le cas échéant, les conditions de prescription et délivrance si elles ont été modifiées (nouvelle *blue box* en cas de procédure d'AMM centralisée).

5. Le cas échéant, afin de justifier le statut réglementaire d'un médicament autre que princeps, le formulaire de demande d'AMM validé (« application form ») doit être déposée pour les génériques (en cas de procédure centralisée) et les biosimilaires.

Le SEM s'assurera de la complétude du dossier. Le dossier ne sera pas validé administrativement tant qu'il ne sera complet. Les éléments manquants seront demandés via SESAME.

2.4.2. Les documents à fournir dans le cadre particulier d'un pré-dépôt

Dans le cadre d'une [procédure d'évaluation anticipée](#) (« *fast tracking* »), tout industriel peut soumettre un dossier à la HAS même s'il n'est pas encore en mesure de fournir toutes les pièces requises au moment du dépôt de sa demande d'inscription (telles que listées ci-dessus).

Ce pré-dépôt est possible dans les deux situations précisées ci-dessous (se référer également aux modalités d'évaluation anticipée pour connaître les médicaments éligibles à cette procédure). Dans ce cas, l'industriel doit fournir les documents sur la base de la matrice du dossier type en précisant dans SESAME et dans son courrier de demande qu'il s'agit d'un pré-dépôt.

2.4.2.1. Pour les pré-dépôts dès la réception d'un avis favorable du CHMP

Le dossier à déposer est identique à celui à fournir pour une demande standard, à l'exception de la lettre du Ministre et de l'AMM initiale pour toute inscription ou de la nouvelle AMM pour les extensions d'indications qui ne sont pas encore disponibles au moment du pré-dépôt. Après l'obtention de l'AMM, l'industriel devra la fournir dans les meilleurs délais ainsi que son RCP en français et la *blue-box*.

2.4.2.2. Pour l'instruction anticipée pour les médicaments qualifiés de « présumé innovant » par le Bureau de la CT

Le dossier doit être soumis avant l'avis positif du CHMP et doit contenir, a minima, les rubriques concernant le besoin médical, les comparateurs cliniquement pertinents, la stratégie thérapeutique et l'ensemble des données cliniques déposées à l'EMA (y compris les CSR) ; l'EPAR devra être communiqué dans les meilleurs délais. Il est précisé qu'un complément de dossier pourra être déposé dans le mois

suivant l'avis positif du CHMP en fonction des conclusions de ce comité afin que l'industriel précise ou adapter ses revendications le cas échéant.

2.4.3. Le contenu du dossier type

2.4.3.1. Dossier type unique

En complément des informations qui sont directement saisies dans SESAME, **un dossier type unique est à compléter**. Il est disponible sur le site de la HAS. **Ce document étant régulièrement mis à jour, il convient de le consulter sur la page dédiée sur le site de la HAS avant toute constitution de dossier afin de renseigner la dernière version.**

Le dossier type s'applique à toutes les demandes de primo-inscription, d'extension d'indication, et aux réévaluations (y compris celles fondées sur des résultats finaux d'études post-inscription). A noter qu'il n'existe plus de formulaire de demande de radiation, dans la mesure où les informations sont directement saisies dans SESAME lors de la soumission de la demande (cf. rubrique I.4).

Conformément à l'[article R. 163-8 du CSS](#), l'industriel est tenu de fournir à la CT toutes les informations nécessaires à l'appréciation des conditions d'inscription du médicament.

Le contenu du dossier type est à adapter en fonction du type de la demande et selon les instructions décrites ci-après. Il comporte 4 annexes à compléter le cas échéant, en fonction du contexte de la demande (cf. la rubrique dédiée ci-après).

Il sera renseigné en intégralité (dossier intégral) ou partiellement (dossier allégé), dans les conditions ci-dessous.

Le dossier intégral

Le dossier type unique devra être complété en intégralité notamment dans les situations suivantes :

- demande de primo-inscription ou d'extension d'indication
 - portant sur une indication qui n'a pas été évaluée précédemment par la CT pour une autre spécialité,
 - pour un médicament générique/biosimilaire dont le médicament de référence (princeps ou médicament biologique de référence) n'est pas été inscrite sur les listes ou non disponible en France, ou dont l'indication n'a jamais évaluée par la CT pour le médicament de référence, et lorsque l'industriel revendique sa prise en charge ;
- réévaluation **y compris celles fondées sur des résultats finaux d'études post-inscription.**

Le dossier dit « allégé » par rapport à sa version intégrale

Le dossier allégé est constitué par l'industriel à partir du [dossier intégral unique](#), mais certaines parties pourront être raccourcies ou « sans objet » selon le contexte de la demande.

Un dossier allégé devra néanmoins systématiquement contenir les rubriques réglementaires du dossier intégral suivantes dument remplies :

- Informations générales / administratives,
- Comparateurs cliniquement pertinents,
- SMR, y compris place dans la stratégie et l'ISP,

- ASMR,
- Population cible.

Par exemple, un dossier allégé peut être adapté à certaines demandes d'inscription des médicaments revendiquant une ASMR V en particulier pour :

- un complément de gamme
- un médicament ayant une AMM sur « usage bien établi » (cf. glossaire), lorsque les molécules sont déjà connues et ont été évaluées dans un avis par la CT
- une spécialité hybride ou ayant un autre statut réglementaire d'AMM (comme euro générique, « essentiellement similaire » ou « usage bien établi ») dès lors que les indications sont identiques à une molécule de référence déjà évaluée par la CT. Dans cette situation, un tableau comparatif avec une spécialité ayant le même principe actif évaluée récemment par la CT devra être soumis (le tableau 1 de l'annexe A du dossier type devra être complété dans la fiche de demande d'inscription en procédure simplifiée à compléter).

Cela s'entend sous réserve qu'aucune nouvelle donnée scientifique ne soit susceptible de modifier les conclusions des avis rendus précédemment. Dans ces situations, les rubriques « données cliniques d'efficacité et de tolérance » peuvent être non renseignées.

En revanche, lorsque les indications de la spécialité hybride ou ayant un autre statut réglementaire d'AMM (comme euro générique, « essentiellement similaire » ou « usage bien établi ») ne sont pas superposables à un médicament déjà évalué par la CT, un dossier intégral devra être renseigné afin que les données cliniques de(s) indications(s) non évaluée(s) soient documentées, et dans ce cas, le tableau 2 de l'annexe A du dossier type devra être complété.

Il est à noter que le SEM se réserve toutefois le droit de demander la transmission d'un dossier intégral si cela est jugé nécessaire. Dans ce cas, la demande sera suspendue jusqu'à transmission des éléments complémentaires demandés.

2.4.3.2. Annexes du dossier

Le dossier type comporte quatre annexes à compléter le cas échéant, en fonction du contexte de la demande :

Annexe A : fiche pour une demande d'inscription en procédure d'instruction simplifiée (PIS) en particulier pour les compléments de gamme, les euro génériques et les hybrides (cf. article IV.2 du règlement intérieur de la CT pour des présentations de situations pouvant donner lieu à un passage en PIS)

Annexe B : fiche pour les modifications de RCP contenant le tableau face / face des changements de RCP

Annexe C : liste des experts français ayant participé aux essais/études cliniques, aux groupes de travail ou à titre de conseil sur le médicament

Annexe D : liste des centres de référence en cas de maladies rares.

En complément du dossier et des annexes complétées, la documentation scientifique citée dans ce dossier doit être déposée dans SESAME au format word lorsque c'est possible :

- Pièce complémentaire 1 : les pièces réglementaires listées dans le contenu du dossier type [AMM (page décision datée et signée, RCP en vigueur, *blue-box*, si pertinent)]

- Pièce complémentaire 2 : la bibliographie avec la liste des références bibliographiques citées dans le dossier et les articles correspondants. Les documents ou publications décrivant les échelles et les questionnaires utilisés dans les essais cliniques seront fournis. À noter que lorsqu'une étude clinique déposée dans la demande est soumise pour publication, il convient de transmettre la publication dès que disponible via SESAME en complément de dossier.
- Pièce complémentaire 3 : le PGR
- Pièce complémentaire 4 : le(s) dernier(s) PSUR(s) si disponible(s)
- Pièce complémentaire 5 : l'EPAR pour les procédures centralisées et les rapports d'évaluation de l'AMM du pays rapporteur pour les autres procédures
- Pièce complémentaire 6 : les protocoles, les résumés tabulés, les rapports des études (CSR) et leurs annexes (dont le plan d'analyse statistique)
- Pièce complémentaire 7 : en cas d'ATU préalable à l'obtention de l'AMM, les informations relatives à cette ATU et les données disponibles
- Pièce complémentaire 8 : les avis d'autres instances d'évaluation (exemple : NICE, INESSS) s'ils sont disponibles
- Pièce complémentaire 9 : les précédents avis de la CT, si pertinents
- Pièce complémentaire 10 : données et sources de calcul de population cible
- Pièce complémentaire 11 : Annexes intitulées « [Actes associés à l'utilisation d'un médicament](#) » ou « [Test associé à une thérapie \(test compagnon\)](#) » disponibles sur le site de la HAS.

2.4.4. Les consignes générales pour constituer le dossier

2.4.4.1. Règles de rédaction

- Le dossier doit être rédigé en français et en respectant le sommaire du dossier type unique.
- Les mises en page, notamment celles des tableaux, doivent être respectées : police arial, taille 11 pour le texte et 10 pour les tableaux, interligne simple, code couleur pour les tableaux : pour le bleu : rouge : 0/ vert : 72/ bleu : 144, pour le gris : rouge : 166 / vert : 166/ bleu : 166.
- Chaque information doit être référencée et la source doit être fournie en annexe et avec un lien hypertexte.
- Pour une meilleure lisibilité, le dossier complété ne doit pas contenir les consignes/aides à la saisie (mentionnées en italique orange dans le texte).

2.4.4.2. Règles relatives aux documents électroniques

Type de fichiers

Les fichiers sources rédigés par le demandeur devront également être fournis dans un format texte compatible avec la version Microsoft Word 365. Tous les fichiers soumis au format PDF doivent être compatibles avec la version 9.0 et au-delà d'Acrobat Reader.

Pour tout autre format, l'accord du service en charge de l'instruction du dossier est nécessaire. Pour compresser ou rassembler les fichiers, le format *.zip est accepté.

Polices de caractères

Les polices de caractères doivent toutes être intégrées dans les fichiers de type PDF.

Il est recommandé de limiter le nombre de polices utilisées lors de la création des documents. Si le PDF inclut des images issues d'une numérisation, la résolution des images doit être la plus réduite possible sans compromettre une qualité suffisante de visualisation ou d'impression.

Options de protection

Les fichiers ne doivent pas inclure de protection.

Taille des fichiers

La taille maximale de chaque fichier déposé dans SESAME est fonction de sa typologie, entre 100 et 200 Mo. Les options de réduction de taille de ces documents doivent systématiquement être utilisées. Les règles de nommage énoncées ci-dessous doivent alors permettre une lecture logique des pièces déposées.

Règle de nommage des fichiers et des répertoires

Les noms des répertoires et des fichiers doivent être explicites.

Les noms de fichiers ne doivent pas dépasser 70 caractères et ne doivent comporter que des lettres majuscules ou minuscules non accentuées et des chiffres. Les espaces, apostrophes ou caractères spéciaux sont à proscrire (par exemple : « ~ », « * », « | », « ' » ...); l'usage du tiret bas (_) est par contre recommandé pour séparer les mots du nom de fichier ou de répertoires.

Les noms de fichiers ou de répertoires doivent être précédés d'une séquence de deux caractères et d'un tiret bas (_) permettant de maintenir l'ordre logique de lecture.

Exemple :

01_NOM_DU_MEDICAMENT_DOSSIER_TYPE

02_NOM_DU_MEDICAMENT_AMM

03_NOM_DU_MEDICAMENT_BIBLIOGRAPHIE

2.5. Partage des informations déposées à la HAS

La HAS a l'obligation de rendre public l'ensemble de ses travaux, sous la seule réserve de masquer préalablement les informations protégées par la loi, notamment le secret des affaires.

Ainsi, et avant publication des avis et transcriptions écrites de la CT, l'industriel peut formuler des propositions d'occultation de mentions qu'il estime couvertes par le secret des affaires, en indiquant de manière circonstanciée et motivée en quoi ces informations seraient protégées.

Les données cliniques issues d'études non publiées ne relèvent pas du secret des affaires. Dès lors elles ne donneront pas lieu à masquage.

En application de l'**article R.161-71 du CSS** la HAS peut inviter les associations de patients et d'utilisateurs du système de santé à apporter leurs contributions à l'évaluation des médicaments. A cette fin, elle informe les associations, notamment via son site, de l'objet et du périmètre des évaluations pour lesquelles une contribution peut être transmise. Cette procédure ne s'applique, sauf exception, qu'aux demandes faisant l'objet d'une procédure d'instruction complète et est détaillée sur le site de la HAS.

Tout ou partie du dossier d'évaluation de l'industriel peut être transmis aux experts extérieurs et aux agences sanitaires publiques auxquels la CT fait appel pour les besoins de son évaluation.

3. Partie clinique

3.1. Périmètre de l'évaluation par la CT

Le périmètre de l'évaluation dépend du motif de demande :

- **lors d'une demande de remboursement en primo-inscription**, l'évaluation de la CT portera sur chacune des indications de l'AMM ([Article R. 163-18 du CSS](#)).
- **lors d'une demande de remboursement pour une extension d'indication**, la CT se prononcera dans l'entièreté de l'extension d'indication validée par l'AMM.
- **lors d'une réévaluation**, les informations et les données seront déposées dans le périmètre de l'indication faisant l'objet de la réévaluation, ce périmètre peut être superposable au champ de l'indication de l'AMM ou plus restreint.

Par conséquent, le dossier type devra être construit :

- pour les demandes d'inscription, **dans le champ de l'indication de l'AMM et non dans le périmètre de revendication de l'industriel.**

À titre d'exemple, un industriel qui obtiendrait une AMM d'emblée dans le cancer du sein en 1^{ère} et 2^{ème} ligne, et qui solliciterait le remboursement uniquement en 2^{ème} ligne, devra déposer un dossier contenant toutes les informations concernant l'indication en 1^{ère} ligne (en particulier les comparateurs, les données cliniques disponibles et un calcul de la population cible devront être renseignés pour l'indication en 1^{ère} ligne).

- pour les réévaluations, **dans le périmètre faisant l'objet de la réévaluation, ce périmètre pouvant être superposable au champ de l'indication de l'AMM ou plus restreint.**

3.2. Quelles données cliniques déposer selon le motif de demande ?

Il revient à l'industriel de fournir une documentation scientifique de qualité afin que la Commission procède à l'évaluation.

3.2.1. Demande d'inscription (primo inscription ou extension d'indication)

Toutes les études pertinentes, notamment celles ayant fondé l'AMM, doivent être déposées. De même, tous les travaux complémentaires et études nouvelles disponibles depuis l'AMM ou toutes autres informations, permettant l'évaluation du SMR, de l'ASMR, de la place dans la stratégie thérapeutique et la population cible doivent être déposés.

3.2.2. Réévaluation à la suite d'une modification des conditions d'inscription (à l'initiative de l'industriel), ou à l'initiative de la CT ou des ministres

Outre les nouvelles données cliniques d'efficacité et/ou de tolérance pertinentes, doivent être déposés tous les travaux complémentaires et études nouvelles, notamment celles réalisées à la demande des autorités sanitaires et disponibles depuis le précédent avis.

Des éléments supplémentaires peuvent être demandés ; dans ce cas, se conformer au courrier de demande émanant du SEM.

3.2.3. Quel que soit le motif de demande

- En l'absence d'études cliniques pour chaque indication, fournir un argumentaire scientifique.
- Lorsque le niveau de preuve est faible, une justification est à prévoir.
- Les données précliniques, les abstracts de congrès, les avis d'expert ou les données inhérentes à la qualité pharmaceutique ne sont pas prises en compte.

3.3. Préconisations pour réussir son dossier

3.3.1. Comment faire en cas de données nouvelles attendues ?

Au moment de la soumission du dossier, il convient de mentionner dans le dossier si de données nouvelles sont attendues dans la ou les indications à évaluer en précisant la date prévisionnelle de disponibilité.

Pour les médicaments dont l'inscription doit être sollicitée dans un délai réglementaire strict, si l'industriel souhaite que ces données puissent être prises en compte lors de l'examen en Commission, il convient de le mentionner explicitement dans sa demande d'inscription adressées aux ministres et dans le dossier afin que le Bureau de la Commission se prononce sur l'opportunité de suspendre le dossier et qu'une date de programmation en Commission compatible avec cette échéance soit planifiée.

Pour rappel, aucune nouvelle donnée ne peut être déposée après l'examen du dossier par la CT. Ainsi, aucune nouvelle donnée ne pourra être mentionnée lors de l'audition (dans la présentation écrite et orale). Les nouvelles données devront faire l'objet d'un nouveau dépôt (article IV.1.6 du [règlement intérieur de la CT](#)).

3.3.2. En cas de disponibilité de résultats définitifs d'une EPI

Les résultats définitifs d'EPI doivent être déposés à la CT dans le cadre d'un dossier intégral. Outre la présentation des résultats de l'EPI, l'ensemble des nouvelles données d'efficacité, de tolérance et d'utilisation du médicament concerné doit être fourni.

À la lumière de ces éléments, la CT est susceptible de procéder à la réévaluation du médicament, y compris le SMR ou l'ASMR.

À noter que les résultats intermédiaires d'une EPI, sauf indication contraire explicitement notifiée par le SEM, ne donnent pas lieu à un dépôt.

3.3.3. Comment déposer un dossier concernant un médicament associé à un acte ou à un dispositif médical ?

Pour les médicaments dont la prescription ou l'administration nécessite la réalisation d'un acte et/ou l'utilisation d'un dispositif médical, l'industriel doit le mentionner avec les informations détaillées dans l'annexe au dossier type concernant les [actes](#) ou les [dispositifs médicaux](#) associés disponible sur le site de la HAS.

3.3.4. Données de qualité de vie

La prise en compte des données de qualité de vie est une des principales évolutions de la [doctrine de la CT](#) initialement publiée en 2018. L'importance de disposer de données de qualité de vie issues des études cliniques pour l'évaluation des produits de santé est mise en évidence dans cette doctrine.

Une incitation au développement clinique avec une bonne qualité méthodologique est soulignée.

La Commission encourage la production de données de qualité de vie avec la même rigueur de recueil et d'analyse que pour les données d'efficacité. Les données de qualité de vie contribuent à l'évaluation de l'effet clinique du médicament sous réserve de la qualité méthodologique, en complément des données d'efficacité et de tolérance et selon le contexte médical. De ce fait, ces données sont constamment attendues par la Commission et seront systématiquement instruites au sein d'un paragraphe dédié dans l'avis.

Dans cette optique, il est recommandé que la rubrique sur les données de qualité de vie dans le dossier type soit renseignée avec autant de soin que la partie sur les données d'efficacité et de tolérance.

La méthode d'évaluation de qualité de vie doit être exposée au même titre que celle utilisée pour les données d'efficacité. Les choix méthodologiques doivent être justifiés, en particulier concernant les points suivants :

- le type de comparaison effectuée,
- le contrôle de l'aveugle,
- la gestion de la multiplicité des analyses,
- les objectifs et hypothèses prévus au protocole, argumenter le choix des différences minimales importantes cliniquement pertinentes retenues,
- décrire l'échelle de mesure (la fournir en annexe) et justifier si elle est validée et adaptée,
- autres aspects méthodologiques tels que le temps et durée d'analyse,
- les pourcentages de données disponibles à l'inclusion, manquantes (calculées par rapport au nombre de questionnaires attendus),
- ...

3.3.5. Données « en vie réelle »

Les données dites « en vie réelle » correspondent aux données qui ne sont pas collectées dans un cadre expérimental (sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades). Elles sont obtenues à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient.

De telles données peuvent provenir de différentes sources :

- elles peuvent être issues des ATU, de requêtes de bases de données telles que le Système national des données de santé, extraites des dossiers informatisés de patients ;
- elles peuvent être collectées de manière spécifique, par exemple pour constituer des registres ou des cohortes (dans le cadre d'une étude post-inscription par exemple), ou plus ponctuellement dans le cadre d'études ad hoc.

Ces données peuvent être prises en compte dans l'évaluation de la Commission (cf. paragraphe « Qualité de la démonstration » de la doctrine). Elles sont complémentaires des essais cliniques et

permettent, en premier lieu, d'observer dans quelle mesure les conditions des essais sont vérifiées dans la vraie vie.

À la lumière de l'ensemble des éléments disponibles y compris les résultats issus des études post-inscription, la CT est susceptible de réévaluer notamment le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu, la place dans la stratégie thérapeutique, la population cible ou l'intérêt de santé publique du médicament.

L'existence de registre en lien avec la maladie en France ou à l'étranger et tout programme d'étude en cours doivent être renseignés.

Glossaire

Application form : Formulaire soumis par l'industriel auprès de l'agence d'enregistrement (ANSM ou EMA) pour demander un AMM. Ce document permet de connaître le statut réglementaire de l'AMM (par exemple : usage établi, hybride ...)

Euro générique : médicament n'ayant pas le statut réglementaire d'un générique (spécialité non substituable) car le médicament de référence (princeps) n'est pas disponible en France. Le médicament de référence (princeps) est commercialisé dans un autre pays européen que celui dans lequel la demande d'AMM pour l'euro générique est déposée. L'euro générique n'est pas substituable et il ne figure donc pas sur le répertoire des génériques mise à jour par l'ANSM. Ce type de médicament doit être évalué par la CT en vue de son inscription sur les listes des spécialités remboursables.

Hybride : Conformément à l'article L. 5121-1 du CSP, la spécialité hybride d'une spécialité de référence est « *une spécialité qui ne répond pas à la définition d'une spécialité générique parce qu'elle comporte par rapport à la spécialité de référence des différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, ou lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence n'a pu être démontrée par des études de biodisponibilité* ».

Ce type de médicament doit être évalué par la CT en vue de son inscription sur les listes des spécialités remboursables.

Listes de prise en charge des médicaments prévues aux articles L. 162-17 du code de la sécurité sociale et L. 5123-2 du code de la santé publique :

- liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dite « liste ville »
- liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dite « liste collectivités ».

Pages de décision de l'AMM : pages qui précèdent le RCP datées et signées attestant de l'octroi de l'AMM.

Pré-dépôt d'un dossier : une [procédure de dépôt anticipé](#) du dossier auprès de la HAS en vue d'une demande d'inscription sur les listes ville ou collectivités est possible avant l'octroi de l'AMM et ce dès la réception d'un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP), pour tous les médicaments examinés selon la procédure centralisée, ou dès la disponibilité du projet de résumé des caractéristiques du produit (RCP) en cas de reconnaissance mutuelle. Le pré-dépôt pour une primo-inscription ou une extension d'indication est à l'initiative de l'industriel.

Procédure d'instruction anticipée : Une procédure d'instruction accélérée pour les médicaments « présumés innovants » est mise en place par la HAS pour permettre une mise à disposition rapide des patients de médicaments répondant à des besoins médicaux non satisfaits. Le caractère « présumé innovant » est apprécié par le Bureau de la Commission de la Transparence au regard des critères décrits dans la [procédure d'évaluation anticipée](#).

Procédure d'instruction complète ou simplifiée : À la différence de l'instruction en procédure complète, l'instruction en procédure simplifiée peut être envisagée lorsque le SEM détient tous les éléments permettant de rédiger un projet d'avis, qui sera soumis au débat et au vote des membres de la Commission, cf. le [règlement intérieur de la CT](#).

SESAME : [Plateforme](#) dédiée aux dépôts de dossiers électroniques. Cette plateforme permet aux utilisateurs :

- de réaliser des démarches (déposer un dossier d'évaluation, poser une question, etc.) ;
- de suivre le traitement de leurs démarches ;

- d'échanger avec la HAS au sujet de ces démarches (notamment poser des questions, apporter des précisions ou compléter une démarche en cours, recevoir des correspondances et documents).

Test compagnon : test diagnostique qui permet de déterminer quel sous-groupe de patients est susceptible de bénéficier d'un traitement par une molécule donnée et quel sous-groupe ne l'est pas (cf. [Test compagnon associé à une thérapie ciblée : définitions et méthode d'évaluation](#)).

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASAP	Accélération et simplification de l'action publique
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
Blue-box	Conditions de Prescription et de Délivrance (CPD)
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
EI	Extension d'indication
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPI	Etude Post-Inscription
HAS	Haute Autorité de Santé
ISP	Intérêt de Santé Publique
MCI	Modification des conditions d'inscription
PGR	Plan de Gestion des Risques
PIC	Procédure d'instruction complète
PIS	Procédure d'instruction simplifiée
RCP	Résumé Caractéristiques du Produit
RI	Règlement intérieur
SEM	Service Évaluation des Médicaments
SMR	Service Médical Rendu

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

