

# Les « EARLY DIALOGUES » en France et en Europe

TOUT SAVOIR sur:

- LE CONTEXTE DE LA DEMANDE D'EARLY DIALOGUE
- LES MODALITÉS PRATIQUES DE RÉALISATION
- LES ATTENTES, LES RETOURS



**Carole Coudray**  
**Dr Anne d'Andon**  
**CEMKA**

**16 janvier 2020**

## Rencontres précoces

Médicaments/DM en cours de développement clinique

## Early dialogues

Médicaments/DM en cours de développement clinique

De quoi parle-t-on?

## Scientific advice

Avec l'EMA

## Rendez-vous pré-dépôt

avant le dépôt d'un dossier de demande d'évaluation auprès de la CT/CNEDIMTS/CEESP

## Rencontres précoces

avant le dépôt d'une étude médico-économique d'un médicament/DM auprès de la CEESP

## Objectifs des ED



Fournir aux entreprises du médicament qui le sollicitent, des recommandations ainsi que des réponses aux questions posées sur la dernière phase de développement (en général en phase III)



Informé sur le type de données répondant aux exigences de l'évaluation des technologies de santé (HTA) réalisée par la Commission de la Transparence et, le cas échéant, la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique



Ces ED ne constituent pas une évaluation et ne sont pas des pré-conclusions de l'évaluation par les Commissions de HTA

## Pour quels médicaments ?

---

Mécanisme d'action très nouveau

---

Plan de développement complexe, court, très court,

---

Comparateurs difficiles à identifier

---

Changement majeur de la stratégie thérapeutique

---

Domaine compétitif

---

Anticipe des avis très différents entre les agences évaluatrices

---

Anticipe un/des essais de méthode très éloignée du gold standard

---

Connaitre les mode de raisonnement de l'évaluation dans différents pays (stratégie)

---

Ceux pour lesquels il y a une grande divergence entre le plan de développement et les requis des agences d'évaluation (réglementaire et HTA)

---

Ceux pour lesquels on anticipe une discordance forte entre régulateur et agences de HTA

**Exemple 1 de médicament pour lequel une demande d'ED est pertinente**

**Vous développez une thérapie cellulaire dans l'incontinence urinaire.**

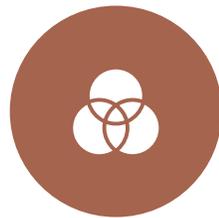
**La maladie est mal connue et représente « peu d'intérêt » pour les Autorités.**

**Vous prévoyez une étude simple bras.**

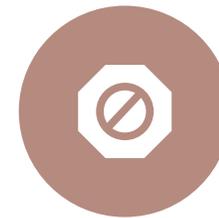
**Vous proposez :**

- une population d'étude qui vise les patientes en échec d'un traitement chirurgical
- une analyse principale à 6 mois avec un critère principal composite mis au point pour l'essai :
  - Le nb d'épisodes de fuite urinaire/jour
  - La qualité de vie
  - La tolérance

## Exemple 1 de médicament pour lequel une demande d'ED est pertinente



Vous voulez savoir si la population d'étude, le critère de jugement principal, le schéma d'étude sont adéquats?



Vous voulez faire une analyse à 3 mois et arrêter l'étude et demander l'AMM si le résultat est concluant?



L'étude porte sur la population la plus sévère, non éligible à la revascularisation mais vous voudriez une AMM large, étendue aux patients sévères mais éligibles à la chirurgie?



Vous voulez savoir si vous pouvez obtenir une ASMR II?

**Exemple 2 de médicament pour lequel une demande d'ED est pertinente**



En 2014, vous développez un médicament dans l'hépatite C.



**A cette époque, la stratégie thérapeutique était susceptible d'évoluer très rapidement, dans les mois à venir...**



Vous voulez choisir l'interféron, en tant que traitement standard?

**Exemple 3 de médicament pour lequel une demande d'ED est pertinente**

**Vous développez une spécialité dans une maladie génétique rare pédiatrique pour un traitement visant à stabiliser la maladie.**

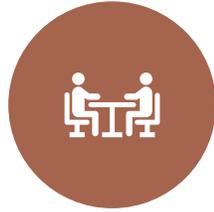
**La maladie évolue progressivement, mais de façon hétérogène  
Il n'y a aucun traitement médicamenteux validé dans cette maladie**

**Vous avez réalisé un essai de POC; la quantité d'effet est faible.**

**Vous proposez :**

- une étude versus placebo incluant des patients de 1 à 18 ans
- une analyse principale basé sur un score validé uniquement pour l'analyse de la progression de la maladie à 3 mois
- une hypothèse de différence = seuil minimal de la pertinence clinique

# Quels retours pour l'entreprise ?



Opportunité (unique) de discuter avec les agences d'évaluation



Identifier et distinguer les exigences en vue de l'AMM (qualité, efficacité, sécurité) et celles supplémentaires en vue du remboursement et du prix (effectiveness, clinical added value)



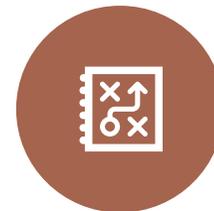
Anticiper aussi les exigences et, par conséquent les échanges à venir avec les agences de HTA



Identifier les convergences / divergences entre agences d'évaluation



Avoir les cartes pour choisir les exigences des agences selon la stratégie d'accès au marché

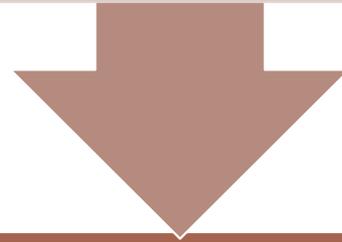


Etc ...

## Processus

Un rendez vous face-face entre agence  
d'évaluation / entreprise du médicament

Pour répondre à des questions que se pose  
l'entreprise sur son plan de développement



Réponse aux questions avec le point de vue, les  
requis, de l'agence évaluatrice (autorisation ou  
HTA)

## Principes généraux

- Optionnelles, non-liantes entre la/les agences et les entreprises du médicament
- Confidentielles entre les différents participants
- Objet d'une analyse de recevabilité
- Répondent à des critères de sélection prédéfinis
  - **nouveau mécanisme d'action dans l'indication**
  - ***ciblent une maladie grave menaçant le pronostic vital ou une maladie chronique invalidante\****
  - **besoin médical non ou insuffisamment couvert (pas de traitement ou des traitements non satisfaisants)**
  - **avant la mise en œuvre des essais cliniques nécessaires à l'évaluation**
- Gratuites → payantes ?

\*En plus Pour les ED EUnetHTA

Commun entre l'EMA et les agences de HTA européennes

En cas de refus de PCC → PCI

# Types de procédures (1)

## EMA/EUnetHTA Parallel consultations

	Consolidated parallel Consultations PCC	Individual Parallel Consultations PCI
Organisateur	EMA, EUnetHTA co-organisateurs (secrétariat: HAS)	
Participants	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ SAWP</li> <li>✓ N agences HTA volontaires, sollicitées par EUnetHTA</li> <li>✓ Un scientific coordinator</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 3 agences HTA volontaires, sollicitées par EUnetHTA</li> </ul>
Particularités	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Consolidation des recommandations des agences de HTA par EUnetHTA</li> <li>✓ Procédure PRIME accessible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recommandations de chacune des agences de HTA via EUnetHTA</li> <li>✓ Procédure PRIME accessible</li> </ul>
Avantages / Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Échanges avec à la fois le régulateur et les agences de HTA</li> <li>✓ Un grand nb d'agences de HTA</li> <li>✓ Des réponses des agences de HTA communes, sauf divergences majeures mises en évidence</li> <li>✓ A Amsterdam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Échanges avec à la fois le régulateur et les agences de HTA</li> <li>✓ Des réponses individuelles des agences de HTA</li> <li>✓ A Amsterdam</li> </ul>

Avec les  
agences  
européennes  
de HTA

## Types de procédures (2)

### EDWP de EUnetHTA

#### The Early Dialogue Working Party

Organisateur

EUnetHTA

Participants

Agences de HTA membres de l'EDWP : HAS (France), G-BA (Germany), AEMPS (Spain), AIFA ou RER (Italy) NICE ? (UK), NIPN (HU), NOMA (NO) ou TLV (SE)  
± les autres agences d'EUnetHTA

Avantages /  
Inconvénients

- ✓ Échanges avec un grand nombre d'agences de HTA
- ✓ Focalisé sur les problématiques de HTA
- ✓ Des réponses des agences de HTA communes, sauf divergences majeures mises en évidence
- ✓ EMA peut être observateur
- ✓ A St Denis ou à Berlin

ASSR-RER : Agenzia Sanitaria e Sociale Regione EmiliaRomagna

AIFA : (Agenzia Italiana Farmaco

G-BA : Gemeinsame Bundesausschuss

AEMPS : Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NIPN : National Institute of Pharmacy and Nutrition

NOMA : Norwegian Medicine Agency

TLV : Dental and Pharmaceutical Benefits Agency

Avec la HAS

## Types de procédures (3)

### Rencontre précoce nationale

Rencontre précoce nationale	
Organisateur	HAS
Participants	Les services de la HAS : évaluation des médicaments ± évaluation économique et de santé publique
Particularités	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Focalisé sur les problématiques de HTA</li><li>✓ Qu'un seul pays</li><li>✓ Plus de temps</li><li>✓ En anglais possible</li><li>✓ A St Denis</li></ul>

Possibilité  
d'une  
procédure  
simplifiée

## Cadre législatif en France

### Article L161-37 du CSS modifié par l'ordonnance n°2016-462 du 14 avril 2016 – art.3 :

L'alinéa 10 de l'article L161-37 du code de la sécurité sociale donne désormais à la HAS la mission « d'organiser des consultations précoces avec ses services à la demande des entreprises développant des spécialités pharmaceutiques, des produits ou prestations innovants du fait de leur nouveau mécanisme d'action et d'un besoin médical insuffisamment couvert, avant la mise en œuvre des essais cliniques nécessaires à l'évaluation [...] »

# Calendrier indicatif d'un ED EUnetHTA

Gérer les  
changements  
substantiels du plan  
de développement



Le choix de la  
procédure à  
l'initiative de  
l'entreprise

Le ED porte  
sur le BB2

# Calendrier des *parallel consultations*

2020 Submission deadlines – Parallel consultation EMA/EUnetHTA											
Start of procedure	Simultaneous notification		Presubmission phase			Evaluation phase					
	Letter of Intent by	Presubmission meeting		Written requests for clarification EUnetHTA	Final briefing document by	SAWP 1 Start of procedure	Pre face to face teleconference (closed: regulators with HTAs only)	Written answers by applicant	SAWP 3 Face to face meeting (applicant, regulators and HTAs)	D70 CHMP adoption	D75 <sup>1</sup> EUnetHTA / HTAB final recommendation letter
		Yes (exceptionally) Draft briefing document by	No (default) Draft briefing document by								
13 – 16 Jan 20	4 Nov 19	4 Nov 19	6 Dec 19	16 Dec 19	10 Jan 20	13 – 16 Jan 20	20–21 Jan 20	24 Feb 20	9 – 12 Mar 20	23 – 26 Mar 20	27 Mar 20
10 – 13 Feb 20	6 Dec 19	6 Dec 19	17 Jan 20	27 Jan 20	7 Feb 20	10 – 13 Feb 20	17–18 Feb 20	23 Mar 20	14 – 17 Apr 20	27 – 30 Apr 20	04 May 20
9 – 12 Mar 20	17 Jan 20	17 Jan 20	14 Feb 20	24 Feb 20	6 Mar 20	9 – 12 Mar 20	16–17 Mar 20	20 Apr 20	11 – 14 May 20	25 – 28 May 20	29 May 20
14 – 17 Apr 20	14 Feb 20	14 Feb 20	20 Mar 20	30 Mar 20	8 Apr 20	14 – 17 Apr 20	21–22 Apr 20	19 May 20	8 – 11 Jun 20	22 – 25 Jun 20	26 Jun 20
11 – 14 May 20	20 Mar 20	20 Mar 20	17 Apr 20	27 Apr 20	8 May 20	11 – 14 May 20	18–19 May 20	22 Jun 20	6 – 9 Jul 20	20 – 23 Jul 20	24 Jul 20
8 – 11 Jun 20	17 Apr 20	17 Apr 20	15 May 20	25 May 20	5 Jun 20	8 – 11 Jun 20	15–16 Jun 20	20 Jul 20	31 Aug – 3 Sep 20	14 – 17 Sep 20	18 Sep 20
6 – 9 Jul 20	15 May 20	15 May 20	12 Jun 20	22 Jun 20	3 Jul 20	6 – 9 Jul 20	13–14 Jul 20	21 Sep 20	28 Sep – 1 Oct 20	12 – 15 Oct 20	16 Oct 20
31 Aug – 3 Sep 20	12 Jun 20	12 Jun 20	17 Jul 20	27 Jul 20	28 Aug 20	31 Aug – 3 Sep 20	7–8 Sep 20	12 Oct 20	26 – 29 Oct 20	9 – 12 Nov 20	13 Nov 20
28 Sep – 1 Oct 20	17 Jul 20	7 Aug 20	4 Sep 20	14 Sep 20	25 Sep 20	28 Sep – 1 Oct 20	5–6 Oct 20	09 Nov 20	23 – 26 Nov 20	7 – 10 Dec 20	11 Dec 20
26 – 29 Oct 20	4 Sep 20	4 Sep 20	2 Oct 20	12 Oct 20	23 Oct 20	26 – 29 Oct 20	2–3 Nov 20	07 Dec 20	11 – 14 Jan 21	25 – 28 Jan 21	29 Jan 21
23 – 26 Nov 20	2 Oct 20	2 Oct 20	30 Oct 20	9 Nov 20	20 Nov 20	23 – 26 Nov 20	30 Nov–1 Dec 20	22 Jan 21	8 – 11 Feb 21	24 – 27 Feb 21	26 Feb 21

# Calendrier indicatif d'un ED national

Gérer les changements substantiels du plan de développement

**Demande + BB1**  
J0

**Réponse faisabilité**  
J15

**Questions List of issues ±TC**  
J30

**BB2**  
45

**Face to face meeting**  
J90

**CR de l'entreprise Réponses aux questions de la HAS**  
J105

Le choix de la procédure à l'initiative de l'entreprise

Possibilité d'annulation de l'ED par la HAS si BB2 non en accord avec BB1

Le ED porte sur le BB2

# La demande en pratique

## A l'initiative du laboratoire

### Contient

- lettre d'intention
- briefing book (V1)

### Adressé à

- EMA + ED secrétariat de la HAS pour ED de EUnetHTA
- SEM de la HAS pour les ED nationaux de médicaments
- SED de la HAS pour les ED nationaux de DM

### Critères cumulatifs de recevabilité

- nouveau mode d'action
- besoin médical non ou mal couvert
- développement clinique en cours (entre la phase II et III)
  - *dans certains cas entre phase I/II ou II/III accepté*
  - *discussion sur des ED d'essais ou études en vie réelle post-AMM*
- essais sur lesquels portent les questions, non démarrés

### Instruction et préparation des réponses aux questions

- Analyse du dossier sur la base du briefing book et des questions posées par le demandeur

## Le contenu du briefing book

- Maladie ciblée
- L'indication/Population ciblée
- Modalités de prise en charge, diagnostique et thérapeutique
- Médicament
- Comparateurs ± les autres produits en développement
- Résultats des essais d'efficacité et de tolérance réalisés
- Essais et études prévues, description de celles sur lesquelles portent les questions
- Description de l'analyse médico-économique envisagée
- Comptes-rendus des ED déjà réalisées avec d'autres agences (FDA, EMA ou HTA)
- Questions ciblées, argumentées

→ V1 pour les ED nationaux/après la demande pour les ED EUnetHTA, V2 après les questions de forme/liste of issues

# Les questions



un choix



un libellé



une  
argumentation

## Types de questions attendues

- Adéquation du protocole avec les attentes des agences de HTA
  - Population (critères d'inclusion/non inclusion)
  - Comparateur
  - Critères de jugement
  - Schéma de l'étude
  - Plan d'analyse statistique
- Pertinence du plan de collecte de données post AMM
- +/- analyse/modèle médico-économique
- → hors sujet
  - Validation du remboursement, niveaux d'ASMR
  - Questions sur la perception du besoin médical
  - Question vague : le caractère satisfaisant du plan de développement

# Déroulement

Soumission du BB1  
lors de la demande  
nationale, après  
l'accord pour les  
demandes EUnetHTA

Clarification question et list of  
issues sur BB1 :

- Commentaires, questions ou demandes d'informations complémentaires au laboratoire, le cas échéant
- Principaux points d'intérêt ou question à argumenter (LOI)
- Discussion, explicitations lors d'une téléconférence, si nécessaire

Face to Face meeting :

- Laboratoire
- HAS ± autres agences HTA ± EMA (selon le type de demande)
- Contenu de la présentation à discuter

Compte rendu :

- Rédigé par l'entreprise, non validé mais relu
- Réponses écrites aux questions, remises à l'entreprise
- Non publiées mais diffusables à d'autres agences de HTA

# Implication des experts, cliniciens & patients



## Des experts cliniciens

pour l'entreprise  
pour les agences



## Des patients-experts

pour l'entreprise  
pour les agences

→ Au cas par cas

# Se préparer au Face to Face meeting

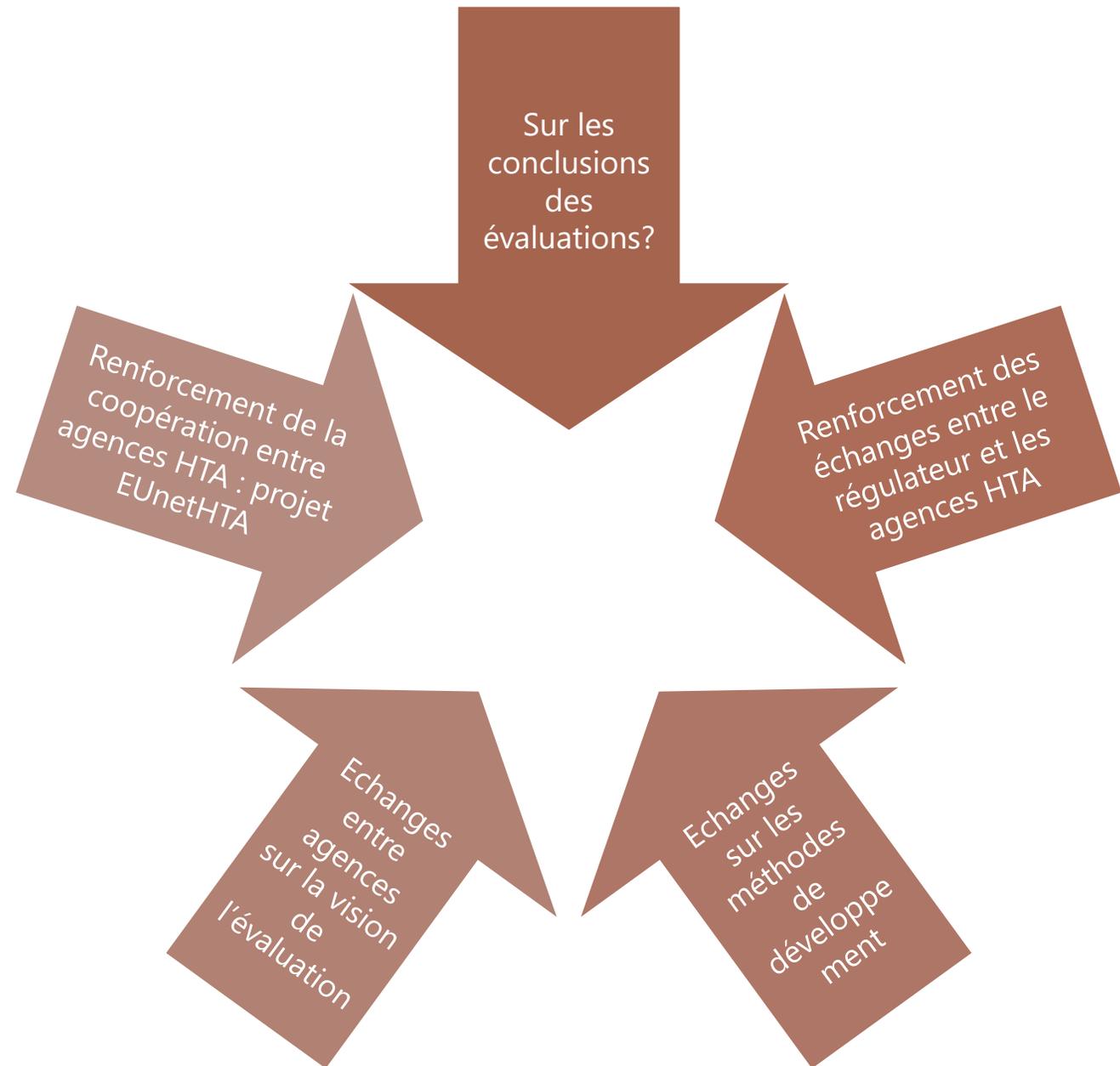
- Choisir le type de présentation à faire/le discuter avant le RV avec les agences
  - Plan du BB
  - List of Issues
  - Points forts
  - Questions
- Se préparer à modifier la présentation pendant le RV
- Être bref sur la présentation du laboratoire, la maladie, le mécanisme d'action
- Poser les questions sur
  - Les points fondamentaux du HTA
  - Les points faibles, complexes du plan de développement
  - Assurant les points forts
  - Les éventuelles discussions internes à l'entreprise
- Avoir tous les acteurs du plan de développement
- Être prêt à rebondir selon les questions et les réponses des agences
- Être dans un état d'esprit d'évolution du plan de développement
- Avoir préparé les points de modification potentielles à divulguer lors du RV → obtenir des recommandations
- Être prêt face à des recommandations potentiellement différentes, voire divergentes

→ Faire un mock-up meeting avec des challengers

## Les obstacles du bon déroulement d'un ED

- Essai sur lequel porte l'ED a débuté
  - Intérêt de la RP?
  - Quid du devenir des recommandations des agences?
    - Amendements au protocole ????
    - Mise en place d'études complémentaires post-AMM (complexe ou impossible?)
- Modifications substantielles tardives du BB/RV
  - Faisable en amont du FtoF meeting
  - Transmission tardives de l'information (i.e. <15 jours avant FtoF meeting)
    - Réponses de l'agence fondées sur des informations obsolètes
    - A refaire ou trop tard
- Défaut de transmission de l'intégralité des documents utiles (ex : avis autres agences/EMA/FDA)
  - Recommandations des agences moins pertinentes

# Impact des ED





Les modalités de rencontres précoces  
→ [les modalités de rencontres précoces pour un médicament.](#)



Pour une demande d'early dialogue des agences européennes ± l'EMA  
→ [procédure EUnetHTA](#)



Contact avec EUnetHTA early dialogues secretariat → [EUnetHTA-HAS@has-sante.fr](mailto:EUnetHTA-HAS@has-sante.fr)).

**Pour en savoir plus**