

2014-2015

**Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**Thèse**

Pour l'obtention du

**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**Accélération de l'Accès à  
l'Innovation Pharmaceutique :  
Etat des lieux et perspectives**

**Sophie JOUBERT**

Née le 07 janvier 1989

Sous la direction de Mme le Docteur Florence LECLERC  
et M. le Professeur Frédéric LAGARCE

Membres du jury  
M. le Professeur Olivier DUVAL | Président  
Mme le Docteur Isabelle BORGET | Membre  
M. le Docteur Frédéric MOAL | Membre

Soutenue publiquement le  
vendredi 6 novembre 2015



2014-2015

**Mémoire du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie**

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**Thèse**

Pour l'obtention du

**Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**Accélération de l'Accès à  
l'Innovation Pharmaceutique :  
Etat des lieux et perspectives**

**Sophie JOUBERT**

Née le 07 janvier 1989

Sous la direction de Mme le Docteur Florence LECLERC  
et M. le Professeur Frédéric LAGARCE

Membres du jury

M. le Professeur Olivier DUVAL | Président

Mme le Docteur Isabelle BORGET | Membre

M. le Docteur Frédéric MOAL | Membre

Soutenue publiquement le  
vendredi 6 novembre 2015



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Sophie JOUBERT, 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 ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiante le 05/10/2015



Sophie JOUBERT

Née le 07 janvier 1989 à Cholet (49)



**Année Universitaire 2015-2016**

**Liste des enseignants**

**Département Pharmacie**

<b><i>PROFESSEURS</i></b>	<b><i>Disciplines</i></b>
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie - Biopharmacie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
�VEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie
GUILLET David	Chimie analytique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie - Virologie
PAPON Nicolas	Parasitologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie - Biopharmacie

<b>PAST</b>	<b>Disciplines</b>
CAVAILLON Pascal	Industrie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine

<b>MAITRES DE CONFERENCES</b>	<b>Disciplines</b>
ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BASTIAT Guillaume	Biophysique – biostatistiques -Rhéologie
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
BILLAUD Sandrine	Immunologie - Parasitologie
BOISARD Séverine	Chimie analytique
CLERE Nicolas	Physiologie - Pharmacologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie
DESHAYES Caroline	Bactériologie
FLEURY Maxime	Immunologie
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
LANDREAU Anne	Botanique
LEPELTIER Elise	Chimie générale
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles
RIOU Jérémie	Biostatistiques

ROGER Émilie	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire

***A.H.U.***

***Disciplines***

BRIS Céline	Biochimie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***PRCE (Professeurs certifiés affectés  
dans l'enseignement supérieur)***

***Disciplines***

BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais
-----------------------	---------

***ATER (Assistants Enseignement  
Supérieur et Recherche)***

***Disciplines***

BOISARD Séverine	Chimie analytique
LEONETTI Daniela	Physiologie
RODIER Marion	Pharmacologie
VIAULT Guillaume	Chimie
VERRIER Julie	Parasitologie et mycologie médicale

## Liste des enseignants

### Département ISSBA

#### ***PROFESSEURS***

#### ***Disciplines***

BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie

#### ***MAITRES DE CONFERENCES***

#### ***Disciplines***

BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BONNIN Marie	Management intégré / qualité logistique
CALVIGNAC Brice	Génie des procédés bioindustries
DUBREUIL Véronique	Chimie Analytique
FAISANT Nathalie	Génie des produits industriels
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
OGER Jean-Michel	Chimie

#### ***PRAG (Professeurs Agrégés)***

#### ***Disciplines***

HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol

**PRCE****Disciplines**

**(Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)**

LECOMTE Stéphane	Anglais
MEENTS Ulrike	Allemand

**PAST****Disciplines**

HENNI Samir	Sureté de fonctionnement des études cliniques
BLOUIN Laurence	Management des structures des soins
COLLE Stéphane	Prévention des risques innovation et conception HQS du bâti
DELOUIS Anne-Laure	Prévention des risques et sécurité
MATHIEU Éric	Ingénierie de projets dans les domaines de santé
NORMAND Yves	Systèmes d'information santé
POURIAS Marie-Annick	Projets professionnels – Formation continue
VERBORG Soisik	Management – Qualité

**ATER (Assistants Enseignement  
Supérieur et Recherche).**

**Disciplines**

LEBATTO Stéphane	Granem
MARTINEZ Émilie	Biologie et Physiologie de la nutrition



## **Serment de Galien**

*Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier Duval, Pharmacien et Doyen de l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé d'Angers, pour m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse.

A Madame le Docteur Florence Leclerc, Pharmacien et Responsable de la Veille Accès au Marché au sein du laboratoire Roche, pour m'avoir inculquée autant de connaissances tout au long de cette année, pour m'avoir permis de mûrir professionnellement et pour m'avoir suivie et conseillée lors de l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce, Pharmacien, Praticien Hospitalier et Professeur Universitaire de Pharmacotechnie et de Biopharmacie à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé d'Angers, pour avoir accepté de co-diriger cette thèse et pour m'avoir conseillé au cours de ce travail.

A Madame le Docteur Isabelle Borget, Pharmacien, Praticien Hospitalier et Maître de Conférence en Economie de la Santé à l'Université Paris-Sud, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Frédéric Moal, Pharmacien et Praticien Hospitalier exerçant au CHU d'Angers, pour m'avoir formé et conseillé lors de mes tous premiers pas d'Interne (et même d'externe !), et pour me faire l'honneur de participer à ce jury.

Aux équipes Market Access National et Direction Accès National et Prix, pour votre accueil, votre expertise et votre disponibilité : Frédéric Chassagnol, Jean-Marc Pinguet, Florence Leclerc, Isabelle Brocard, Claire Dechamps, Raphaële Lorieau-Thibault, Fanny Cogez, Amandine Luy, Nicolas Plommet, Bertrand Téhard, Aurélien Pouille, Cyprien Leprince-Ringuet, Nathalie Baillon, Esther Haïk, Caroline Klawatsch, Julie Postec, Céline Remblier, Camille Wiart, Aïda Traore, Imène Khiar, Céline Renard, Camille André, Hélène Stricher, Cyprien Leprince-Ringuet. J'ai énormément appris à vos côtés.

Je tiens tout particulièrement à remercier Camille Wiart, qui m'a énormément soutenue et aidée à plusieurs occasions, et sans qui je n'aurais certainement pas cette expérience aujourd'hui.

A mes copines/collègues des BPP, Sophie Dupouey, Emmanuelle Lebourg, Chloé Honauer, Elisabeth Teixeira, Laureline Cambot et Anne-Dominique Stoll pour l'année passée à vos côtés. Vous m'avez permis de trouver ma voie et êtes restées à mon écoute et

accompagnées tout au long de l'année passée avec vous. Je vous dois beaucoup. Merci spécialement à Sophie pour ton aide et soutien.

A mes parents, dont l'accompagnement, le soutien et l'amour inconditionnels ont toujours été un moteur qui m'a permis d'en être là aujourd'hui. Vous pouvez être très fiers de notre famille et des liens que vous avez réussis à y construire. Je suis moi-même très fière d'avoir des parents comme vous, et suis persuadée que c'est une chance unique. Vous êtes tous les trois toujours avec moi. Je vous aime.

A ma grande sœur, qui a toujours été là pour moi et qui me connaît comme personne, et qui sera certainement une des seules personnes à avoir lu cette thèse entièrement ! J'espère que tu seras aussi fière de moi que je ne le suis de toi. Je t'aime.

A Papy et Mamy pour tous ces moments passés ensemble.

A Martine et Alain, pour votre écoute et votre présence, particulièrement lors de la soutenance de cette thèse.

A mes trois amies les plus chères, Jennifer, Morgane et Isabelle, qui ont toujours été à mes côtés depuis presque quinze ans. Nous nous éloignons physiquement, mais nous serons, pour toujours, chacune présentes dans nos cœurs respectifs.

A mon grand frère *bis*, Pierrot, pour ta présence, ton écoute et ton soutien. A ma presque grande sœur, Alicia, et Ulysse, pour votre affection et votre présence depuis tant d'années. A mon beau-frère, Jocelyn (qui appréciera ce terme).

A mes pharmas, Diane, Eve-Anne, Caro, Chacha, Nono, Marie, Manon, Bénito, Angèle, Teddy, Alex, Elé, PH, Basile, Pauline, Charlène, Vincent, Julien, Clément, Justine, Matthieu, Camille. Merci pour tous ces moments passés ensemble, pour l'assurance que j'ai de pouvoir compter sur vous, pour avoir recréer une véritable famille. *Pharma Angers is everywhere* ! Et surtout dans mon cœur.

A mes camarades de Master, Christophe, Phuong, Céline, Carole, Manu, Gabriel, pour m'avoir supportée en tant que secrétaire ! Et pour tous ces souvenirs géniaux de cette année. Une mention spéciale pour Christophe. Tu sauras pourquoi.

A mes collègues/copains de Roche, Camille, Imène, Estelle, Ingrid, Douaa, Morgane, Fanny, Victor, Romain, Thomas, Pak, Nicolas pour ces déjeuners et soirées mémorables qui marqueront mon expérience chez Roche.



# Table des matières

Table des tableaux.....	19
Tables des figures.....	22
Table des graphiques.....	24
Abréviations et acronymes.....	25
Introduction .....	31
Partie I. Etat des lieux de l'Accès au Marché en Europe.....	33
I.1 Enjeux similaires de l'Accès au Marché en Europe.....	33
I.1.1 Pour les patients.....	33
I.1.2 Pour les payeurs.....	34
I.1.3 Professionnels de Santé.....	35
I.1.4 Pour les acteurs de Santé Publique .....	35
I.1.5 Pour les industries pharmaceutiques.....	37
I.1.6 Conclusion.....	38
I.2 Initiatives pour une harmonisation européenne en vue d'accélérer l'accès à l'Innovation.....	38
I.2.1 Cadre réglementaire .....	39
I.2.2 <i>Innovative Medicines Initiative</i> IMI .....	40
I.2.3 <i>Safe and Timely Access to Medicines for Patients</i> STAMP.....	41
I.2.4 <i>EUropean network for Health Technology Assessment</i> EUnetHTA .....	42
I.2.5 HTA Network .....	42
I.2.6 Les projets de rencontres ou dialogues précoces en Europe .....	43
I.2.7 Conclusion sur les initiatives pour une harmonisation européenne en vue d'accélérer l'Accès au Marché .....	53
I.3 Des systèmes de prix et remboursement encore très différents en Europe	54
I.3.1 Allemagne .....	55
I.3.2 Royaume-Uni.....	60

I.3.3	Italie .....	66
I.3.4	Espagne .....	73
I.3.5	France .....	80
I.3.6	Synthèse des systèmes Prix et Remboursement des 5 pays du Top 5 EU.....	92
I.4	Conclusion : des initiatives mais des choix politiques à faire .....	94
Partie II.	Déterminants des délais d'Accès au Marché en France.....	95
II.1	Introduction .....	95
II.2	Objectif de l'étude .....	96
II.3	Matériel et méthode .....	96
II.4	Résultats .....	98
II.4.1	Analyse descriptive des caractéristiques des médicaments.....	98
II.4.2	Analyse descriptive des différents délais étudiés .....	100
II.4.3	Analyses statistiques des facteurs pouvant influencer les délais.....	101
II.5	Discussion.....	120
II.6	Conclusion .....	123
Partie III.	Permet-on aux innovations d'accéder rapidement au marché en France?.....	125
III.1	Early Access Program.....	125
III.1.1	Principe.....	125
III.1.2	Application en France .....	125
III.1.3	Limite .....	126
III.2	Mise à disposition des produits avant leur AMM : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation.....	126
III.2.1	Principe.....	126
III.2.2	Description.....	126
III.2.3	Remboursement et prix .....	129

III.2.4	Le dispositif ATU permet-il de réduire les délais d'accès au marché ?.....	132
III.2.5	Limites du dispositif ATU .....	135
III.2.6	Conclusion sur le dispositif ATU .....	135
III.3	Dialogue précoce entre le laboratoire et les organismes réglementaires et d'HTA.....	135
III.4	Procédure d'évaluation accélérée par l'EMA .....	137
III.4.1	Principe .....	137
III.4.2	Application .....	140
III.4.3	Exemple.....	140
III.4.4	Limite .....	141
III.5	Conditional Marketing Authorisations.....	141
III.5.1	Principe.....	141
III.5.2	Application .....	144
III.5.3	Exemple.....	147
III.5.4	Limites .....	148
III.6	Mise à disposition des produits à l'AMM : procédure d'évaluation anticipée par la Commission de la Transparence .....	149
III.6.1	Principe.....	149
III.6.2	Limites .....	151
III.7	Réduction du délai d'obtention du prix .....	151
III.7.1	Procédure de fixation du prix en France .....	151
III.7.2	Procédure accélérée du dépôt de prix.....	159
III.7.3	Réduction du délai de négociation du prix entre le laboratoire et le CEPS : les contrats d'accès au marché.....	161
III.8	Synthèse des mécanismes pouvant permettre d'accélérer l'accès au marché et disponibles en France.....	184
Partie IV.	Discussion : perspectives visant à accélérer l'Accès au Marché .....	187

IV.1	Modèle de prix personnalisés.....	187
IV.1.1	Exemples de modèles de prix personnalisés.....	187
IV.1.2	La nécessité de collecter des données en vie réelle .....	195
IV.2	Perspectives concernant la régulation générale de l'Economie du Médicament .....	201
IV.2.1	Prise en compte de l'impact budgétaire.....	201
IV.2.2	Remises glissantes .....	202
IV.2.3	Mesures plus générales sur l'Economie du Médicament.....	202
IV.2.4	Conclusion sur les mesures concernant la régulation générale de l'Economie du Médicament.....	205
IV.3	Conclusion .....	206
Partie V.	Conclusion.....	207
Annexes	.....	211
	Annexes relatives à l'étude sur les déterminants de l'accès au marché sur la liste en sus (Partie II).....	211
	Annexes relatives à la procédure d'évaluation accélérée par l'EMA (chapitre III.4) .....	214
	Annexes relatives aux <i>Conditional Marketing Authorisations</i> (chapitre III.5).....	215
Bibliographie	.....	221

## Table des tableaux

Tableau 1 : Les différents systèmes de prix et remboursement des pays européens du top 5EU .....	93
Tableau 2 : Moyenne, médiane et valeurs extrêmes des délais observés sur les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 (jours) .....	100
Tableau 3 : Test de Student d'égalité des moyennes - délai moyen observé AMM-avis CT et délai moyen observé avis CT-TR pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	104
Tableau 4 : Tests de Mann et Witney d'égalité des moyennes des délais moyens observés entre les ASMR I à III et les ASMR IV pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 .....	108
Tableau 5 : Tests de Mann et Witney d'égalité des moyennes des délais moyens observés entre les ASMR I à III et les ASMR V pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 .....	108
Tableau 6 : Tests de Mann et Witney d'égalité des moyennes des délais moyens observés entre les ASMR IV et les ASMR V pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	109
Tableau 7 : Délais moyens en fonction des SMR (jours) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	110
Tableau 8 : Test de Student d'égalité des moyennes en fonction des SMR pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	111
Tableau 9 : Régression linéaire univariée ATU (O /N) sur les délais (risque $\alpha=10\%$ ) (référence : non ATU) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	112

Tableau 10 : Régression linéaire multivariée ATU (O /N) sur le délai avis CT-TR (risque $\alpha=10\%$ ) (références : non ATU, ASMR I à III et pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	113
Tableau 11 : Régression linéaire univariée du passage en Conseil de l'Hospitalisation sur les délais (référence = aucun passage en CH) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	114
Tableau 12 : Délais moyens par aire thérapeutique pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 (jours).....	115
Tableau 13 : Régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai AMM-TR (référence= immunostimulant) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	116
Tableau 14 : Régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai AMM-avis de CT (référence= EPO) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	116
Tableau 15 : Régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai avis de CT-TR (référence= immunostimulant) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	117
Tableau 16: Régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur le délai AMM-TR en fonction des ASMR (risque $\alpha=10\%$ ) (référence= pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	118
Tableau 17: Régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur le délai AMM-avis CT en fonction des ASMR (risque $\alpha=10\%$ ) (référence= pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	118
Tableau 18: Régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur le délai avis CT-TR en fonction des ASMR (risque $\alpha=10\%$ ) (référence= pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	119

Tableau 19: Régression linéaire multivariée du fait que le médicament soit un biosimilaire ou un complément de gamme sur délai AMM-TR (risque $\alpha=10\%$ ) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	120
Tableau 20: Délais observés et théoriques des étapes d'Accès au Marché pour les médicaments de la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	123
Tableau 21: Les deux types d'ATU.....	127
Tableau 22: Rôles des différents acteurs dans le système ATU.....	128
Tableau 23: Identification de l'indication qui diffère entre le libellé de l'AMM et celui de l'ATU de cohorte pour Adempas®.....	132
Tableau 24: Analyse des niveaux d'ASMR selon le statut ATU.....	133
Tableau 25: Analyse des délais d'accès au marché observés en fonction du statut ATU.....	134
Tableau 26: Obligations spécifiques liées à une AMM conditionnelle (source EMA) .....	144
Tableau 27: analyse des délais d'accès au marché observés des AMM conditionnelles par rapport aux délais généraux.....	146
Tableau 28: Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription 2013 de médicaments en ville – hors génériques (nombre de jours) (source CEPS 2013).....	162
Tableau 29 : Contrats de performance établis en France depuis 2012.....	171
Tableau 30 : Niveaux de SMR et d'ASMR comparés tout avis de CT / EPI.....	178
Tableau 31: Comparaison des délais entre les demandes de première inscription (2013) et RisperdalConsta® ayant fait l'objet d'une demande d'EPI.....	179
Tableau 32: Comparaison des mécanismes de régulation de l'accès au marché (évaluation scientifique et négociation du prix) existants en France.....	184
Tableau 33 : Comparaison de Tyverb® vs. Herceptin® .....	190

Tableau 34 : Médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 .....	212
Tableau 35: Description des fréquences des variables observées pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015.....	213
Tableau 36 : Décisions du CHMP concernant les demandes d'évaluation accélérée par l'EMA.....	214
Tableau 37 : AMM conditionnelles en France depuis 2005.....	215

## Tables des figures

Figure 1 : Les étapes de Recherche, de Développement et l'Accès au Marché d'un médicament : un processus long de douze à treize ans (source Roche) .....	37
Figure 2: délais d'Accès au Marché imposés par la Commission Européenne via la Directive Transparence .....	40
Figure 3 : MAPPs : Scénario de l'extension d'indication (source EMA) .....	49
Figure 4 : MAPPs: Scénario de la réduction de l'incertitude planifiée prospectivement (source EMA) .....	50
Figure 5: Initiatives européennes en vue d'une harmonisation de l'évaluation des technologies de santé .....	54
Figure 6: Le système prix et remboursement allemand (process AMNOG).....	58
Figure 7: Le système de prix et remboursement au Royaume-Uni.....	65
Figure 8: Le système de remboursement et prix en Italie.....	72
Figure 9: Le système de remboursement et prix en Espagne.....	79
Figure 10: Critères d'inscription sur la liste en sus issus de la recommandation du Conseil de l'Hospitalisation (source Roche) .....	88

Figure 11 : Les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale.....	89
Figure 12 : Les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.....	90
Figure 13: Les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste en sus.....	90
Figure 14: Délais d'Accès au Marché en France (source projet de rapport Polton)..	91
Figure 15 : Proportion des médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 par aire thérapeutique .....	99
Figure 16 : Part des ASMR des médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 .....	99
Figure 17: Délais théoriques des procédures d'Accès au Marché pour les médicaments inscrits sur la liste en sus.....	102
Figure 18: Financement des ATU en France (source Roche).....	131
Figure 19 : Article 67 de la LFSS 2015 prévoyant un délai maximum de 180 jours pour la publication de l'inscription sur la liste en sus et le Tarif de Responsabilité.....	158
Figure 20 : Taxonomie des contrats de partage de risque fondés sur les résultats selon l'ISPOR– 2013.....	168
Figure 21 : Taxonomie des contrats de partage de risque fondés sur les résultats selon Francis Mégerlin.....	169
Figure 22 : Applicabilité des MEA selon la perspective de l'EFPIA.....	183
Figure 23 : Mécanisme du partage de risque en Italie (source Roche).....	197
Figure 24: Mesures générales sur l'Economie du Médicament visant à lever les contraintes budgétaires .....	206

## **Table des graphiques**

Graphique 1 : Délais d'accès au marché en fonction des ASMR sur la liste en sus (jours) .....	106
Graphique 2: Evolution du nombre des demandes d'EPI depuis 2009 (source HAS) .....	177

## Abréviations et acronymes

ACD	<i>Appraisal Consultation Document</i>
ADCC	Cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante
AEMPS	<i>Agencia Española de Medicamentos y Products Sanitarios</i>
AETS	<i>Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i>
AETSA	<i>Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud</i>
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMNOG	<i>Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz</i>
ANSM	Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament
ASIP	Agence des Systèmes d'Information Partagés de Santé
ASL	<i>Aziende Sanitarie Locali</i>
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AUnETS	<i>Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias</i>
AVALIA-T	<i>Consellaria de Sanidade de Galicia</i>
CAHT	Chiffre d'Affaires Hors Taxes
CCG	<i>Clinical Commissioning Groups</i>
CDF	<i>Cancer Drug Fund</i>
CED	<i>Coverage with Evidence Development</i>
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CH	Conseil de l'Hospitalisation
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CIPM	<i>Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos</i>
CIR	Crédit Impôt Recherche
CISH	<i>Chromogenic In Situ Hybridisation</i>
CISNS	<i>Consejo Interterritorial del Servicio Nacional de Salud de España</i>
CNAMTS	Caisse nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP	Code de la Santé Publique
CSR	<i>Clinical Study Reports</i>
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
CTS	<i>Commissione Tecnico Scientifica</i>
CVZ	<i>College van Zorgverzekeringen</i>
DGFPS	<i>Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarias</i>
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
EFPIA	<i>European Federation of Pharmaceutical Industries Associations</i>
EMA	<i>European Medicines Agency / Agence Européenne du Médicament</i>
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
EUnetHTA	<i>European network for Health Technology Assessment</i>
FAD	<i>Final Approval Document</i>
FISH	<i>Fluorescence In Situ Hybridisation</i>
G-BA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GIST	Tumeurs stromales gastro-intestinales
GKV-SV	<i>Gesetzliche Krankenversicherung - Spitzenverband</i>
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
GYEMSZI	<i>National Institute for Quality and Organizational Development in Healthcare and Medicines</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HIQA	<i>Health Information and Quality Authority</i>
HVB	<i>Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IC <sub>95%</sub>	Intervalle de Confiance à 95%
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Research</i>
IFL	Protocole Irinotécan + 5-Fluorouracile + Leucovorine

IHC	Immunohistochimie
IMI	<i>Innovative Medicines Initiative</i>
InCa	Institut National du Cancer
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
INGESA	<i>Instituto Nacional de Gestion Sanitaria</i>
ISCIII	<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
ISP	Intérêt de Santé Publique
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
JORF	Journal Officiel de la République Française
KCE	<i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i>
LEA	<i>Livelli Essenziali di Assistenza</i>
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MAPPs	<i>Medicines Adaptive Pathways to Patients</i>
MEAs	<i>Managed Entry Agreements</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory</i>
MIGAC	Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation
MRCC	Cancers du rein avancés et/ou métastatiques
MTA	<i>Multiple Technology Appraisal</i>
NGS	<i>Next Generation Sequency</i>
NHS	<i>National Health System</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ONDAM	Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie
OsMed	<i>Osservatorio sull'impiego dei medicinali</i>
OTC	<i>Over The Counter</i>
PAS	<i>Patient Access Scheme</i>
PBRSA	<i>Performance Based Risk Sharing Agreements</i>
PFN	<i>Prontuario Farmaceutico Nazionale</i>
PPRS	<i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme</i>
PRM	<i>Personnalized Reimbursement Models</i>
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT	Protocole d'Utilisation Temporaire

R&D	Recherche et Développement
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
RER-ASSR	<i>Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale</i>
SAWP	<i>Scientific Advice Working Party</i>
SEED	<i>Shaping European Early Dialogues</i>
SMR	Service du Médical Rendu
SNS	<i>Sistema Nacional de Salud</i>
SSN	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
STA	<i>Single Technology Appraisal</i>
STAMP	<i>Safe and Timely Access to Medicines for Patients</i>
T2A	Tarifcation à l'Activité
TR	Tarif de Responsabilité
TTC	Toutes Taxes Comprises
UCD	Unité Commune de Dispensation
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie





## Introduction

L'Industrie Pharmaceutique est un modèle d'Innovation permanente ; les savoirs et les progrès dans ce domaine ont une obsolescence rapide. En parallèle, le coût de l'Innovation pharmaceutique est croissant (coûts de Recherche et Développement R&D en augmentation de 200 millions d'euros en 1987 à 800 millions d'euros en 2000<sup>1</sup> [1]). Ceci est dû à un prix croissant de la Recherche et à des techniques de production de plus en plus sophistiquées, à des essais cliniques plus coûteux de par une méthodologie plus robuste et plus complexe, mais également à un taux d'attrition qui augmente. En effet, le Développement de certaines molécules est abandonné plus précocement que dans le passé, dû à l'incertitude sur le marché potentiel et sur l'obtention d'un prix permettant d'amortir les coûts de Recherche et de Développement. Ainsi, parmi les molécules identifiées par la recherche académique, seulement une sur mille voire sur dix mille, deviendra un médicament qui passera en phase clinique, et seulement un sur dix de ces candidats médicaments deviendra un médicament commercialisé. Les revenus tirés de ce médicament financent donc aussi les recherches qui n'ont pas débouché [2].

L'Innovation peut être de deux natures : l'Innovation de rupture et l'Innovation incrémentale. L'Innovation de rupture est facile à reconnaître, objective et qualitative. C'est un produit ou un procédé nouveau qui modifie les pratiques, a un impact social et économique, et change les paradigmes. Appliqué à la Santé, c'est une technologie qui modifie de façon significative le pronostic d'une maladie, l'organisation des soins ou la qualité de vie des patients.

L'Innovation incrémentale est quant à elle difficile à apprécier, subjective et quantitative. La plupart des innovations en santé sont incrémentales mais ne sont pas forcément mineures. Elles permettent d'améliorer une innovation de rupture, ce qui peut enlever un frein à leur diffusion, et font se maintenir les efforts de recherche et développement des laboratoires par un effet concurrence. La valeur de ces Innovations incrémentales n'est donc pas négligeable.

Depuis 2012, on observe une recrudescence de l'Innovation. En effet, selon l'*IMS institute*, les « *pipelines* » sont pleins (plus de 32 000 molécules en Recherche et

---

<sup>1</sup> Etude menée sur dix industries pharmaceutiques multinationales

Développement) [<sup>3</sup>], notamment dans le domaine de l'oncologie. Selon la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), ceci laisse présager des progrès importants dans le traitement de maladies graves ou orphelines : « *ces perspectives étant évidemment très positives pour les patients et notre système de santé* » [<sup>4</sup>]. On pense par exemple à, Kadcylla® dans le cancer du sein métastatique, Keytruda® et Opdivo® dans le mélanome, aux chimiothérapies orales, ou à Sovaldi® dans l'hépatite C qui offrent un allongement de la survie des patients, une amélioration de leur qualité de vie, voire une guérison de leur maladie.

L'industrie pharmaceutique, ainsi que les payeurs, font alors face à un important défi : permettre aux patients d'accéder à ces innovations, ce qui sous-entend de pouvoir les soutenir financièrement, dans un contexte où les comptes de l'Assurance Maladie sont en déficit depuis plusieurs années (7,2 milliards d'euros de déficit prévus en 2015 [<sup>5</sup>]). Ces considérations peuvent impacter le délai de mise à disposition du médicament pour les patients. Par ailleurs, on observe que les délais d'accès au marché, en France et dans certains autres pays européens, ne respectent pas les délais réglementaires imposés par l'Europe.

Il existe alors une double problématique en France et en Europe, à l'heure de l'harmonisation européenne : permettre l'Accès aux patients de l'Innovation et également permettre un accès plus précoce.

Ainsi, dans une première partie, il s'est avéré nécessaire de faire un état des lieux de l'accès au marché en Europe et des initiatives européennes permettant l'accélération de l'accès. Ensuite, l'objectif de la deuxième partie sera d'étudier les délais d'Accès au Marché en France, afin d'identifier s'ils sont effectivement trop longs par rapport au délai imposé par l'Europe, ainsi que leurs déterminants. La troisième partie recensera les mécanismes existants en vue d'accélérer l'Accès au Marché, et au vu des résultats de la deuxième partie, les limites de ces mécanismes. Enfin, la quatrième partie sera une discussion aspirant à déceler les perspectives envisagées pour accélérer l'accès à l'Innovation en France.

# **Partie I. Etat des lieux de l'Accès au Marché en Europe**

L'économie européenne connaît actuellement une croissance extrêmement faible : la croissance du produit intérieur brut de l'Union Européenne (UE), prévue pour 2015, est de 1,8% [6]. Or, les dépenses de santé progressent : +2,6% en 2013 selon la Direction de la Recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), malgré un ralentissement de la croissance de ces dépenses depuis 2005 [7].

Ainsi, la part des dépenses de Santé augmente plus vite que la croissance naturelle : il existe donc un frein sur ces dépenses en Europe, ce qui engendre une pression sur les payeurs et les décideurs afin de rationaliser les dépenses de Santé. Cette rationalisation se traduit par une exigence de plus en plus marquée sur le niveau de preuve des médicaments, tant sur le plan de leur rapport bénéfice/risque que de la justification de leur coût pour la Société. Les payeurs et les décideurs veulent pouvoir maîtriser l'incertitude liée à ces deux critères, ou du moins minimiser l'éventuel impact d'un échec du médicament, en accordant un prix bas, ne reflétant alors pas la valeur du médicament. Ainsi, les processus d'Accès au Marché peuvent être allongés, du fait de la nécessité de fournir des données plus robustes de la part des industriels, ou de la mise en place d'études supplémentaires, ou d'un délai de négociation du prix plus important.

On observe donc un allongement des délais d'Accès au Marché à travers l'Europe. Ainsi, de nombreuses initiatives sont mises en place en vue de réduire ces délais dans le cadre d'une harmonisation européenne.

## **I.1 Enjeux similaires de l'Accès au Marché en Europe**

Un accès plus précoce aux innovations est un enjeu commun aux différentes parties prenantes du système de santé, et également aux pays européens.

### **I.1.1 Pour les patients**

Partout en Europe, les patients attendent des traitements qui puissent guérir leur maladie, ou du moins permettre d'allonger leur survie tout en améliorant leur qualité de vie. Ils souhaitent naturellement avoir accès à ces traitements le plus précocement possible.

L'*European Federation of Pharmaceutical Industries Associations* (EFPIA) a ainsi mis en place un indicateur, le *Patients' WAIT indicator*, montrant le taux de disponibilité des médicaments pour les patients à travers l'Europe et le délai moyen entre l'AMM et l'accès au patient (fin du processus d'accès au marché). Les médicaments concernés contiennent un principe actif non approuvé auparavant. Une base de données recense, pour chaque médicament, les dates de chaque étape d'accès au marché, en prenant comme source le site de l'*European Medicine Agency* (EMA) et des différentes instances de régulation par pays. Ainsi, ils ont mis en évidence que la disponibilité des traitements pour les patients dépendaient des systèmes très disparates de remboursement et de prix entre les pays [8].

En outre, de plus en plus, les patients ont un rôle prépondérant dans la Santé. Par exemple, en Italie, sur les vingt dernières années, plusieurs outils ont été introduits pour favoriser la participation des patients à tous les niveaux de la régulation (même si des inégalités entre les régions existent). En France, les associations de patients seront désormais consultées par la Commission de la Transparence, et l'article 43 quinquies du projet de loi de Santé prévoit un accord-cadre entre ces associations et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) pour favoriser la concertation et les échanges concernant la fixation des prix et tarifs des produits de santé remboursables.

### **I.1.2 Pour les payeurs**

Les comptes de l'Assurance Maladie sont toujours déficitaires, malgré une diminution de ce déficit (-11,6 milliards d'euros en 2010 contre -7,2 milliards d'euros prévus en 2015 [5]).

Ainsi, pour les payeurs (en France, l'Assurance Maladie) et les régulateurs (en France, le CEPS), l'enjeu est de mettre à disposition des innovations permettant l'amélioration de la Santé de la population, tout en rationalisant la dépense publique. Rationaliser la dépense publique signifie de permettre une allocation optimale des ressources, qui sont rares. Le payeur et le régulateur tendraient donc à proposer un prix inférieur à celui déclaré par l'industriel, déclenchant un processus de négociation, qui peut être à l'origine d'un allongement du processus de fixation du prix.

Néanmoins, de nombreuses initiatives témoignent d'une volonté de l'Assurance Maladie et du CEPS de réduire les délais de disponibilité des innovations pour les patients.

En premier lieu, dans l'accord cadre du 5 décembre 2012 entre le CEPS et Les Entreprises du Médicament LEEM [9], il est inscrit : « *il y a lieu de rechercher la juste place du médicament dans la prévention et les soins et que ceci suppose à la fois un accès rapide des malades aux médicaments innovants* ». D'ailleurs, les mesures en faveur de l'Innovation au sein de l'accord-cadre témoignent de l'importance de ces médicaments. Par exemple, les médicaments ayant une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) I et II sont exempts des remises par agrégats pharmaco-thérapeutiques (exonération totale) pendant respectivement trente-six et vingt-quatre mois. Ceux ayant une ASMR III bénéficient d'une exonération de ces remises à hauteur de 50% sur 24 mois.

Par ailleurs, dans son rapport Charges et Produits 2016, la CNAMTS souligne qu'« *il y a un enjeu majeur, si l'on veut que ces traitements continuent à être accessibles de manière rapide et équitable pour les patients qui peuvent en bénéficier, à anticiper ces innovations et leur impact financier potentiel, à réfléchir à des mécanismes de régulation adaptés, mais aussi à respecter les règles et recommandations d'usage édictées par les agences de santé* » [4].

Enfin, de nouveaux outils de négociation ont vu le jour ou sont en discussion, permettant d'assurer aux payeurs et régulateurs une allocation optimale des ressources, et permettant la juste rétribution de l'industriel (contrats de performance, remboursement personnalisé...).

### **I.1.3 Professionnels de Santé**

Pour les professionnels de santé, un accès plus rapide aux traitements innovants leur permet de pouvoir disposer d'un arsenal thérapeutique plus large pour l'allongement de la survie voire la guérison de leurs patients.

### **I.1.4 Pour les acteurs de Santé Publique**

L'amélioration de la santé de la population est un enjeu de Santé Publique majeur. Ainsi, on retrouve l'engagement du Gouvernement français dans cet objectif, à travers différents plans, de mesures et de prises de position officielles.

Premièrement, dans le Plan Cancer 2014 – 2019 [<sup>10</sup>], différents objectifs s'inscrivent dans cette volonté d'accélérer l'accès à l'Innovation :

- Objectif 2 (Garantir la qualité et la sécurité des prises en charges) : réduire les délais entraînant des pertes de chance ;
- Objectif 5 : accélérer l'émergence de l'Innovation au bénéfice des patients, notamment :
  - faire évoluer les dispositifs d'évaluation et de valorisation des médicaments anticancéreux,
  - lutter contre les inégalités d'accès aux médicaments et les pertes de chance,
  - clarifier le processus de repérage et d'évaluation des innovations technologiques et des évolutions organisationnelles qu'elles engendrent,
  - accélérer le processus de tarification des traitements innovants pour un accès plus rapide.

Les Ministres de l'Economie et des Finances, des Affaires sociales et de la Santé, du Redressement productif se sont engagés dans cet objectif, *via* une lettre d'orientation au Président du CEPS du 2 avril 2013 [<sup>11</sup>] : « *L'arrivée sur le marché de nouveaux types de médicaments (médicaments de thérapie innovante) doit être anticipée et encouragée. (...) Le Comité exercera également, avec le soutien des services du ministère du redressement productif, une veille sur les grandes évolutions économiques du secteur des produits de santé, quel que soit leur statut au regard du remboursement par l'assurance maladie. »*

Ainsi, le CEPS a mis en place, début 2015, un « Comité de prospective des innovations médicamenteuses » (CPIM) afin d'anticiper l'arrivée des innovations thérapeutiques.

*« Les innovations dans le domaine des produits de santé sont non seulement génératrices de progrès médical mais sont aussi sources d'évolution de l'organisation des soins. Le comité s'efforcera de soutenir ces évolutions dans un souci d'efficience (...). Le CEPS veillera à une juste rémunération du progrès thérapeutique induit par des produits reconnus comme innovants. Elle doit permettre*

que les malades accèdent effectivement aux médicaments ou dispositifs ayant fait la preuve d'une amélioration du service médical rendu. »

Enfin, l'Etat s'est engagé, lors de la signature du contrat de filière le 5 juillet 2013 avec la filière Industries et technologies de santé, à « améliorer la prévisibilité et la rapidité des procédures publiques d'évaluation des produits de santé » [12].

### I.1.5 Pour les industries pharmaceutiques

Faire bénéficier le plus précocement possible d'un traitement innovant pouvant guérir les patients est l'objectif de toute industrie pharmaceutique.

Alors, garantir un accès précoce, et même un respect des délais réglementaires d'accès au marché, empêche la réduction de la période de protection brevetaire. En effet, le brevet confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire, d'une durée limitée de vingt ans. Si, dans la plupart des autres secteurs industriels, l'invention brevetée sera disponible sur le marché deux ou trois ans après le dépôt de brevet, ce n'est pas le cas pour le médicament. Lorsqu'un brevet est déposé pour un médicament, ce n'est que le début de la phase de recherche clinique et de développement, qui dure environ dix ans. Viennent ensuite les procédures administratives, telles que l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), l'accès au remboursement et la fixation du prix (cf. figure 1). Ainsi, le médicament, lorsqu'il accède au marché, est protégé par un brevet pendant seulement sept à huit ans.

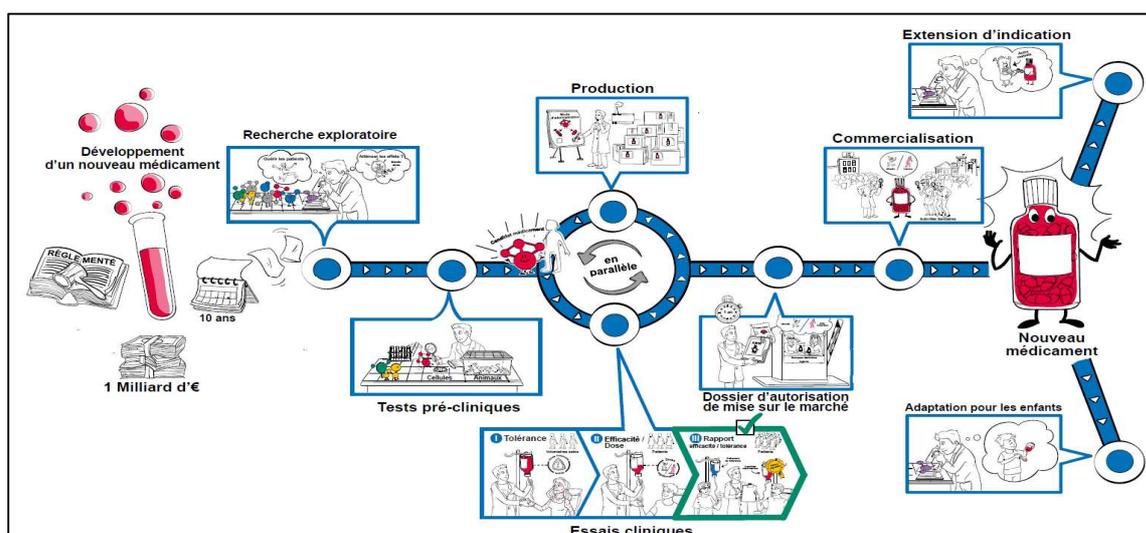


Figure 1 : Les étapes de Recherche, de Développement et l'Accès au Marché d'un médicament : un processus long de douze à treize ans (source : Roche) [13]

Afin de compenser la durée exceptionnellement longue de sa recherche, le médicament bénéficie d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP), dispositif européen, qui prolonge la durée du brevet, au maximum pour cinq ans supplémentaires [14]. Ainsi, en pratique, le médicament est en moyenne protégé commercialement pendant douze à treize ans. C'est pendant ce temps limité que sera rentabilisé l'investissement en recherche et développement, et également en post-marketing (pharmacovigilance, market access, marketing...). Un accès plus précoce du médicament au marché signifie donc une période de rentabilité plus longue, garantissant un juste retour sur investissement. Ceci est une source incontournable de motivation pour les industriels afin de pérenniser l'investissement dans la recherche d'innovations.

L'investissement de l'industrie pharmaceutique dans la Recherche et le Développement est d'ailleurs fondamental pour l'économie du pays. En effet, l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM souligne « *l'intérêt qui s'attache au maintien et au développement d'une industrie pharmaceutique puissante et compétitive* ».

Enfin, les pays européens sont liés par le *reference pricing*: les prix des médicaments sont fixés selon le prix du médicament dans les autres pays européens. Ainsi, les décisions de chaque pays ont un impact sur le prix des autres pays. Il est donc primordial d'anticiper et de maîtriser les processus d'accès au marché des différents pays européens.

### **I.1.6 Conclusion**

Pour l'ensemble des parties prenantes du système de santé, l'accélération de l'accès au marché de l'Innovation est un enjeu primordial. Le cas de la France a été particulièrement illustré, mais c'est un enjeu universel, central et prioritaire à travers l'Europe.

## **I.2 Initiatives pour une harmonisation européenne en vue d'accélérer l'accès à l'Innovation**

Les médicaments considérés comme innovants obtiennent leur AMM selon une procédure centralisée, par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). L'évaluation

scientifique du médicament en vue de l'obtention de son AMM est donc de fait harmonisée entre les pays.

Cependant, l'Accès au Marché du médicament est conditionné par les procédures de remboursement et de prix, nécessitant des évaluations scientifique et médico-économique qui sont sous la responsabilité de chaque Etat membre. En Europe, il existe ainsi deux niveaux d'évaluation du médicament : évaluation européenne pour l'obtention de l'AMM et évaluation nationale pour l'accès au remboursement et la détermination du prix. Dans ce contexte, de nombreuses initiatives ont été lancées afin d'accroître l'harmonisation entre les pays européens, quant aux évaluations post-EMA, mais également quant à la coopération entre l'EMA et les organismes d'évaluation des technologies de santé nationales.

### **I.2.1 Cadre réglementaire**

La politique européenne en matière de santé est inscrite à l'article 168 du *Traité sur le Fonctionnement de l'Union Européenne* [15]. L'UE « *complète les politiques nationales [...] dans le respect des responsabilités des Etats membres en ce qui concerne la définition de leur politique de santé, ainsi que l'organisation et la fourniture de services de santé et de soins médicaux* ». En outre, « *l'Union encourage la coopération entre les États membres* » qui sont incités à coordonner leurs politiques et programmes dans le domaine de la santé, en liaison avec la Commission Européenne. Ainsi, la politique en matière de santé reste la responsabilité de l'Etat membre, mais doit s'inscrire dans un souci de coordination avec les autres Etats membres.

Le cadre légal visant à promouvoir la coopération entre les systèmes de santé est issu de la *Directive 2011/24 sur les droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers* de mars 2011 [16]. Notamment, l'article 15 concerne l'évaluation des technologies de santé : « *l'Union supporte et facilite la coopération et l'échange d'informations scientifiques entre les Etats membres, dans le cadre d'un réseau volontaire regroupant les autorités ou les organismes en charge de l'évaluation des technologies de santé, désignés par les Etats membres* ». Il énonce également les objectifs du réseau d'évaluation des technologies de santé : « *faciliter la coordination entre les autorités ou organismes nationaux, encourager les Etats membres à fournir des informations objectives, fiables, transparentes, comparables et dans un délai*

convenable, sur l'efficacité relative de même que sur l'efficacité à court et long terme en vraie vie des technologies de santé, permettre l'échange de ces informations, éviter la duplication des évaluations ». L'UE coordonne ce réseau et incite donc à la coopération en matière d'évaluation des technologies de Santé.

Enfin, la *Directive 89/105/CEE* ou *Directive Transparence* [17] harmonise les délais réglementaires d'accès au marché en Europe. L'article 2 précise que la décision relative au prix d'un médicament doit être adoptée dans un délai de quatre-vingt-dix jours suivant la réception de la demande du laboratoire. L'article 6, quant à lui, concerne la décision relative à une demande d'inscription sur la liste des médicaments couverts par le système d'assurance-maladie, qui doit être adoptée dans un délai de quatre-vingt-dix jours à compter de la réception de la demande du laboratoire. Ainsi, les procédures d'inscription sur la liste des médicaments pris en charge par le système d'assurance-maladie, et de fixation ou de négociation du prix, ne doivent pas excéder cent quatre-vingt jours dans un Etat membre (cf. figure 2).

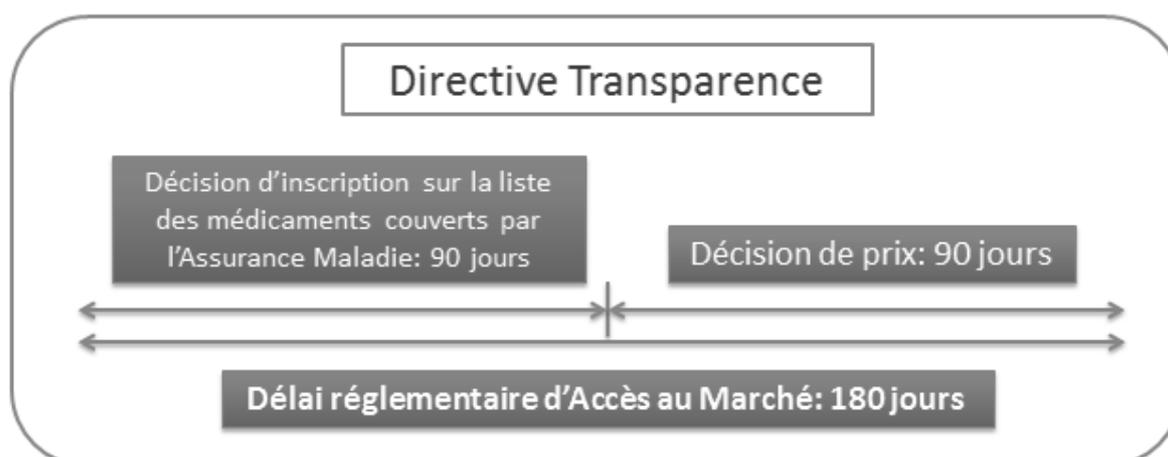


Figure 2: délais d'Accès au Marché imposés par la Commission Européenne via la Directive Transparence

Ainsi, le cadre réglementaire européen incite les Etats membres à conserver leur autonomie quant à la définition de leurs politiques de santé, mais aussi à coordonner leur organisation en matière d'évaluation des technologies de santé, notamment en encadrant les délais d'accès au marché.

### **1.2.2 Innovative Medicines Initiative IMI [18]**

L'*Innovative Medicines Initiative* (IMI) est une initiative commune entre l'Union européenne, représentée par la Commission Européenne, et l'Industrie pharmaceutique, représentée par l'EFPIA. Elle vise à stimuler l'Innovation

pharmaceutique en permettant la collaboration public-privé sur des projets de recherche et l'élaboration de réseaux d'industriels et d'experts académiques. L'IMI souhaite ainsi faciliter la collaboration entre les universités, les industries pharmaceutiques, les petites et moyennes entreprises, les organisations de patients et les régulateurs, au niveau européen.

L'IMI a été lancée en 2008 et a actuellement plus de cinquante projets, sur des domaines spécifiques (neurologie, diabète, oncologie...) et des enjeux plus larges (création d'une plateforme européenne pour la recherche de nouvelles molécules, par exemple). Elle est financée pour moitié par le Seventh Framework Programme for Research (FP7) et pour moitié par l'EFPIA.

L'IMI est rentrée depuis 2014 dans l'ère de l'IMI 2, jusqu'en 2024, afin de promouvoir la médecine personnalisée, de dynamiser la recherche et le développement dans les domaines où le besoin médical n'est pas couvert, d'adapter le contexte réglementaire et de renforcer la collaboration entre l'industrie pharmaceutique, et les régulateurs et payeurs, dans le but de faciliter et d'accélérer l'accès de l'innovation aux patients.

### ***1.2.3 Safe and Timely Access to Medicines for Patients*** **STAMP [19]**

Le *Safe and Timely Access to Medicines for Patients* (STAMP) est un groupe d'experts temporaire de la Commission Européenne. Il est chargé de fournir des conseils et une expertise aux services de la Commission, concernant l'intégration de la législation pharmaceutique européenne et la mise en place de projets et de politiques pour améliorer l'accès, en termes de sécurité et de délais, et la disponibilité des médicaments pour les patients. Il est composé des Etats membres et de l'aire économique de l'UE et de l'EMA, ainsi que de représentants nommés par les Etats membres ou par la Commission pour leur expertise sur les sujets abordés. La première réunion a eu lieu en janvier 2015.

Un des projets phares coordonnés par le STAMP est celui des MAPPs, exposé plus loin (*cf.* chapitre 1.2.6.2).

#### **I.2.4 *EUropean network for Health Technology Assessment* EUnetHTA [20]**

L'*EUropean network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) est un réseau européen d'organismes d'évaluation des technologies de santé. Il a été créé en 2006 afin d'établir un réseau efficace et durable pour l'HTA en Europe, s'inscrivant dans l'article 15 de la *Directive 2011/24 sur les droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers*.

L'objectif de l'EUnetHTA est de supporter la collaboration entre les organismes d'HTA en Europe, qui puisse apporter une valeur ajoutée au niveau européen, national et même régional. Cet objectif peut être atteint en facilitant une exploitation efficace des ressources existantes pour l'HTA, en créant un système durable de partage de connaissances, et en promouvant des bonnes pratiques en matière d'HTA.

L'EUnetHTA comprend soixante-huit organisations (dont trente-huit partenaires associés et trente collaborateurs) de vingt-huit membres de l'Union Européenne, ainsi que de la Norvège et de la Suisse.

L'EUnetHTA produit des recommandations méthodologiques et des outils visant à faciliter la coordination entre les Etats membres. Ainsi, une base de données permet l'échange d'informations entre les organismes d'HTA sur les projets en cours ou à venir pour chaque agence (*POP Database*) ; une autre recense des informations plus générales (*EVIDENT Database*). L'HTA Core Model est le cadre méthodologique définissant les éléments à évaluer, la méthodologie à adopter pour leur évaluation et facilitant la standardisation des rapports d'évaluation. Enfin, l'EUnetHTA produit des rapports communs sur l'évaluation de technologies de santé (Joint assessments).

L'EUnetHTA travaille en collaboration avec l'EMA mais revendique son indépendance scientifique, notamment vis-à-vis des considérations politiques.

#### **I.2.5 HTA Network [21]**

L'HTA Network constitue l'instance de gouvernance des collaborations futures dans le domaine de l'HTA. Il dépend de la Commission Européenne (contrairement à l'EUnetHTA), et a été mis en place suite à la Directive 2011/24/EU. Il est composé

des vingt-huit Etats membres, ainsi que de la Norvège et de l'Islande. Il associe également, en tant qu'observateurs, l'industrie pharmaceutique, les payeurs, les professionnels de santé et les patients.

L'objectif global de l'HTA Network, similaire à celui de l'EUnetHTA, est d'encourager la coopération entre les organismes d'HTA, de faciliter et d'améliorer le partage de l'information, de standardiser la qualité de l'information ainsi que d'éviter la redondance des évaluations.

L'EUnetHTA assure la fonction de coopération scientifique et technique de l'HTA Network jusqu'à fin 2015. Ainsi, s'appuyant sur les outils produits par l'EUnetHTA, l'HTA Network a déjà élaboré un document donnant ses orientations stratégiques, concernant le cadre et l'ambition de la coopération européenne en matière d'HTA, ainsi qu'un document de réflexion sur l'exploitation des évaluations communes au niveau national. D'ici fin 2015, un document de réflexion concernant l'interaction entre les enjeux de l'EMA et ceux des organismes d'HTA sera disponible.

Le programme de travail 2015-2020 est en cours d'élaboration.

### **I.2.6 Les projets de rencontres ou dialogues précoces en Europe**

Une concertation européenne s'est mise en place progressivement pour organiser des rencontres précoces entre les laboratoires et les organismes régulateurs.

Les Conseils scientifiques de l'EMA sont déjà développés dans le cadre du *Scientific Advice Working Party* (SAWP) qui est en place depuis 2001. Ainsi, c'est le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) donne un conseil scientifique sur recommandation du SAWP. Les organismes d'HTA sont également impliqués. Cependant, les exigences de l'EMA sont différentes de celles des organismes d'HTA, leur scope d'évaluation n'étant pas le même. Ces conseils scientifiques permettent toutefois aux deux parties régulatrices de comprendre leur rôle respectif.

Actuellement, deux nouveaux projets de dialogues précoces sont en cours au niveau européen.

### *1.2.6.1 Shaping European Early Dialogues SEED [22]*

#### *1.2.6.1.1 Principe*

Le projet de Shaping European Early Dialogues (SEED) est un projet international, mis en place par l'EUnetHTA et financé par la Commission Européenne pour une durée de vingt-deux mois (octobre 2013 – août 2015), dans le cadre du Programme de Santé 2008-2013. L'objectif du projet SEED est de conduire des pilotes sur les dialogues précoces entre les organismes d'HTA et les laboratoires dont un produit de santé est en cours de développement. Les dialogues précoces permettent aux laboratoires de rencontrer des organismes européens d'HTA afin de leur présenter le plan de développement de leur produit et d'en discuter. Le principe est de réduire le risque de production de données qui seraient inadéquates en vue de leur soumission pour la future demande de remboursement et de prix.

#### *1.2.6.1.2 Description*

Le projet SEED a été testé et amélioré par dix pilotes préparatoires de l'EUnetHTA en 2012 et 2013. Il est coordonné par la HAS, qui a remporté l'appel d'offres de la Commission Européenne. C'est un consortium de quatorze organismes d'HTA nationaux ou régionaux [23] :

- HAS : Haute Autorité de Santé (France)
- RER-ASSR : *Regione Emilia-Romagna, Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale* (Italie)
- AIFA: *Agenzia Italiana del Farmaco* (Italie)
- AVALIA-T : *Consellaria de Sanidade de Galicia* (Espagne)
- GBA : *Gemeinsamer Bundesausschuss* (Allemagne)
- GYEMSZI: *National Institute for Quality and Organizational Development in Healthcare and Medicines* (Hongrie)
- HVB : *Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger* (Autriche)
- ISCIII : *Instituto de Salud Carlos* (Espagne)
- AETSA : *Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud* (Espagne)
- CVZ : *College van Zorgverzekeringen* (Pays-Bas)

- IQWiG: *Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (Allemagne)
- NICE: *National Institute for Health and Care Excellence* (Royaume-Uni)
- KCE: *Belgian Health Care Knowledge Centre* (Belgique)
- HIQA: *Health Information and Quality Authority* (Irlande).

D'autres organismes d'HTA, des représentants de professionnels de santé, des organisations de patients, des payeurs ou d'autres parties prenantes peuvent également être impliqués dans ces dialogues précoces.

Ces dialogues précoces sont focalisés sur la stratégie de développement et ne sont pas une pré-évaluation de données. Ils peuvent être nécessaires durant la phase de développement clinique initiale : pour les médicaments, ils devraient être réalisés durant la phase II pour discuter du contenu de la phase III, c'est-à-dire les essais confirmatoires planifiés (plan expérimental, objectif, population ciblée, comparateurs, critères de jugement, durée de traitement ou de suivi) et le rationnel économique. Les conseils prodigués par les organismes de HTA sont de nature prospectifs (des conseils sur une étude clinique déjà mise en place sont interdits).

Ils sont restreints à une indication mais plusieurs lignes de traitement, dans cette indication, peuvent être discutées. Les questions doivent être relatives à l'évaluation économique en vue du remboursement et principalement porter sur l'efficacité relative, les aspects économiques ou d'autres domaines pertinents pour le remboursement. La compagnie peut choisir les domaines devant être discutés.

Les conseils ne sont pas « engageants », ni pour les organismes d'HTA ni pour le laboratoire, ils ne prédéterminent pas l'issue de l'évaluation effectuée ultérieurement par les agences d'HTA nationales. Des rencontres de suivi ne sont pas prévues.

En pratique, le laboratoire doit envoyer une lettre d'intention officielle au moins quatre mois avant la date prévue du début de la procédure. Cette lettre doit contenir :

- Le nom du laboratoire et de la personne à contacter
- Le nom de la technologie, sa description et le type de technologie et son mécanisme d'action
- L'indication visée et la ligne de traitement
- L'aire thérapeutique
- Le statut du développement
- Le rationnel de la demande de conseil
- Les questions principales devant être discutées pour les études à venir
- La fenêtre de temps proposée pour le début de la procédure et le rendez-vous face/face
- Pour les médicaments : l'option préférentielle pour le type de dialogue précoce : dialogue précoce multi-HTA (couvre les problématiques liées à l'évaluation économique) ou conseils multi-HTA de l'EMA (couvre les problématiques réglementaires et liées à l'évaluation économique).

Le laboratoire est ensuite informé de l'acceptation ou du refus de sa demande de dialogue précoce.

En cas de sélection du produit pour un dialogue précoce, le laboratoire doit envoyer une note d'information au moins trois mois avant le rendez-vous face à face au coordinateur, pour une pré-validation. Le laboratoire doit alors renvoyer, au moins deux mois et demi avant le rendez-vous, une note d'information mise à jour. Deux mois avant le rendez-vous, le coordinateur recense les points nécessitant d'être clarifiés selon les organismes d'HTA et envoie une liste de ces points au laboratoire, qui a quinze jours pour fournir les informations supplémentaires permettant de clarifier ces points. Les organismes d'HTA doivent formuler leurs réponses écrites aux questions du laboratoire, dix jours avant le rendez-vous. Le coordinateur rassemble ces réponses et fournit le document compilé aux organismes d'HTA, une semaine avant.

Le dialogue précoce est un rendez-vous sur une journée, dédiée à une seule procédure. Il est organisé par la HAS et se déroule dans ses locaux. Une discussion préliminaire a lieu entre les organismes d'HTA seulement (« *morning session* »). Le rendez-vous face à face entre les organismes d'HTA et le laboratoire se déroule

ensuite (trois heures), puis les conclusions sont effectuées par les organismes d'HTA seuls (« *afternoon session* »).

Le laboratoire doit fournir une maquette du procès-verbal détaillé du rendez-vous dix jours après. Celui-ci est révisé et corrigé par chaque organisme d'HTA. Le coordinateur vérifie l'ensemble du document et envoie une version finalisée au laboratoire.

#### 1.2.6.1.3 Résultats

Un total de dix dialogues précoces ont été conduits : sept sur des médicaments (quatre multi-HTA et trois dialogues parallèles EMA/HTA) et trois sur des dispositifs médicaux, tests de diagnostic ou actes.

Les laboratoires semblent être satisfaits de ce processus. Cependant, il semble difficile de trouver le moment approprié pour le dialogue précoce : il est considéré trop précoce quand il n'y a pas de données de phase II, mais lorsque ces données sont disponibles, tout va très vite ; quand le design de l'étude de phase III est élaboré, recevoir des conseils est encore utile, notamment sur l'analyse statistique ou le design des études de phase IIIb/IV.

La poursuite de cette activité est envisagée dans le cadre du réseau permanent HTA network.

### **1.2.6.2 Medicines Adaptive Pathways to Patients MAPPs [24], [25]**

#### 1.2.6.2.1 Principe

L'EMA a lancé le 19 mars 2014, un projet pilote d' « *adaptive licensing* », renommé « MAPPs » en 2015. Il est coordonné par le STAMP.

Cette approche adaptative permettrait de soutenir le développement du produit en guidant le laboratoire demandeur, grâce à un dialogue précoce « multi parties prenantes » (autorités réglementaires, associations de patients, organismes de HTA). Ce dialogue précoce explorerait les moyens permettant d'optimiser les voies de développement du médicament et potentiellement d'accélérer l'accès des patients aux médicaments. Cet accès plus rapide serait obtenu par un délai d'obtention de l'AMM et/ou de décisions de remboursement plus courts pour une

population cible de patients. Le médicament se verrait donc attribuer une AMM provisoire à la fin de la phase II.

#### *1.2.6.2.2 Description*

Le dialogue précoce serait un moyen de faire connaître davantage et d'optimiser l'exploitation des outils réglementaires déjà disponibles, et permettrait un recueil pertinent et adapté des données en vie réelle. Il prévoit la mise en place d'un « plan de développement élaboré prospectivement » sur l'ensemble du cycle de vie du médicament.

Les médicaments éligibles devraient remplir les critères suivants :

- Avoir un plan de développement itératif (extension graduelle de la population cible, en débutant avec la population ayant un besoin médical le plus important, ou réduction progressive de l'incertitude après l'autorisation initiale basée sur des critères de substitution) : il doit prévoir toutes les étapes de développement avant et après l'autorisation initiale
- Etre en capacité d'impliquer les organismes de HTA et les autres parties prenantes (associations de patients, sociétés savantes) en aval, grâce à des propositions visant à satisfaire leurs demandes
- Faire des propositions pour le monitoring, le recueil et l'utilisation des données en vie réelle, en post-autorisation, en tant que complément des données des études cliniques randomisées, afin de porter à la connaissance de l'autorité réglementaire et des parties prenantes les nouvelles données.

La composition des parties prenantes participant au dialogue précoce seraient dépendantes du pays dans lequel aura lieu l'évaluation scientifique et médico-économique du médicament. Concernant la France, le groupe de discussion comporterait, outre le laboratoire, des membres de l'EMA, de la Commission de la Transparence, de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP), du CEPS, de sociétés savantes telles que l'Institut National du Cancer (InCa), pour l'oncologie. La contribution des patients est également fondamentale, notamment pour l'élaboration des Patient Reported Outcomes<sup>2</sup>, du design des

---

<sup>2</sup> Méthode ou questionnaire utilisé dans une étude clinique, dont les réponses sont recueillies directement du patient.

études cliniques, pour la pertinence des objectifs cliniques dans une population donnée...

Le plan de développement élaboré prospectivement prévoit une autorisation initiale qui sera revue à l'occasion d'une seconde autorisation. Deux scénarios sont envisagés :

- Extension de l'indication (figure 3) : l'autorisation initiale est accordée dans un sous-groupe défini, ayant un besoin médical important, puis elle est étendue à une population plus large.

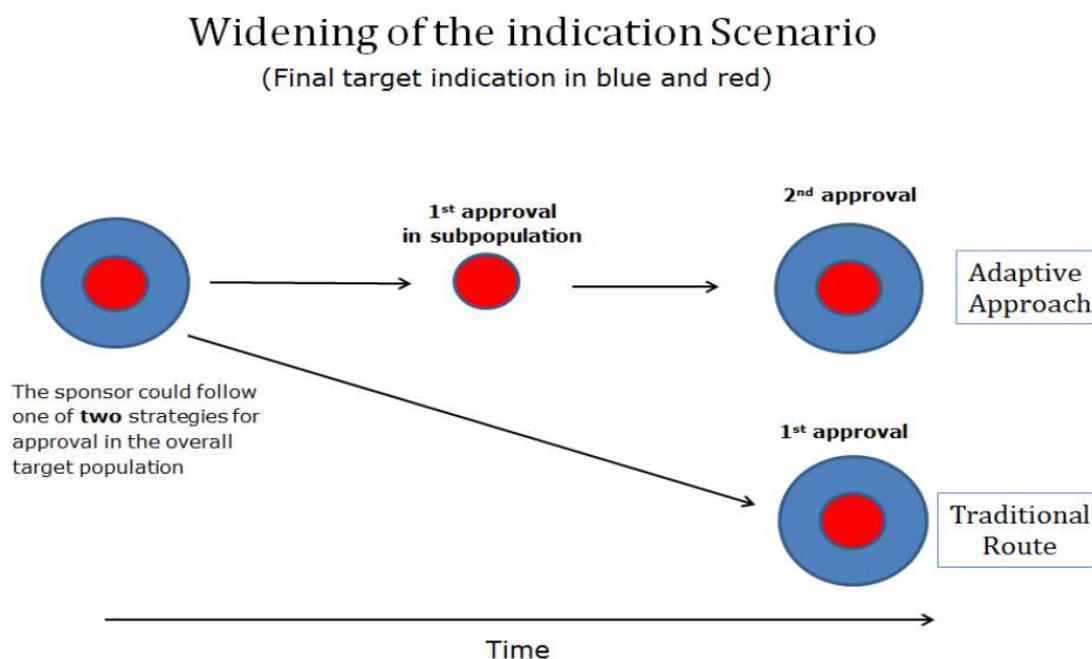
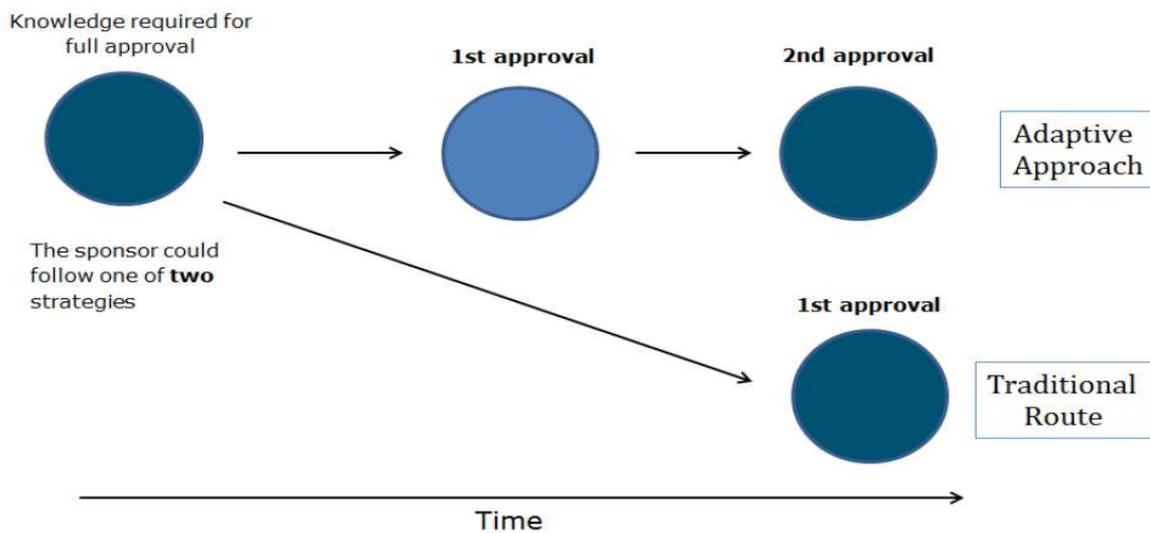


Figure 3 : MAPPs: Scénario de l'extension d'indication (source EMA)

- Réduction de l'incertitude planifiée prospectivement (figure 4) : une autorisation précoce, *a priori* conditionnelle, est planifiée prospectivement et une réduction de l'incertitude est prévue, grâce à une obligation de recueillir des données en vie réelle.

## Prospectively planned Reduction of uncertainty Scenario



*Figure 4 : MAPPs : Scénario de la réduction de l'incertitude planifiée prospectivement (source EMA)*

Ces deux scénarios devraient permettre un accès accéléré au médicament, d'une part grâce à une autorisation précoce et d'autre part, par un processus prix et remboursement rationalisé, (si les organismes de HTA ont donné des indications quant à leurs exigences en termes de génération d'évidence pendant la phase de développement).

Le type d'AMM (pleine et entière, conditionnelle ou sous circonstances exceptionnelles), incluant d'éventuelles restrictions ou conditions, sera déterminé au cas par cas, en fonction du niveau d'évidence obtenu.

Le dialogue précoce dans le cadre des MAPPs peut donc être vu comme un « brainstorming » préparatoire à l'évaluation scientifique par l'EMA et la Commission de la Transparence, et à l'évaluation médico-économique par la CEESP puis à la négociation de prix avec le CEPS.

### 1.2.6.2.3 Résultats

Le projet pilote a été lancé le 19 mars 2014 par l'EMA.

L'Agence avait reçu, début décembre 2014, trente-quatre dossiers de candidature. Six concernaient des médicaments de thérapie innovante, douze des médicaments

orphelins, onze venaient de petites et moyennes entreprises et quatorze concernaient des médicaments anticancéreux.

Dix candidats remplissaient les critères, et représentaient un large spectre d'aires thérapeutiques, avec soit de larges soit de petites populations : cinq étaient des médicaments orphelins, deux des médicaments de thérapie innovante, quatre étaient issues de petites et moyennes entreprises. Ils ont donc été retenus pour une discussion de stade I (téléconférence d'une heure).

Suite à ces discussions de stade I, 6 soumissions pertinentes ont été sélectionnées pour un rendez-vous de stade II. Celui-ci consiste en une ou plusieurs discussions, plus longues (deux à quatre heures) et plus approfondies, avec la participation de toutes les parties prenantes, permettant de fournir des éléments au laboratoire pour les prochaines étapes de développement du produit, en vue de l'évaluation scientifique et médico- économique du médicament. Le premier a eu lieu en décembre 2014.

L'impact et l'utilité des MAPPs seront évalués après qu'au moins six médicaments, ayant fait l'objet d'un dialogue précoce, auront reçu un avis définitif des instances nationales.

En parallèle, une téléconférence a eu lieu en décembre 2014 entre l'EMA et treize organismes d'HTA pour échanger sur les opportunités et les barrières liées à l'implémentation des MAPPs dans les différents organismes publics nationaux. Elle a également permis d'intégrer des améliorations dans la procédure.

L'EMA fournira les résultats au groupe STAMP.

#### *1.2.6.2.4 Conclusion*

Les MAPPs permettraient de réduire le délai d'accès au marché grâce à l'octroi d'une autorisation initiale restreinte, qui sera élargie grâce au recueil de données en vie réelle permettant de générer de l'évidence. Ce n'est pas en soi une procédure nouvelle : elle ne nécessite pas de modification législative et a pour objectif d'optimiser l'utilisation d'outils déjà disponibles. C'est un projet qui crée l'opportunité de discussions précoces avec les organismes régulateurs et d'HTA, mais aussi avec les associations de patients.

Les MAPPs sont d'ailleurs inscrits dans le Plan Cancer 2014-2015<sup>[10]</sup>, à l'objectif 5 : accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients ; action 5.7 : faire évoluer les dispositifs d'évaluation des médicaments anticancéreux (favoriser des AMM conditionnelles (« *adaptive licencing* ») pour gagner en réactivité).

De nombreux points restent à améliorer, tel que la mise en place de registres à large échelle pour le recueil de données en vie réelle.

Les craintes que l'on pourrait avoir concernent :

- l'utilisation d'un médicament ayant finalement un ratio bénéfice/risque défavorable
- le retrait d'un médicament prometteur, efficace chez certains patients, ce qui pourrait créer un mouvement de protestation de la part des patients (qui ont un fort pouvoir de pression sur les politiciens)
- la prescription hors AMM, étant restreinte à une petite population cible, et difficile à surveiller
- la période d'exclusivité des données (« *data exclusivity* ») dont profitent les industriels lors de l'octroi de la première autorisation. Ceci permet la protection des données issues des études pré-cliniques et cliniques, qui ne peuvent pas être référencées dans le dossier réglementaire d'un autre laboratoire. Cette période est de huit ans, auxquels s'ajoutent deux ans de période d'exclusivité du marché, pendant laquelle un laboratoire générique ne peut commercialiser un équivalent générique. Si l'autorisation initiale est plus précoce, la période d'exclusivité des données l'est aussi.

Les mécanismes de prix et remboursement au niveau national devraient également s'adapter à ce type de processus : augmenter le prix si l'évidence est démontrée, le baisser si la population cible s'élargit... Les contrats de partage de risques devraient être utiles voire nécessaires lors des processus de prix et remboursement. Une harmonisation des différents organismes européens devrait également faciliter le processus.

### ***1.2.6.3 Conclusion sur les projets de dialogues précoces***

Ces dialogues précoces peuvent donc permettre d'accélérer les processus d'évaluation en vue d'une :

- Meilleure connaissance et exploitation par les laboratoires des outils réglementaires à leur disposition
- Meilleure compréhension par les organismes régulateurs des problèmes rencontrés par les laboratoires lors de la mise en place d'essais cliniques ou d'évaluation médico-économiques
- Mise en cohérence des données fournies par l'industriel avec les exigences des régulateurs.

De plus, même si les laboratoires craignent que ce type de processus entraîne un surcoût et des contraintes supplémentaires dans le développement de leur molécule, une telle coopération pourrait accroître la crédibilité de l'industrie pharmaceutique, par la mise en place d'un développement transparent de thérapies « incertaines ».

### **1.2.7 Conclusion sur les initiatives pour une harmonisation européenne en vue d'accélérer l'Accès au Marché**

L'évaluation du médicament en Europe se fait à deux niveaux : l'évaluation scientifique en vue de l'octroi de l'AMM au niveau européen et l'accès au remboursement et la décision, de prix au niveau national. Ceci peut engendrer un manque de coordination qui, associé à la pression économique, peut jouer sur les délais d'Accès. Ainsi, de nombreuses initiatives ont été mises en place au niveau européen, dans le but d'accélérer l'Accès au Marché de l'Innovation pour le patient.

La figure 5 synthétise les initiatives ainsi que leur(s) objectif(s).



Figure 5: Initiatives européennes en vue d'une harmonisation de l'évaluation des technologies de santé

Cependant, les systèmes prix et remboursement sont encore très différents à travers l'Europe.

### **I.3 Des systèmes de prix et remboursement encore très différents en Europe**

Les systèmes de santé européens sont fondés sur deux modèles philosophiques [26] :

- Le système de santé bismarckien, du nom du chancelier allemand Bismarck, dans lequel l'assurance maladie est financée par les cotisations sociales des entreprises et des salariés (droit à l'assurance maladie lié au travail). C'est le cas de l'Allemagne, de la France, du Benelux, de l'Autriche
- Le système de santé bévéridgien, du nom de Lord Beveridge, dans lequel l'assurance maladie est universelle et financée par l'impôt (le bénéfice de la couverture du risque maladie est attaché à un critère de résidence sur le territoire national). C'est le cas du Royaume-Uni, de l'Italie, de l'Espagne, du Portugal, de la Grèce, de la Scandinavie (on parle de service national de santé).

Ces bases philosophiques expliquent en partie les différences fondamentales entre les différents systèmes de santé européens, qui se retrouvent dans les systèmes d'évaluation, d'accès au remboursement et de fixation du prix des médicaments.

### I.3.1 Allemagne [<sup>27</sup>, <sup>28</sup>, <sup>29</sup>]

Le système de santé allemand est un système d'assurance sociale bismarckien. Sa particularité est la coopération du Gouvernement fédéral, de l'Assurance Maladie et des Associations de médecins dans la supervision du système.

La refonte récente du système de santé a entraîné le passage d'un système de *free-pricing*, considéré trop onéreux, à un système de négociation du prix qui ressemble beaucoup au système français, même si le *free-pricing* est toujours appliqué la première année. En particulier, la loi relative à la restructuration du marché pharmaceutique (*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz* AMNOG) de 2011 a impacté le système de remboursement et prix allemand.

#### I.3.1.1 Les acteurs

Le « process AMNOG » implique le Gouvernement fédéral, un organisme scientifique indépendant et l'Assurance Maladie :

- Le Comité fédéral conjoint (*Gemeinsame Bundesausschuss* G-BA) est un collège autogéré associant les fédérations de médecins, de dentistes, d'hôpitaux et des caisses d'assurance maladie. Ce comité est chargé, d'une part, de produire des recommandations sur les produits et prestations pris en charge par l'assurance maladie et, d'autre part, de produire des recommandations pour la pratique clinique. Le G-BA joue un rôle important dans la définition du panier de médicaments remboursables, puisqu'il est chargé :
  - de définir les indications dans lesquelles les produits Over the Counter (OTC) sont exceptionnellement pris en charge
  - de recenser les produits dont l'efficacité n'est pas clairement prouvée et de désigner les spécialités devant figurer sur la liste négative (*Negativliste*)

- d'établir la liste des spécialités exclues de la prise en charge au titre des médicaments principalement destinés à améliorer la qualité de vie ;
- et enfin de former les groupes de produits soumis à la procédure du prix de référence (*Festbetrag*).
- L'institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG*) a été créé en 2004. C'est un organisme scientifique indépendant en charge de l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des services et produits de santé. Son comité de direction est composé du ministère fédéral de la Santé, de représentants des caisses, des hôpitaux, des médecins et, à titre consultatif, d'un représentant du G-BA.

Jusqu'en 2007, les avis émis par IQWiG dans le domaine du médicament étaient principalement basés sur l'efficacité des produits. La réforme de 2007 a redonné à IQWiG le rôle qui lui était initialement dévolu en introduisant l'évaluation coût-utilité dans ses missions.

Employant environ soixante personnes et travaillant avec un réseau d'une centaine d'experts, IQWiG travaille avec des moyens comparables avec ceux de la Haute Autorité en santé (HAS) en France, ou ceux du National Institute for Clinical Excellence au Royaume-Uni.

- Le GKV- Spitzenverband (GKV-SV, Federal Association of Statutory Health Insurance) est l'organisation représentant les intérêts de l'Assurance Maladie. Depuis 2008, le GKV-SV est le seul et unique représentant des fonds d'Assurance Maladie au niveau national. Le GKV-SV fixe le montant remboursé du médicament, en cas d'absence de valeur ajoutée par rapport au comparateur, ou négocie celui-ci avec le laboratoire, s'il y a une valeur ajoutée.
- Au niveau régional, les associations de médecins et les antennes régionales des caisses d'assurance maladie jouent également un rôle important.

### ***1.3.1.2 Système Prix et Remboursement allemand***

La loi AMNOG, adoptée en novembre 2010 et entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2011, a modifié le système allemand de régulation des dépenses pharmaceutiques antérieur qui ne permettait pas jusqu'alors aux caisses d'assurance-maladie de négocier les prix. Les entreprises pharmaceutiques sont désormais contraintes de négocier les prix de remboursement avec l'assurance maladie pour les médicaments innovants sur la base de leur efficacité.

La réforme du système de régulation des prix des médicaments remboursables vise à encourager un meilleur contrôle des prix. Ainsi, la loi AMNOG stipule que l'efficacité additionnelle d'un médicament innovant doit désormais être démontrée avant la fixation de son taux de remboursement.

Pour les médicaments contenant un nouveau principe actif, mis sur le marché après le 1er janvier 2011, les laboratoires pharmaceutiques sont désormais obligés de soumettre un dossier scientifique démontrant l'amélioration du service médical du produit par rapport aux traitements alternatifs, et présentant les résultats en termes de bénéfices pour le patient (mortalité, tolérance, complications retardées, qualité de vie). Après instruction de ce dossier, le G-BA doit statuer sur la valeur ajoutée du produit mis sur le marché dans un délai de 12 mois.

Par ailleurs, il sollicite habituellement l'IQWiG pour examiner le dossier et les éventuelles contestations. L'IQWiG évalue l'exhaustivité du contenu du dossier, la fiabilité et la pertinence des informations fournies par le laboratoire. La preuve d'une amélioration du service médical rendu se fait par la présentation de tous les résultats des études cliniques, des *clinical study reports* (CSR), et des protocoles des études cliniques des médicaments disponibles dans l'indication thérapeutique. L'IQWiG évalue donc l'efficacité et la tolérance du médicament selon le niveau de preuve fourni dans le dossier : « preuve », « indication » ou « suspicion » d'amélioration du service médical rendu.

Le G-BA peut alors demander des informations supplémentaires au laboratoire. Cette procédure d'évaluation se termine par une décision formelle du G-BA sur l'amélioration du service médical rendu par le médicament :

- « additional benefit » (major, considerable ou minor)
- « non quantifiable », « no additional benefit » ou « less benefit ».

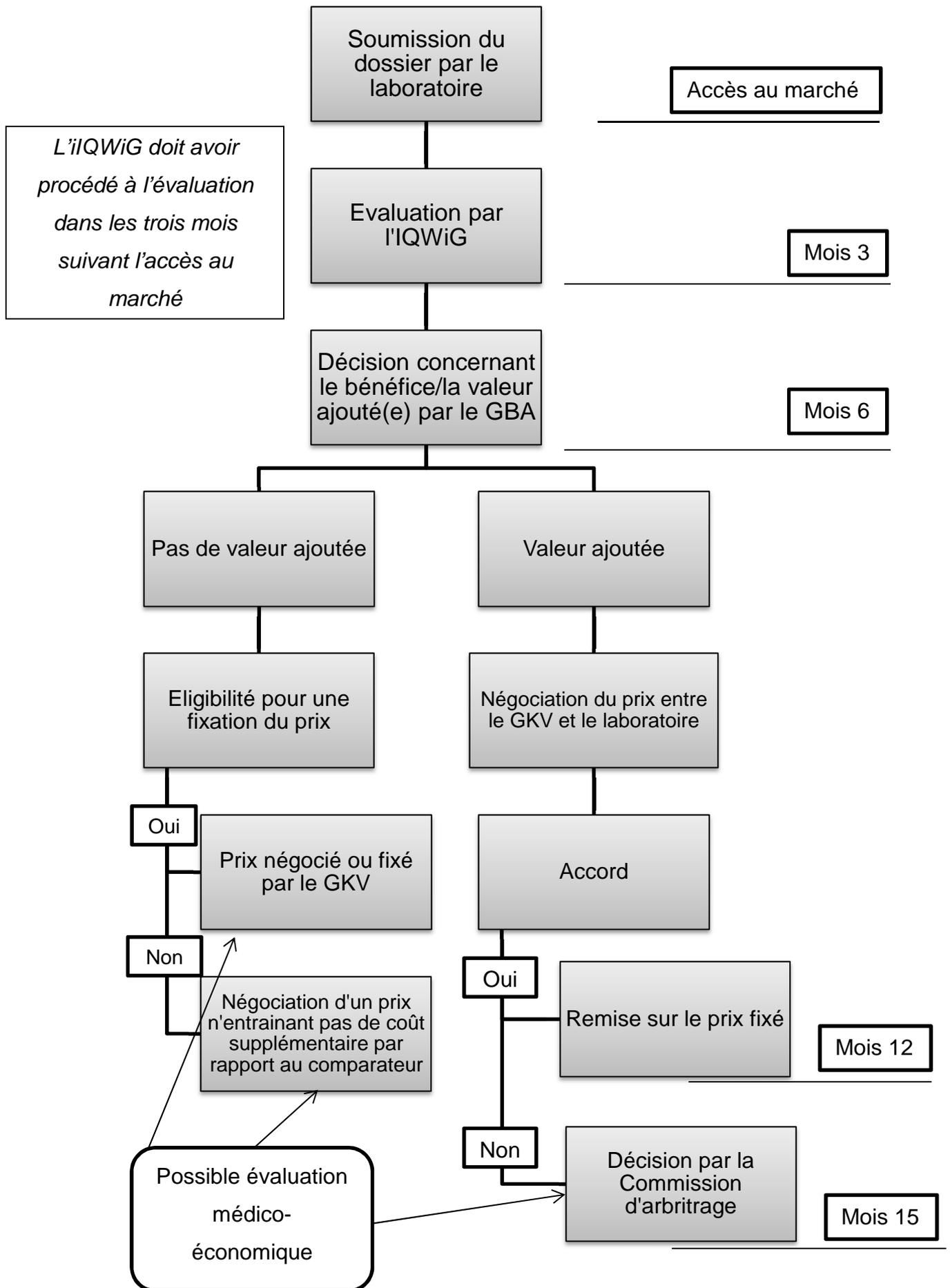


Figure 6: Le système prix et remboursement allemand (process AMNOG) 58

A l'issue de la décision du G-BA, deux procédures peuvent être mises en œuvre :

- Si le médicament n'apporte pas de valeur ajoutée par rapport aux traitements équivalents sur le marché, la procédure du « prix de référence » (*festbeträge*) est maintenue. L'assurance maladie (GKV-SV) peut alors fixer le montant remboursé de ce médicament, en valeur absolue, en fonction d'un groupe de médicaments comparable ou « *Jumbo groups* ». Les patients doivent *in fine* payer l'éventuelle différence entre ce prix de référence et le prix de vente au détail lorsque ce dernier est supérieur.
- A l'inverse, si le médicament démontre une valeur ajoutée clinique, son niveau de remboursement fait l'objet de négociations entre le GKV-SV et les laboratoires pharmaceutiques, en collaboration avec l'Association des compagnies d'assurances santé privées. L'Allemagne privilégie alors la négociation d'un montant maximal de remboursement (et non du prix comme en France), basée sur les prix européens, le prix des médicaments comparables, la valeur ajoutée et la population cible. Durant la première année après l'autorisation de mise sur le marché, le laboratoire pharmaceutique peut cependant fixer librement le prix du produit, alors même que les négociations sont en cours. Si aucun accord n'est trouvé à l'issue de ce délai, une commission d'arbitrage fixe le montant de remboursement, dans un délai de maximum trois mois, qui s'appliquera rétroactivement dès le treizième mois, après la mise sur le marché du produit. Chacune des parties peut faire appel de la décision en demandant au G-BA une évaluation médico-économique pouvant *in fine* modifier le prix du médicament.

Le processus AMNOG est très strict et dure douze mois (*cf.* figure 6). Les négociations de prix sont donc mises en œuvre pour les médicaments contenant un nouveau principe actif et ayant démontré une valeur ajoutée clinique. En pratique :

- Le prix du médicament est déposé par le laboratoire et publié le lendemain de l'AMM,
- Le montant de remboursement est négocié dans les 12 mois après sa première publication.

Des remises et des contrats supplémentaires peuvent être accordés au niveau régional avec les hôpitaux.

### I.3.2 Royaume-Uni

Le système de santé anglais est l'archétype du système de santé beveridgien dans lequel le système de santé est financé par l'impôt. L'organisation du système de santé a été réformée par David Cameron en 2013. Chaque pays du Royaume-Uni a son propre système de santé mais le National Health System NHS existe dans tous ces pays.

Historiquement, le système anglais est un système de *free-pricing* car il n'existe pas de négociation mais le prix est néanmoins contrôlé de manière indirecte.

#### I.3.2.1 Les acteurs [<sup>30</sup>, <sup>31</sup>]

- Le NHS (*National Health System*), créé en 1948, est financé publiquement par les impôts et fournit gratuitement des soins universels au point de délivrance. La plus importante de ses réformes est la dernière en date : celle de 2013. Elle fait suite à la loi sur la santé et les services sociaux, *The Health and Social Care Act*, portant réforme du système de santé, adoptée le 27 mars 2012 et entrée en vigueur le 1er avril 2013, dans un contexte financier contraint par le programme *Quality, Innovation, Productivity and Prevention* (QIPP). Le NHS a ainsi été rebaptisé NHS England.

Le NHS England est un organisme indépendant du Department of Health ; il a un rôle de coordination au niveau national afin d'améliorer la qualité des soins et la performance du système. Il contractualise directement avec les médecins généralistes et d'autres professionnels de santé fournissant des soins primaires et certains soins spécialisés.

- Les *Clinical commissioning groups*, CCG (qui remplacent les Primary Care Trusts et les *Strategic Health Authorities*) sont sous la tutelle du NHS England, qui leur alloue un budget. Ces CCG, au nombre de 211, sont constitués sur une base volontaire par un regroupement de cabinets de médecins généralistes et autres cliniciens sur une zone géographique. Ils

sont chargés de la planification et du financement de soins secondaires et des services de santé pour leur bassin de population par contractualisation avec des prestataires publics (NHS Trusts ou Foundation Trusts) ou privés.

- Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) a été créé en 1999 pour réduire les inégalités territoriales en termes de disponibilité et de qualité des traitements et des soins fournis par le NHS. C'est un organisme public non départemental (*Non Departmental Public Body* NDPB) inscrit dans la loi anglaise depuis la réforme de 2013. Le NICE dépend du Department of Health mais est opérationnellement indépendant du Gouvernement. Son rôle est de développer des recommandations nationales concernant la promotion de la bonne santé et la prévention et le traitement des maladies. Ses missions sont larges ; il est notamment en charge d'évaluer certaines technologies de santé et de donner son avis quant à leur prise en charge par le NHS en Angleterre, et également au Pays de Galle, en Ecosse et en Irlande du Nord pour certains produits. Cet avis est donné par le *Centre for Health Technology Evaluation*.

### ***1.3.2.2 Système de prix et remboursement anglais***

Après obtention de l'AMM par le *Medicines and Healthcare products regulatory* (MHRA), les médicaments sont classés comme médicaments accessibles seulement avec une prescription (*Prescription only Medicine*), disponibles uniquement en pharmacie (*Pharmacy only*) ou disponibles dans le circuit ordinaire de distribution (*General Sale List*).

Le NICE ne procède pas à l'évaluation de tous les médicaments, mais seulement s'il a été commissionné par le Secrétaire d'Etat du Department of Health. La suggestion d'évaluer le médicament peut venir de la communauté scientifique (88%), des patients (6%), des laboratoires pharmaceutiques (6%) et peut être faite par quelque personne que ce soit, *via* le site internet du Department of Health. Un comité externe identifie les priorités en fonction des priorités du NHS, de la gravité de la maladie et du besoin médical. Le médicament est évalué par le NICE selon une procédure

unique (évaluation clinique et médico-économique), dans laquelle le Gouvernement n'interfère pas.

L'évaluation se fait sur une seule technologie (*single technology appraisal* STA) ou sur une aire thérapeutique (*multiple technology appraisal* MTA).

Le laboratoire déclare le prix du médicament au NICE (système de *free-pricing* régulé par le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme PPRS*) puis si le NICE est missionné pour évaluer le médicament, l'évaluation se fait sur la base du prix déclaré, qui ne peut être modifié au cours de l'évaluation (mais il existe maintenant des systèmes de remises). La procédure débute par la notification de l'évaluation par le NICE au laboratoire, qui doit soumettre dans les deux semaines, suivant la notification, un dossier contenant des informations sur le médicament, la population cible, les comparateurs et les données cliniques pertinentes pour l'évaluation. Ce dossier doit être complété à la semaine 8, avec les données cliniques et économiques et un modèle économique : c'est l'*evidence submission*. Des consultants (laboratoires, organisations de patients, Department of Health...) et des commentateurs (agences du NHS, groupes de recherche...) peuvent venir compléter le dossier. Deux spécialistes cliniques et deux patients « experts » sont choisis par le Chair du Comité d'évaluation après discussion avec l'équipe projet du NICE.

Un « groupe de revue scientifique » (*evidence review group* ERG) est commissionné par le NICE pour étudier le dossier (groupes académiques ayant contracté avec le NICE) et préparer un rapport pour le Comité d'évaluation (*Appraisal Committee*) sous huit semaines. Le Comité d'évaluation se réunit à la semaine 12, après un premier échange téléphonique la semaine précédente entre l'ERG, le NICE et l'équipe dirigeant le Comité.

Le Comité d'évaluation a lieu en deux parties : le NICE et l'ERG participent aux deux alors que les deux spécialistes cliniques, les deux patients « experts », les représentants du laboratoire et autres (journalistes, citoyens) ne participent qu'à la partie 1. La première partie, d'une durée de une heure trente à deux heures, consiste en une brève présentation du médicament et de l'évaluation (résumé clinique, résumé économique, critiques de l'ERG et réponses du laboratoire, identification des problématiques importantes à considérer par le Comité

d'évaluation). Lors de la deuxième partie, de trente minutes, les membres du Comité donnent leurs commentaires et opinion, discutent des éléments clés et des problématiques soulevées par les cliniciens et les patients, puis le Chair synthétise la discussion et oriente la décision. Les points clés discutés concernent notamment le rapport coût-efficacité du médicament, qui est central dans la prise de décision en Angleterre (un traitement est considéré coût-efficace si son ratio coût-efficacité ou ICER est situé entre 20 000 et 30 000£, seuil fixé), mais aussi le degré d'incertitude, l'éventualité de recommandations spécifiques par sous-groupes...

Il est à noter qu'il existe un schéma visant à diminuer l'*Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) et donc permettre d'attendre le seuil d'acceptabilité : le *Patient Access Scheme* (PAS). Ainsi, le laboratoire peut proposer de prendre à sa charge la première année de traitement par exemple, ce qui diminue donc l'impact budgétaire du traitement. Ce dispositif permet donc l'accès aux traitements innovants considérés trop chers.

Le Comité aboutit donc à l'une des trois décisions possibles pour la recommandation de prise en charge du médicament par le NHS, au prix déclaré par le laboratoire:

- Recommandée :
  - Recommandation inconditionnelle (médicament coût-efficace)
  - Recommandation avec restrictions mineures
  - Recommandation avec restrictions majeures
- Non recommandée : refus inconditionnel de recommander le traitement ;
- Refus « temporaire » (*minded no* ou *only in research*) : quand trop d'incertitude persiste, un autre comité d'évaluation réévaluera le médicament quand le laboratoire aura fourni des données additionnelles.

Un document consultatif d'évaluation (*Appraisal Consultation Document ACD*) est produit suite à l'évaluation, et contient les recommandations préliminaires. Ce document sera finalisé avec les recommandations du Comité et sera publié sur le site du NICE (*Final Appraisal Determination FAD*).

Lorsque le NICE a émis une recommandation de prise en charge, le NHS est légalement dans l'obligation de financer et de fournir le médicament. Il est

obligatoirement inclus dans les formulaires hospitaliers mais les recommandations locales peuvent hiérarchiser les médicaments selon leur rapport coût-efficacité.

Dans le cas d'une recommandation négative ou d'un refus temporaire, le NHS n'a aucune obligation de mettre à disposition le produit pour les patients. Le financement est alors très compromis, car la décision est prise par les CCG qui peuvent procéder elles-mêmes à une évaluation.

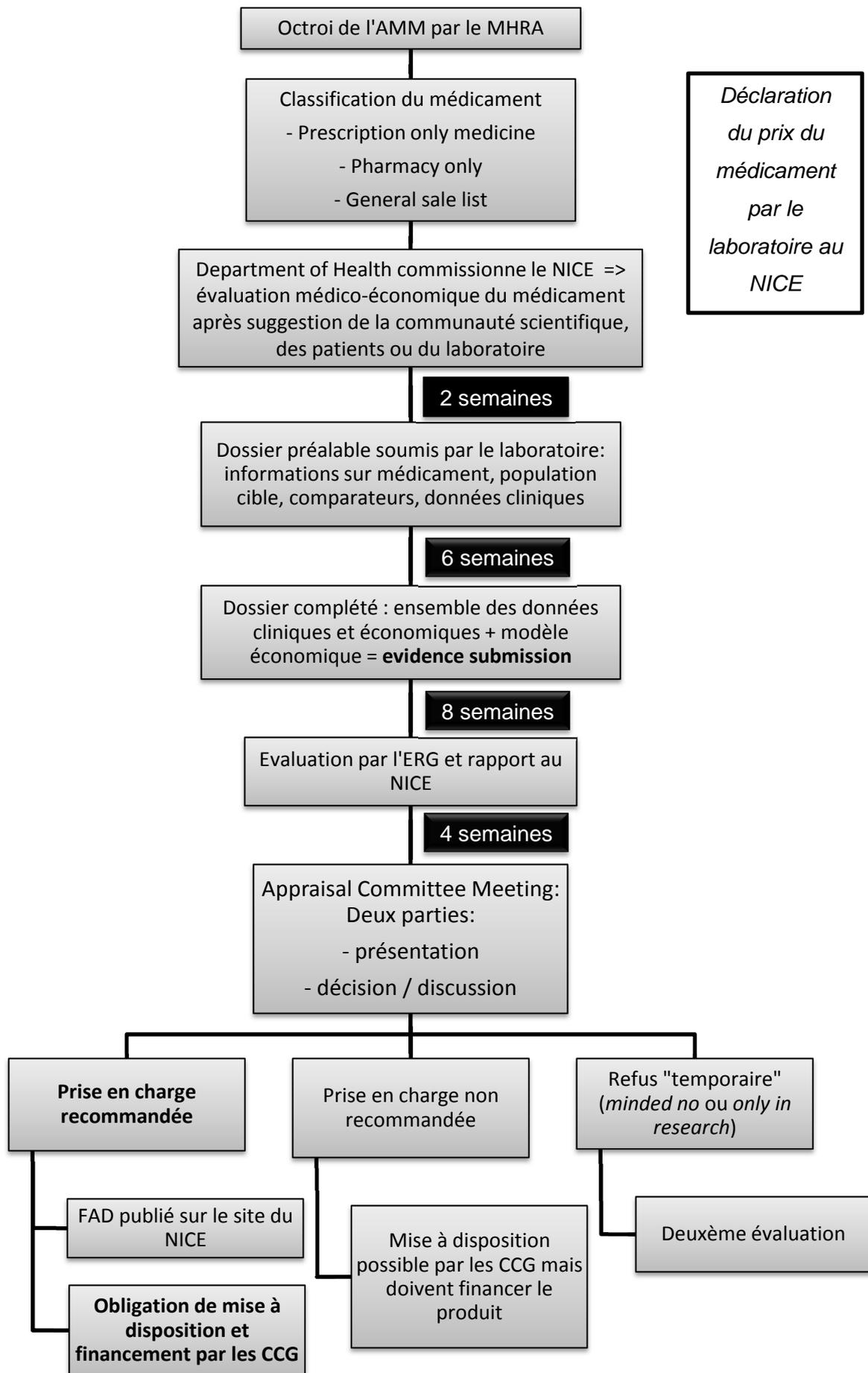


Figure 7: Le système de prix et remboursement au Royaume-Uni

Ainsi, entre le moment où le NICE est commissionné par le Department of Health pour l'évaluation du médicament et le Comité d'évaluation, s'écoulent vingt semaines (*cf.* figure 7), durant lesquelles le médicament n'est pas disponible pour les patients n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques. Il est en effet non financé par le NHS mais peut être mis à disposition si le CCG décide de le financer.

De nombreuses critiques sont émises à l'égard du schéma anglais, considéré injuste quant à l'accès à l'innovation pour les patients. En effet, le principe de mettre à disposition ou non un traitement en fonction d'une valeur seuil d'ICER est arbitraire et empêche l'accès à de nombreux traitements efficaces et innovants. C'est pour remédier à ce problème qu'a été mis en place le *Cancer Drug Fund* par le Gouvernement en 2011, jusqu'en 2016. Ce fonds permet de financer des médicaments anticancéreux, inscrits sur une liste, qui n'auraient pas été recommandés par le NICE. Cependant, ce dispositif coûte cher (340 millions £ par an) et de nombreuses molécules et/ou indications ont été radiées du CDF depuis sa mise en place (dont vingt-cinq molécules en janvier 2015) [32]. Il risque donc de disparaître à termes.

A l'automne 2014, le Gouvernement a introduit le concept de *Value Based Pricing*, basé sur le PPRS, afin de fixer un prix maximum que le NHS serait prêt à payer, reflétant la valeur offerte par le médicament. La valeur prendrait en compte la gravité de la maladie, le bénéfice thérapeutique de l'innovation, bénéfice pour la société, le rapport coût-efficacité (établissement de seuils). Le VBP n'est pas encore appliqué à ce jour.

### I.3.3 Italie [33, 34]

Le système de santé italien est un système beveridgien. Depuis le début des années 2000, il s'est décentralisé d'un niveau national à un niveau régional.

Un nouveau système de régulation a été introduit en 2004 afin de diminuer les dépenses : l'Italie est passée d'un modèle de *reference pricing* à un modèle de négociation.

### *1.3.3.1 Acteurs*

Le système de santé italien est un service de santé national (*Servizio Sanitario Nazionale*, SSN). Il est exclusivement financé par des taxes nationales (sur la valeur ajoutée des entreprises et sur les salaires des employés du secteur public) et régionales (impôts sur le revenu à taux fixé par l'Etat mais flexibilité selon les régions), complété par un co-paiement pour les médicaments et les soins ambulatoires.

Au niveau national, le Ministère de la Santé fixe les principes fondamentaux et les objectifs du système de santé (en appliquant le Plan National de Santé - *Piano Sanitario Nazionale* PSN- sur trois ans), définit les prestations de base des services de santé à travers le pays (*Livelli Essenziali di Assistenza* LEA) et alloue les fonds nationaux aux régions, en tentant de réduire les écarts entre les régions. Il assure également la surveillance du SSN.

Au niveau régional, les dix-neuf régions et les deux provinces autonomes partagent les responsabilités de l'application du PSN et de l'allocation des ressources financières avec le Gouvernement (Conférences Etat-Régions) et sont exclusivement en charge de la mise en place des politiques de Santé Publique, de l'organisation et de la délivrance des soins, à travers leur système de soins régional.

Au niveau local, l'organisation et la délivrance des soins reposent sur des institutions définies géographiquement et selon la population : les Autorités Sanitaires Locales (*Aziende Sanitarie Locali* ASL, 143 en 2012), dépendant directement de la gouvernance de leur région, qui les finance selon un schéma variant d'une région à une autre. Les ASL assurent les prestations de Santé Publique, de médecine préventive, les soins primaires et secondaires.

La zone géographique de chaque ASL est divisée en Districts (826 en 2012), qui contrôlent directement la politique de Santé Publique et les soins primaires.

La majorité des politiques de santé est donc développée et implémentée au niveau régional, avec une hétérogénéité croissante concernant les arrangements avec les institutions, les règles des « payeurs » et les niveaux de performance en termes de quantité et de qualité des soins offerts aux citoyens.

La gouvernance des médicaments (production, distribution et fixation du prix) est strictement régulée par une agence nationale gouvernementale qui supporte le Ministère de la Santé dans ses fonctions : l'*Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA). Elle a été créée en 2003. AIFA donne son approbation sur les médicaments pouvant être produits, utilisés et commercialisés en Italie, et autorise les essais cliniques.

### ***1.3.3.2 Système prix et remboursement italien***

Le laboratoire désirent obtenir un remboursement de son médicament, doit déposer un dossier comprenant toutes les informations relatives au produit au Département Prix et Remboursement de l'AIFA.

Les médicaments sont classés en trois catégories, avec des régimes de remboursement différents, par le Comité Scientifique Technique (*Commissione Tecnico Scientifica* CTS) de l'AIFA. Les critères pris en compte sont la prise en charge de la maladie, le profil du produit, les données économiques (impact budgétaire, évaluation médico-économique). Ces catégories sont :

- Classe A : ce sont les médicaments essentiels. Ils sont remboursés mais peuvent nécessiter un co-paiement variable entre les régions. Ils sont distribués par les pharmacies de ville ou les hôpitaux et sont disponibles uniquement sur prescription médicale. Ils incluent les médicaments indiqués pour les maladies sévères, chroniques ou aiguës. Certains sont éligibles au remboursement uniquement pour certains patients, à des conditions spécifiques (« *notas* »). Le principe de co-paiement est principalement utilisé pour maîtriser les coûts ou comme une incitation à ne pas utiliser des médicaments inappropriés. Il peut dépendre de l'état de santé du patient, de ses revenus, de son âge ou de son statut professionnel ; le nombre de régions ayant introduit ces co-paiements a augmenté sur la dernière décennie.

Ces médicaments remboursables sont listés sur un formulaire pharmaceutique national (*Prontuario Farmaceutico Nazionale* PFN) qui est géré au niveau national par l'AIFA, et mis à jour tous les ans, ou tous les six mois si la dépense pharmaceutique publique excède 13% de la dépense de santé totale.

Trois critères principaux déterminent l'intégration dans cette classe : l'efficacité clinique, la gravité de la maladie et le coût du médicament.

- Classe C : ce sont les médicaments non remboursables, mais pour lesquels certaines régions peuvent choisir d'offrir un remboursement. Ils sont divisés en médicaments sur prescription et médicaments ne nécessitant pas de prescription. Il existe donc une inégalité d'accès en fonction des régions.
- Classe H : ce sont des médicaments délivrés uniquement à l'hôpital et totalement remboursés par le SSN. Ils sont listés sur le PFN qui peut aussi déterminer que seulement certains centres peuvent administrer ces médicaments.
- Les innovations thérapeutiques sont également définies précisément : il s'agit d'un nouveau traitement apportant un bénéfice aux patients comparé aux options thérapeutiques existantes. Le laboratoire doit alors soumettre une évaluation du niveau d'innovation en parallèle du processus remboursement et prix.

La négociation entre le Comité du Prix et Remboursement (*Comitato Prezzi e Rimborso*) d'AIFA et le laboratoire a lieu si le médicament est remboursable et donc inclus dans le PFN (médicaments des classes A et H). En 2004, le schéma de régulation déterminant le prix et le remboursement au lancement du produit est passé du « Prix Européen moyen » (*reference pricing*) au modèle de négociation. Cette mesure a été introduite afin de contenir les dépenses liées aux produits de santé, promouvoir la compétitivité entre les laboratoires et assurer des prix plus bas pour les patients.

Ensuite, le laboratoire doit présenter son dossier de demande de prix et remboursement pour un produit ayant obtenu une AMM (selon une procédure nationale, centralisée ou de reconnaissance mutuelle). Une évaluation économique est effectuée par le Département Prix, Remboursement et Marketing, grâce à la base de données gérée par l'Observatoire de l'Utilisation des Médicaments (*Osservatorio sull'impiego dei medicinali OsMed*). Les critères pris en compte pour la fixation du taux de remboursement et le prix sont :

- Un ratio coût-efficacité positif du produit, pour lequel aucune alternative thérapeutique n'existe,
- Un risque bénéfice-risque favorable par rapport aux médicaments disponibles ayant la ou les même(s) indication(s) thérapeutique(s) ;
- L'évaluation de l'impact financier sur le SSN ;
- Le coût du traitement journalier, comparé aux produits ayant une efficacité comparable ;
- Les volumes prévisionnels de vente ;
- Les prix et consommations dans les autres pays européens.

AIFA dispose de nombreux outils de négociation, comme les contrats de performance, les contrats de *risk* ou de *cost sharing*, les contrats financiers (« *capping* »), le suivi de registres, les *AIFA notas*<sup>3</sup>... L'Italie est d'ailleurs pionnier en termes de *Managed Entry Agreements* (cf. chapitre 4.7.3).

Le CTS est responsable de l'évaluation de la négociation finale entre le Comité Prix et Remboursement de l'AIFA et le laboratoire, alors que le Conseil d'Administration est en charge de donner l'approbation finale. Les prix sont déterminés hors taxes et sont habituellement fixés pour vingt-quatre mois. Si aucun accord sur le prix ne peut être trouvé, la décision initiale de remboursement faite par le Comité Technique Scientifique est amendée et le médicament est reclassifié en non-remboursable (classe C) et donc exclu de la liste positive (PFN).

Le prix est publié au journal officiel (*Gazzetta*).

Il existe une étape supplémentaire régionale. En effet, le produit doit être inscrit sur le formulaire régional pour être prescrit. Une étape de négociation avec les autorités régionales a lieu et il existe une possibilité de réévaluation économique régionale, pouvant aboutir à ne pas mettre à disposition le produit dans la région. Les co-paiements peuvent également être différents entre les régions (classe A). Les innovations sont inscrites automatiquement sur les formulaires régionaux.

Le prix des médicaments de classe C est fixé par le laboratoire, avec quelques contraintes : il doit être le même dans tout le pays, ne peut être augmenté que tous

---

<sup>3</sup> Similaires aux mises sous accord préalable en France, procédures selon lesquelles les médecins doivent demander l'accord préalable de l'Assurance Maladie avant de pouvoir prescrire un médicament

les deux ans et cette augmentation ne doit pas être supérieure à l'inflation attendue. AIFA surveille le marché pour vérifier pour ces conditions sont respectées. Les prix des médicaments OTC sont, eux, fixés librement par le laboratoire. Les réductions de prix sont autorisées n'importe quand, alors que les augmentations sont permises au mois de janvier des années impaires.

La figure 8 présente le système Prix et Remboursement en Italie.

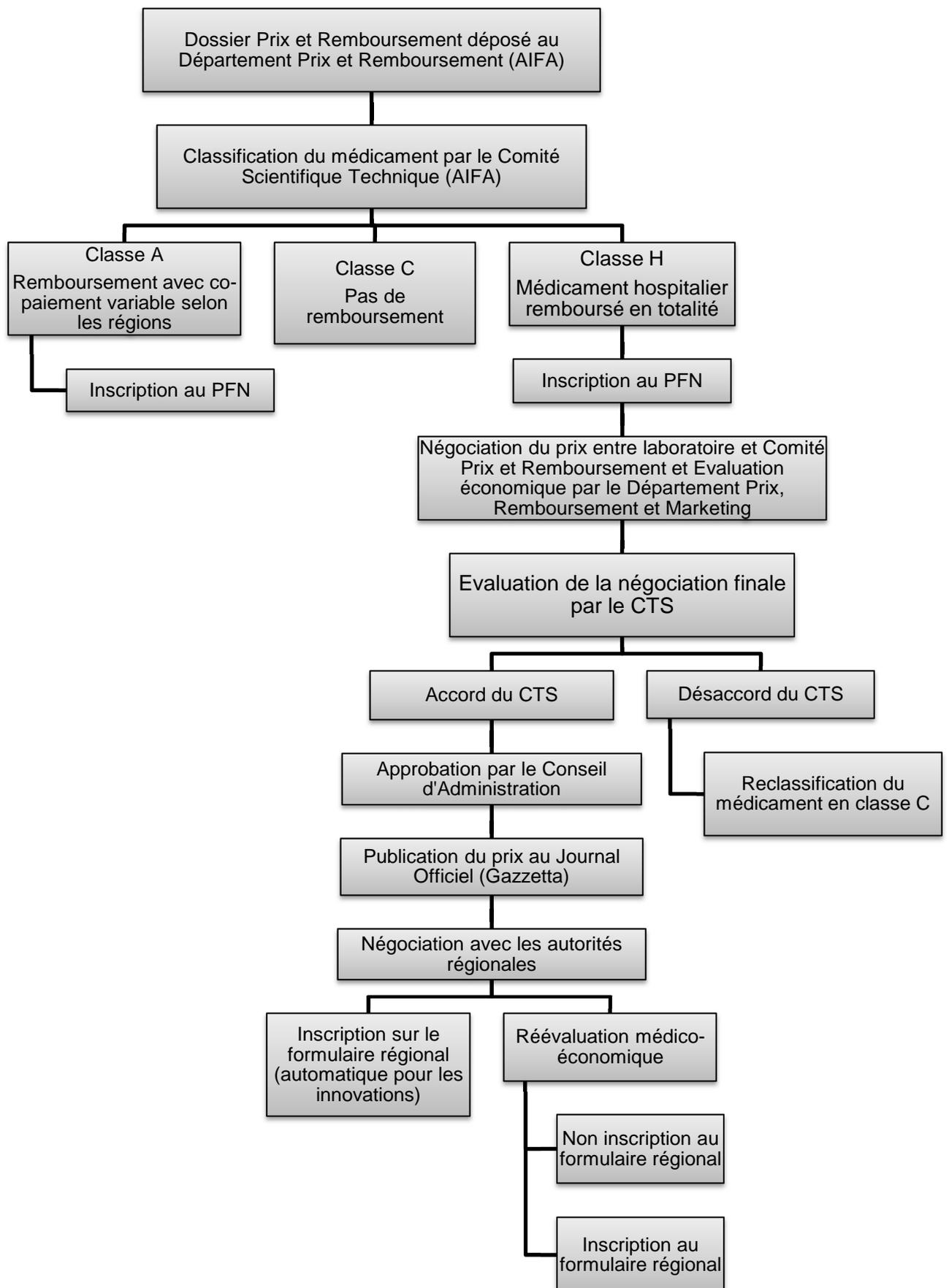


Figure 8: Le système de prix et remboursement en Italie

Depuis quelques années, davantage de mesures de maîtrise des dépenses de Santé ont été mises en place. Depuis 2011, AIFA a fixé un prix de remboursement maximum pour les médicaments de la classe A. Ce « cap » est basé sur une enquête des prix en cours dans les pays de l'Union Européenne, et doit être suffisant pour déterminer une économie annuelle prédéterminée par région. La première délibération de mars 2011 a utilisé l'Allemagne, la France et l'Espagne comme pays de référence et a déterminé un remboursement maximum de 40%.

#### **I.3.4 Espagne [35, 36, 37, 38, 39, 40]**

Le système de santé espagnol (*Sistema Nacional de Salud SNS*) est mixte ; il possède des caractéristiques relevant du modèle bismarckien et beveridgien. En effet, la Loi Générale de Santé (*Ley General de Sanidad*) de 1986 a permis la transition d'un système de sécurité sociale (type bismarckien) à un système national de santé (type beveridgien), avec un passage progressif d'une contribution salariale à un système de taxation générale (via les impôts) comme source principale de financement.

Les décisions de prix et remboursement sont prises au niveau national mais les régions ont une influence très importante sur la mise à disposition effective des médicaments pour les patients.

##### ***I.3.4.1 Les acteurs***

La Constitution de 1978 a décentralisé le pouvoir politique à dix-sept communautés autonomes (*autonomías*) et deux villes autonomes dans le nord-africain, avec une autonomie asymétrique, certaines communautés ayant plus de pouvoir que d'autres. Les communautés autonomes ont une responsabilité constitutionnelle concernant la santé.

L'*Instituto Nacional de Gestion Sanitaria* INGESA (Gouvernement central), branche du Ministère de la Santé et de la Politique Sociale, fournit un cadre commun concernant la Santé et les soins, afin de garantir l'équité, la cohésion et les standards communs de qualité.

Chaque *autonomías* possède un département régional de santé et un ministre régional de la santé, responsable de la politique de santé, ainsi qu'un service de

santé qui gère la fourniture des services de santé. La coordination entre le Gouvernement central et les *autonomías* est effectuée par le Conseil Inter-territorial du Système de Santé National espagnol (*Consejo Interterritorial del Servicio Nacional de Salud de España* CISNS). Le Conseil est constitué de représentants du Gouvernement central et des gouvernements régionaux.

La Commission Nationale pour l'usage rationnel des produits pharmaceutiques (*Comisión Nacional para el Uso Racional de los Medicamentos*) est dépendante de la CISNS qui est constituée de représentants des *autonomías*, de l'industrie pharmaceutique, du corps médical, des associations de patients et des syndicats, ainsi que des experts commissionnés par le Ministère de la Santé.

La loi-décret d'avril 2012 (*Real Decreto-Ley 16/2012*) a instauré la réforme d'un panier commun de services. En effet, de grandes disparités existaient entre les régions en termes de cadre légal, de panier de soins et donc d'équité d'accès aux soins. Cette loi-décret a établi trois niveaux de services :

- Le panier de soins commun (incluant les services de prévention, de diagnostic, de traitement et de réhabilitation ainsi que les services de transport urgents) ;
- Le panier de soins commun « supplémentaire » (incluant les médicaments délivrés en ambulatoire et nécessitant un co-paiement, les prothèses, les produits diététiques et les services de transport non urgents) ;
- Le panier commun de services accessoires (activités, services et techniques considérés comme nécessaires ou adjuvants pour le traitement de certaines pathologies sélectionnées, comme les traitements de support cosmétiques).

Les *autonomías* sont autorisées à développer leur propre panier de services, mais il doit inclure au minimum le panier « national ». Ce dernier est approuvé par le Conseil Inter-territorial de Santé. Les *autonomías* possèdent pour certaines des agences ou services d'évaluation des produits de santé. Leur organisation et leurs fonctions sont régulées au niveau de leur *autonomía*, il n'y a pas de standard national. Sept régions possèdent actuellement une agence, un institut ou un service d'évaluation (Andalousie, Catalogne, Aragon, Galice, Madrid, Pays Basque et Canaries). Chacune d'entre elles ont la responsabilité de fournir des informations sur l'efficacité, l'efficience, la sécurité des nouvelles technologies de santé. D'autres

*autonomías* ont également des unités pouvant procéder à des évaluations. Il existe donc de grandes disparités inter-régionales. Il a ainsi été créé l'*Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* (AUnETS), qui regroupe les différentes entités d'évaluation régionales, afin de renforcer leur coordination et leur synergie en termes de décisions.

Le financement du système de santé espagnol a été acté *via* l'acte 7/2001 concernant le système de financement des *autonomías*. Le transfert de fonds du Gouvernement central aux régions est négocié annuellement entre le Ministère de la Santé, des Services sociaux et de l'Égalité, et les Ministres de la Santé régionaux. La répartition du financement est proportionnelle à la population et à certains critères démographiques.

L'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) relève du Ministère de la Santé, des Services sociaux et de l'Égalité. Elle est responsable de garantir à la société, la qualité, la sécurité, l'efficacité et une information correcte concernant les médicaments et les produits de santé. L'AEMPS a notamment comme missions l'évaluation et l'autorisation des médicaments, l'autorisation des essais cliniques, le suivi de la sécurité et de l'efficacité des médicaments après leur commercialisation.

L'Institut de recherche de Santé Publique National (*Instituto de Salud Carlos III* ISCIII) a été créé par la loi Générale de Santé en 1986 en tant qu'institution publique autonome rattachée au Ministère de la Santé. Elle procède à l'évaluation des produits de santé et propose et développe des guidelines relatifs aux soins. L'objectif principal de l'ISCIII est soutien de la recherche et du développement des technologies de santé grâce à ses nombreux centres et agences régionaux.

L'Agence d'Évaluation des Technologies de Santé (*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias* AETS) est l'agence de l'ISCIII, créée en 1994, qui procède à l'évaluation des produits de santé et produit des rapports d'évaluation. Elle a également comme mission de promouvoir le bon usage des produits de santé.

Le Gouvernement central est responsable des décisions du prix et du remboursement des produits de santé ; le Conseil Inter-territorial, de l'inclusion ou non dans le panier de soins national ; enfin, les décisions relatives à l'inclusion de

biens de santé supplémentaires dans le panier et la gestion des services de santé régionaux est à la charge des gouvernements régionaux.

La Commission Inter-ministérielle du Prix des Médicaments (*Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos* CIPM) est rattachée à la Direction générale de la Pharmacie et des Produits de santé (*Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios* DGFPS), elle-même dépendante du Ministère de la Santé. La CIPM est composée de représentants des Ministères de la Santé, de l'Economie et de l'Industrie. Elle propose un prix au Conseil des Ministres (*Consejo de Ministros*) qui prend la décision finale pour la fixation du prix.

#### ***1.3.4.2 Système prix et remboursement espagnol***

La loi de juillet 2006 concernant les garanties et l'usage rationnel des médicaments et des produits de santé (*Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso de los medicamentos y productos sanitarios*) différencie les décisions relatives au remboursement par le SNS et celles relatives à la régulation du prix pour les médicaments.

La procédure de décision de remboursement et de fixation du prix est initiée par la DGFPS (*cf.* figure 9).

L'évaluation du produit de santé, pour son inclusion dans le panier de soins national et donc la décision de remboursement, est effectuée par l'AETS de l'ISCI, en collaboration avec l'AUnETS. Le laboratoire doit fournir les informations pertinentes permettant à la *Comisión Nacional para el Uso Racional de los Medicamentos* de décider du remboursement du médicament par le SNS. Selon la loi 29/2006, cette décision doit prendre en compte :

- la sévérité, la durée, les conséquences de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué ;
- l'efficacité du médicament ;
- la valeur thérapeutique et sociale du médicament ;
- le prix du médicament demandé ;
- le rationnel du remboursement du médicament par le SNS ;
- l'impact budgétaire pour le SNS par rapport aux médicaments comparables ;

- les alternatives thérapeutiques ;
- le caractère innovant du médicament.

Si un produit de santé est susceptible d'augmenter significativement les dépenses de santé, une approbation du Conseil de la Politique fiscale et financière est requise (*Consejo de Política Fiscal y Financiera*). L'ISCIII fournit un rapport d'évaluation au Conseil Inter-territorial, qui décidera de l'inclusion ou non de la technologie dans le panier de soins national.

Si la décision est prise d'inclure le médicament dans le panier de soins national, la décision est valable au niveau national.

Il existe trois catégories de remboursement :

- remboursement de 100% pour les médicaments hospitaliers ;
- remboursement de 90% pour les médicaments des maladies chroniques ;
- remboursement de 60% pour la majorité des médicaments délivrés uniquement sur prescription.

Si le statut de remboursement est approuvé, le prix est déterminé simultanément. Si la décision de remboursement est négative, le médicament sera inscrit sur une liste négative et le prix sera déterminé par le laboratoire (« *free-pricing* »).

L'AEMPS prépare un rapport comprenant les données à prendre en compte par la CIPM qui propose un prix au Conseil des Ministres (*Consejo de Ministros*) qui prend la décision finale pour la fixation du prix. La CIPM se base sur les guidelines élaborés par la DGFPS.

Le laboratoire doit fournir la documentation considérée nécessaire pour supporter la décision de prix et remboursement. Le laboratoire déclare le prix demandé selon :

- le coût journalier comparé aux médicaments équivalents en Espagne ;
- le prix du médicament dans les autres pays européens ;
- les prévisions de vente ;
- le coût en termes d'investissement en recherche et développement, en technologie de production...

Le mécanisme de fixation du prix dépend de l'existence ou non de génériques :

- en cas de générique(s) disponible(s) : un prix de référence par aire thérapeutique est déterminé. Les médicaments sont classés selon leur principe actif et leur indication thérapeutique. La liste est périodiquement mise à jour par le Ministère de la Santé en accord avec l'Industrie Pharmaceutique. En cas d'absence de générique commercialisé, le CIPM peut demander une réduction du prix de 20% si un générique est disponible à un prix inférieur dans un autre pays européen ;
- pour les nouveaux médicaments (nouvelle AMM) : il existe un mécanisme de « *capping* » sur le prix. Le prix accordé doit permettre un profit de l'ordre de 12 à 18% du capital investi. Si les ventes excèdent le volume prévu, le prix est diminué pour ajuster les profits dans l'intervalle acceptable. D'autres facteurs entrent en compte, comme le prix du médicament dans les autres pays européens.

Il existe, comme en Italie, de nombreux outils de négociation de prix : remises, *cost* et *risk-sharing*, *capping*, *visado de inspección* (même principe que les *notas* italiennes), dualité du prix (prix réel inférieur au prix « liste)...

Les prix des nouveaux médicaments sont publiés au Journal Officiel (*Boletín Oficial del Estado*) mais sont effectifs dès qu'ils sont communiqués au laboratoire.

Le remboursement au niveau régional est décidé par chaque région. La participation d'agences d'évaluation dans cette procédure est également décidée au niveau des *autonomías*.

Les *autonomías* ont un degré de liberté pour imposer leurs propres remises sur les prix.

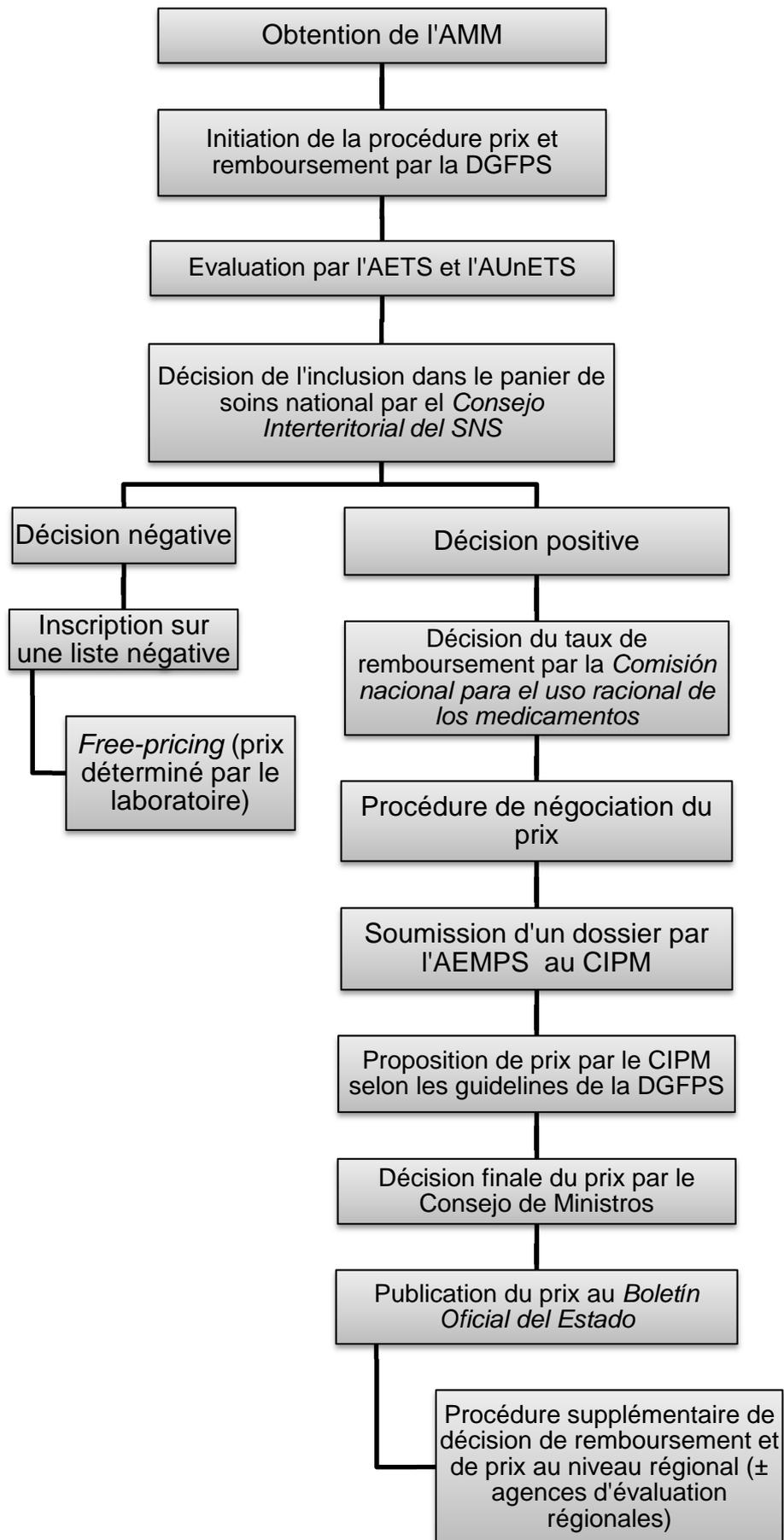


Figure 9: Le système de prix et remboursement en Espagne

### I.3.5 France

La France possède un système de santé bismarckien ; la Sécurité sociale a été mise en place en 1945. L'Assurance Maladie était alors financée par les cotisations assises sur la masse salariale. Aujourd'hui, de nombreuses ressources proviennent de la fiscalité (contribution sociale généralisée notamment).

L'évaluation scientifique du médicament se fait à un niveau national et la fixation du prix se fait selon un schéma de négociation.

#### I.3.5.1 Les acteurs

##### I.3.5.1.1 La Haute Autorité de Santé

La Haute Autorité de Santé (HAS) est une autorité publique indépendante à caractère scientifique dotée de la personnalité morale. Elle a été créée par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie afin de « *contribuer au renforcement de la qualité des soins au bénéfice des patients et au maintien d'un système de santé solidaire et équitable* » [41]. Elle comprend un collège et des commissions spécialisées présidées par un membre du collège et auxquelles elle peut déléguer certaines de ses attributions [42].

La Commission de la Transparence (CT) est une de ces commissions spécialisées qui a pour mission de donner un avis sur les demandes initiales ou les renouvellements de l'inscription, et de proposer l'inscription des médicaments au remboursement [43]. Elle exerce ses missions par délégation du collège de la HAS.

La Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) a pour missions, entre autres, de procéder à l'évaluation médico-économique de certains médicaments et de rendre un avis médico-économique sur les actes, produits ou prestations de santé [44], appelé avis d'efficience. Cette mission lui a été confiée par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2012 et est effective depuis octobre 2013, en application du décret du 2 octobre 2012.

##### I.3.5.1.2 L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) est un établissement public national à caractère administratif [45] créé par la loi du 13 août 2004.

Le directeur général de l'UNCAM est le directeur général de la CNAMTS [46]. Les décisions du DG de l'UNCAM concernant le taux de remboursement des médicaments sont liées par les qualifications données par la Commission de la Transparence en ce qui concerne la gravité de la maladie et le Service Médical Rendu (SMR) de la spécialité.

#### *1.3.5.1.3 Le Comité Economique des Produits de Santé*

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme sous tutelle du Ministère de la Santé et du Ministère de l'Economie [47].

Il contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament et met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents, en application de la LFSS. Ces orientations portent notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM)<sup>4</sup>. Il assure un suivi périodique des dépenses de médicament afin d'évaluer si l'évolution de ces dépenses est compatible avec le respect de l'ONDAM. Dans ce cadre, il fixe le prix des spécialités remboursables.

Les ministres auxquels est rattaché le CEPS n'exercent aucun pouvoir hiérarchique à son égard, ce qui les empêche de réformer (à leur initiative ou sur demande d'un laboratoire) les décisions prises par le CEPS.

#### *1.3.5.1.4 Le Conseil de l'Hospitalisation*

Le conseil de l'hospitalisation (CH) a été mis en place dans le cadre de la LFSS 2005 [48]. Une de ses missions est la formulation de recommandations pour la Ministre de la Santé, quant à l'inscription, la non inscription ou la radiation de spécialités pharmaceutiques sur la liste en sus. Le CH est présidé par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et vice-présidé par la direction de la sécurité sociale (DSS). Les autres membres comprennent des représentants de la DGOS, de la DSS, le directeur de la direction générale de la santé (DGS), le directeur général de la CNAMTS, un représentant des organismes d'assurance maladie désigné par le

---

<sup>4</sup> L'ONDAM est voté chaque année par le Parlement dans le cadre du PLFSS. Il comprend quatre enveloppes (soins de ville, établissements de santé tarifés à l'activité, établissements de santé non tarifés à l'activité, établissements médico-sociaux). Il a été instauré lors du Plan Juppé de 1996 parmi les mesures de maîtrise médicalisée.

collège des directeurs de l'UNCAM, une personnalité qualifiée et un représentant du CEPS.

Le conseil de l'hospitalisation se réunit à une fréquence quasiment mensuelle.

La Ministre des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes décide de l'inscription du médicament sur les différentes listes et du taux de remboursement.

### *1.3.5.2 Système prix et remboursement français*

L'AMM est soit obtenue de manière centralisée au niveau européen, par décision de la Commission Européenne après avis positif du CHMP, soit par procédure nationale, soit par procédure de reconnaissance mutuelle.

Les conditions relatives à l'inscription des médicaments sur une des listes des médicaments remboursables sont fixées par les articles R. 163-2 et suivants du code de la sécurité sociale, issus notamment du décret du 27 octobre 1999 ; les conditions de fixation des prix sont déterminées par l'article L.162-16-4 du même code, et ont été sensiblement modifiées par la loi du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie.

La procédure aboutissant à la prise en charge par l'assurance maladie de dépenses de médicaments se décompose désormais en quatre ou cinq étapes, suite aux dépôts de dossiers par le laboratoire.

#### *1.3.5.2.1 Evaluation du médicament par la HAS et la Commission de la Transparence*

La Commission de la Transparence examine individuellement les spécialités. L'inscription et le renouvellement de l'inscription des médicaments sur la liste des produits remboursables, ainsi que la modification des conditions d'inscription, sont prononcés après son avis.

Cet avis doit porter distinctement sur chacune des indications thérapeutiques mentionnées par l'AMM, en distinguant, le cas échéant, des indications par groupes de populations pertinents au regard de l'appréciation du service médical rendu. Il

doit également mentionner expressément les indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription.

Dans son avis, la Commission de la Transparence apprécie le SMR apporté par le médicament, indication par indication. Cette appréciation prend en compte 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 il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Le SMR est de quatre niveaux : important, modéré, faible ou insuffisant.

L'avis doit également comporter une comparaison du médicament en termes de service médical rendu (efficacité et tolérance), avec ceux de la classe pharmacothérapeutique de référence.

Cette comparaison est, sauf impossibilité signalée par la commission, effectuée au moins avec les médicaments inscrits venant en premier par le nombre de journées de traitement, avec le médicament de cette classe dont le coût de traitement est le moins élevé et avec le dernier médicament inscrit dans la même classe (comparateurs cliniquement pertinents). Le cas échéant, cette comparaison porte sur les médicaments à même visée thérapeutique. Les comparaisons directes sont acceptées. L'avis comporte alors l'appréciation de l'ASMR apportée par le médicament par rapport à ceux mentionnés ci-dessus [<sup>49</sup>].

Cette appréciation se fait selon une échelle de cinq valeurs :

- I : Progrès thérapeutique majeur
- II : Amélioration importante en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
- III : Amélioration modeste en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
- IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables
- V : Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription.

En pratique, la Commission de la Transparence évalue les l'efficacité clinique et la tolérance du médicament, et également la qualité de la méthodologie de l'étude clinique permettant cette évaluation. Par exemple, en oncologie, si une étude clinique conçue pour démontrer une supériorité en termes de survie globale (critère principal), de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative *versus* le standard de traitement, atteint son critère principal et que le médicament offre une bonne tolérance, alors il pourra prétendre certainement à une ASMR II. A l'inverse, une étude clinique de non-infériorité en termes de survie sans progression, en ouvert, comparative, de phase III, conduira plus difficilement à une ASMR II même en cas d'atteinte du critère principal. Si, de plus, la tolérance est mauvaise, l'ASMR pourra être cotée en III, voire IV. La Commission de la Transparence s'attache aussi à la transposabilité de l'étude clinique en France, ou dans la population cible « générale ».

Doit également figurer une appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament et notamment sur les durées de traitement, la posologie et les autres indications utiles à une bonne prescription du médicament. Ces modalités sont précisées à l'égard de chacune des indications thérapeutiques proposées. A l'occasion du renouvellement de l'inscription, les modalités réelles d'utilisation et les indications thérapeutiques constatées sont comparées aux modalités d'utilisation et aux indications thérapeutiques retenues lors des avis précédents [50].

L'avis doit également comporter l'estimation du nombre de patients relevant des indications thérapeutiques pour lesquelles la CT estime fondée l'inscription (population cible), selon les données épidémiologiques disponibles. Le cas échéant, l'avis doit mentionner l'impossibilité de réaliser des estimations précises [51].

#### *1.3.5.2.2 Fixation du taux de remboursement*

Cette procédure a été introduite par la loi du 13 août 2004. Le taux de participation de l'assuré est fixé par le directeur général de l'UNCAM [52].

Les taux de remboursement applicables aux médicaments dépendent de leur niveau de SMR [53]:

- 65% pour les médicaments à SMR important,
- 30% pour les médicaments à SMR modéré,

- 15%<sup>5</sup> : pour certaines spécialités de SMR insuffisant.
- Les médicaments dont le SMR est insuffisant ne sont pas inscrits et donc non remboursés [54].

La suppression de la participation de l'assuré pour les médicaments « *reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux* » fait suite à une décision ministérielle [55]. Ces médicaments sont donc pris en charge à 100% pour l'Assurance Maladie.

Concernant les médicaments onéreux à vocation d'être inscrits sur la liste en sus de la tarification à l'activité T2A [56], ils sont pris en charge à 100%, en sus des prestations d'hospitalisation, dans la limite du tarif de responsabilité (TR)<sup>6</sup> fixé pour chaque Unité Commune de Dispensation (UCD)<sup>7</sup> par le CEPS, sous certaines conditions (voir *infra*).

#### 1.3.5.2.3 *Evaluation médico-économique pour certains médicaments* [57]

L'évaluation médico-économique est effectuée lorsque le laboratoire dépose, à la HAS, un dossier de demande d'inscription (primo-inscription ou extension d'indication) ou un dossier de réinscription pour les médicaments de ville, et si le laboratoire revendique une ASMR I, II ou III et si le médicament est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie. Cet impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie est déterminé par le collège de la HAS (en fonction de données fournies par le laboratoire sur l'incidence du médicament sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et le chiffre d'affaires toutes taxes comprises (TTC) prévisionnel du produit en deuxième année de commercialisation toutes indications confondues<sup>8</sup>). Le laboratoire effectue l'analyse médico-économique, qui est une

---

<sup>5</sup> Taux de remboursement instauré par l'article 41 de la LFSS 2006 et mis en application par l'arrêté du 17 janvier 2006

<sup>6</sup> Tarif de responsabilité = base de remboursement de l'assurance maladie à l'établissement de santé

<sup>7</sup> Le code UCD est une codification établie par le Club Inter-Pharmaceutique. Ce code UCD correspond à la plus petite unité de dispensation (exemple : 1 comprimé, 1 flacon) contrairement au code CIP qui correspond à la présentation du médicament pour les médicaments remboursables délivrés en officine de ville.

<sup>8</sup> Si le chiffre d'affaires TTC prévisionnel du produit en deuxième année de commercialisation toutes indications confondues est supérieur à 20 millions d'euros, le Collège décide d'une évaluation médico-économique, si les autres conditions sont remplies.

analyse comparative de différentes stratégies thérapeutiques pour évaluer leurs bénéfices au regard de leurs coûts. Cette analyse est soumise à la CEESP, qui évalue sa conformité méthodologique aux recommandations de la HAS. Cette conformité est quantifiée selon 5 niveaux :

- méthode conforme aux recommandations de la HAS,
- méthode acceptable avec des réserves mineures au regard des recommandations de la HAS,
- méthode acceptable malgré des réserves importantes au regard des recommandations de la HAS,
- méthode non conforme aux recommandations de la HAS en raison de réserves majeures,
- méthode non conforme aux recommandations de la HAS.

La CEESP rend donc un avis d'efficience, qui mentionne également le résultat quantitatif de l'analyse médico-économique (Ratio Différentiel Coût-Résultat RDCR). Cependant, la CEESP ne se prononce pas sur cette valeur et ne conclut donc pas sur l'efficience du médicament (contrairement au système anglais, dans lequel un seuil conditionnant l'acceptabilité du prix est fixé).

L'avis d'efficience est transmis au CEPS qui l'utilisera comme une aide supplémentaire à la décision pour la fixation du prix, lors de la négociation avec le laboratoire. Cet avis d'efficience est publié sur le site de la HAS simultanément à la publication du prix du médicament au Journal Officiel.

#### *1.3.5.2.4 Fixation du prix <sup>[58]</sup>*

Les prix sont déterminés par convention conclue entre le laboratoire et le CEPS, pour les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale, sur la liste de rétrocession et pour les médicaments hospitaliers onéreux pris en charge en sus de la T2A. A défaut d'accord trouvé entre le CEPS et l'entreprise, le prix est arrêté par décision du comité. Les médicaments hospitaliers ont un prix libre (hors médicaments inscrits sur la liste en sus et hors rétrocession) depuis l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursable (cf. procédures de fixation du prix en ville et à l'hôpital chapitre III.7.1).

Les prix publiés au Journal Officiel sont :

- Pour les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale : le PFHT (prix fabricant hors taxes) et le PPTTC (prix public toutes taxes comprises) qui comprend les marges légales prévues ainsi que les taxes en vigueur ;
- Pour les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession : le prix de vente ;
- Pour les médicaments pris en charge en sus de la T2A, le Tarif de Responsabilité TR.

#### 1.3.5.2.5 Inscription sur la liste des spécialités remboursables et publication du prix

L'inscription sur la liste des médicaments remboursables résulte d'un arrêté pris conjointement par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale <sup>[59]</sup> <sup>[60]</sup>, et publié au Journal Officiel de la République Française JORF.

Cet arrêté précise les indications thérapeutiques prises en charge par l'Assurance Maladie et peut fixer certaines conditions liées à la qualification des prescripteurs, l'environnement des soins ou la procédure de prise en charge.

Il existe quatre listes :

- La liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux ou liste « sécurité sociale » pour les médicaments disponibles en ville <sup>[59]</sup>
- La liste des médicaments ayant un agrément aux collectivités pour les médicaments disponibles à l'hôpital <sup>[61]</sup>
- La liste des médicaments délivrés aux patients ambulatoires par la pharmacie de l'hôpital (Pharmacie à Usage Intérieur PUI) : la liste de rétrocession <sup>[62]</sup>
- La liste en sus de la tarification à l'activité pour les spécialités onéreuses et d'usage hétérogène au sein du GHS <sup>[56]</sup>.

Les médicaments qui n'apportent ni amélioration du SMR ni économie dans le coût du traitement médicamenteux ne peuvent être inscrits sur la liste sécurité sociale <sup>[63]</sup>.

Pour les médicaments ayant vocation à être inscrits sur la liste en sus, le laboratoire formule en parallèle une demande d'inscription sur cette liste. Cette demande est évaluée par le Conseil de l'Hospitalisation, sous tutelle du Ministère de la Santé, qui émet une recommandation à destination de la Ministre, concernant l'inscription de la

spécialité sur la liste en sus de la T2A. Les critères pris en compte par le CH pour l'inscription sur la liste en sus sont exposés en figure 10 [64].

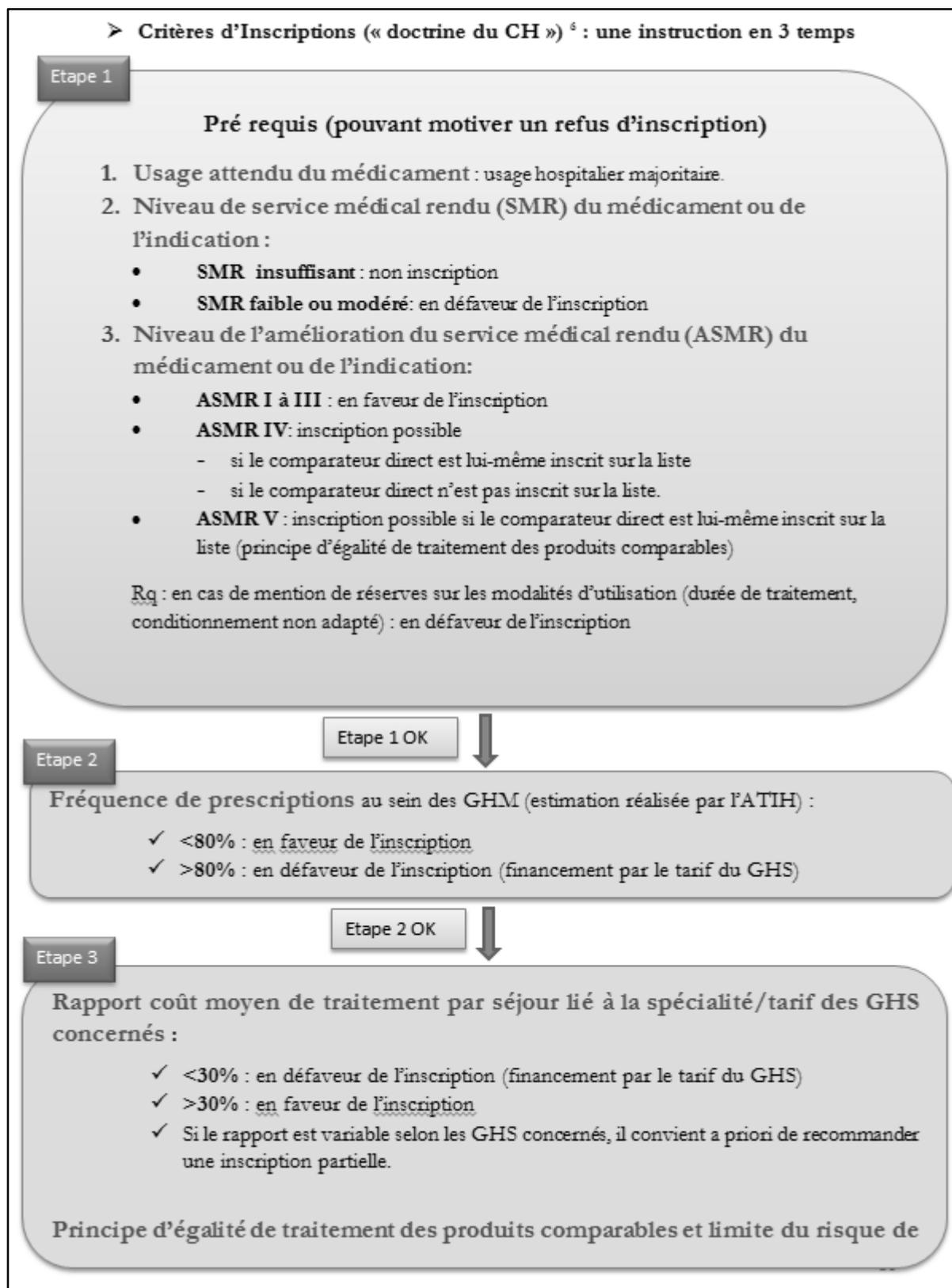
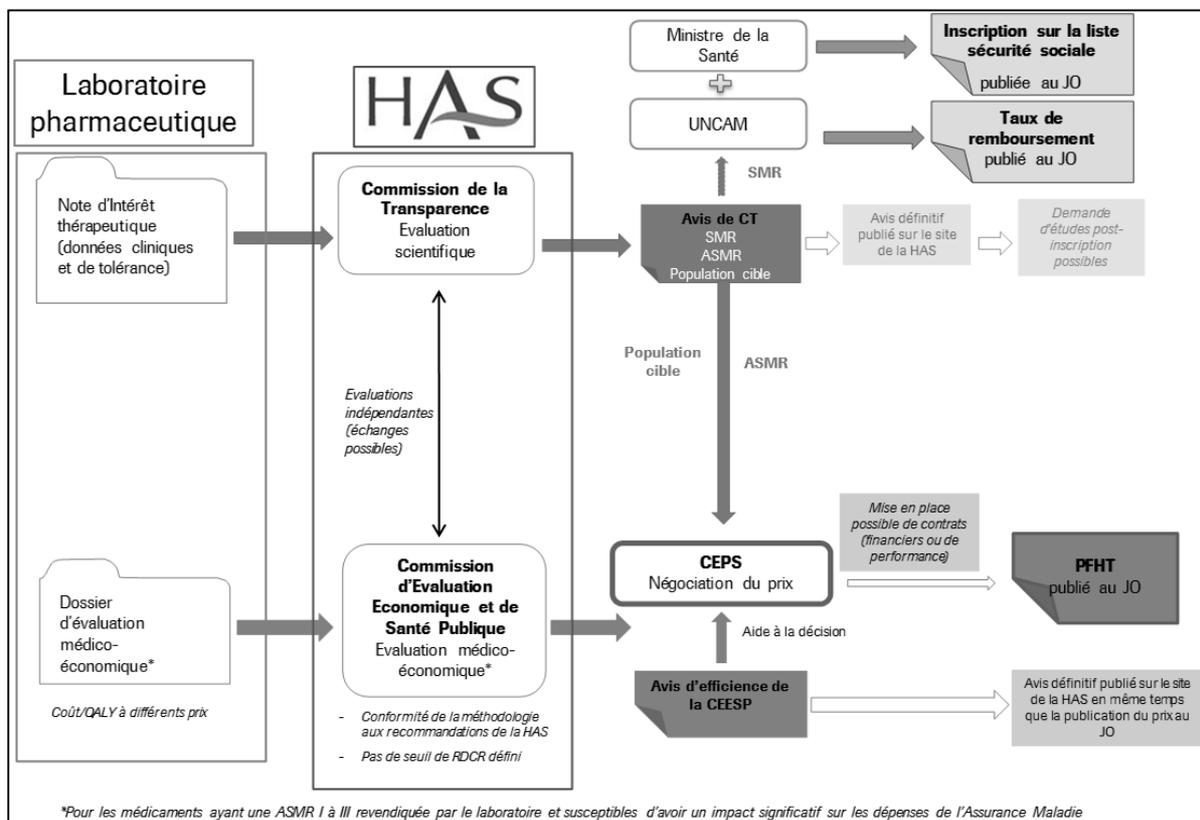


Figure 10: Critères d'inscription sur la liste en sus issus de la recommandation du Conseil de l'Hospitalisation (source Roche)[64]

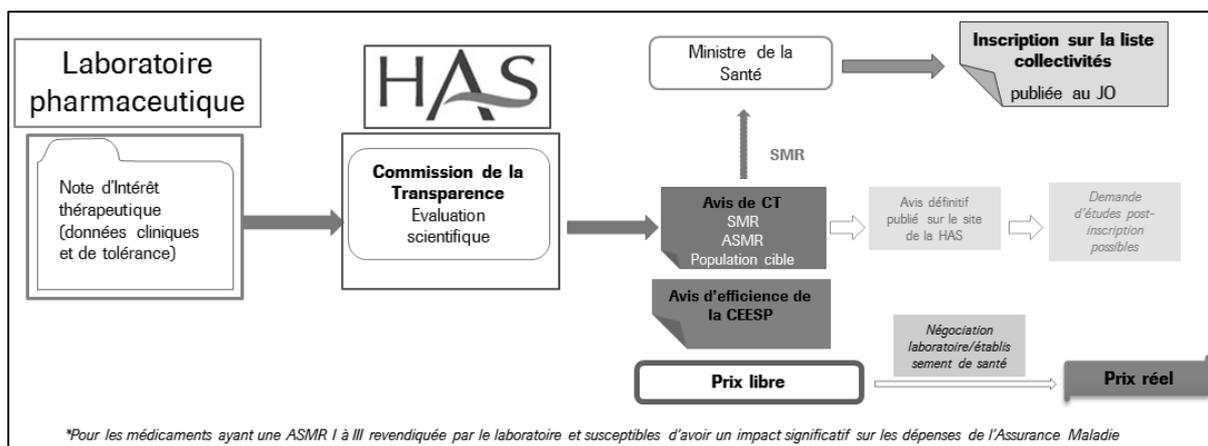
Si elles sont inscrites sur la liste en sus, ces spécialités seront remboursées par l'Assurance Maladie aux établissements en sus du GHS au sein duquel ils sont prescrits.

La procédure est clôturée par la publication simultanée au Journal Officiel des décisions relatives à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables, à la fixation du prix desdits médicaments et du taux de participation de l'assuré [65].

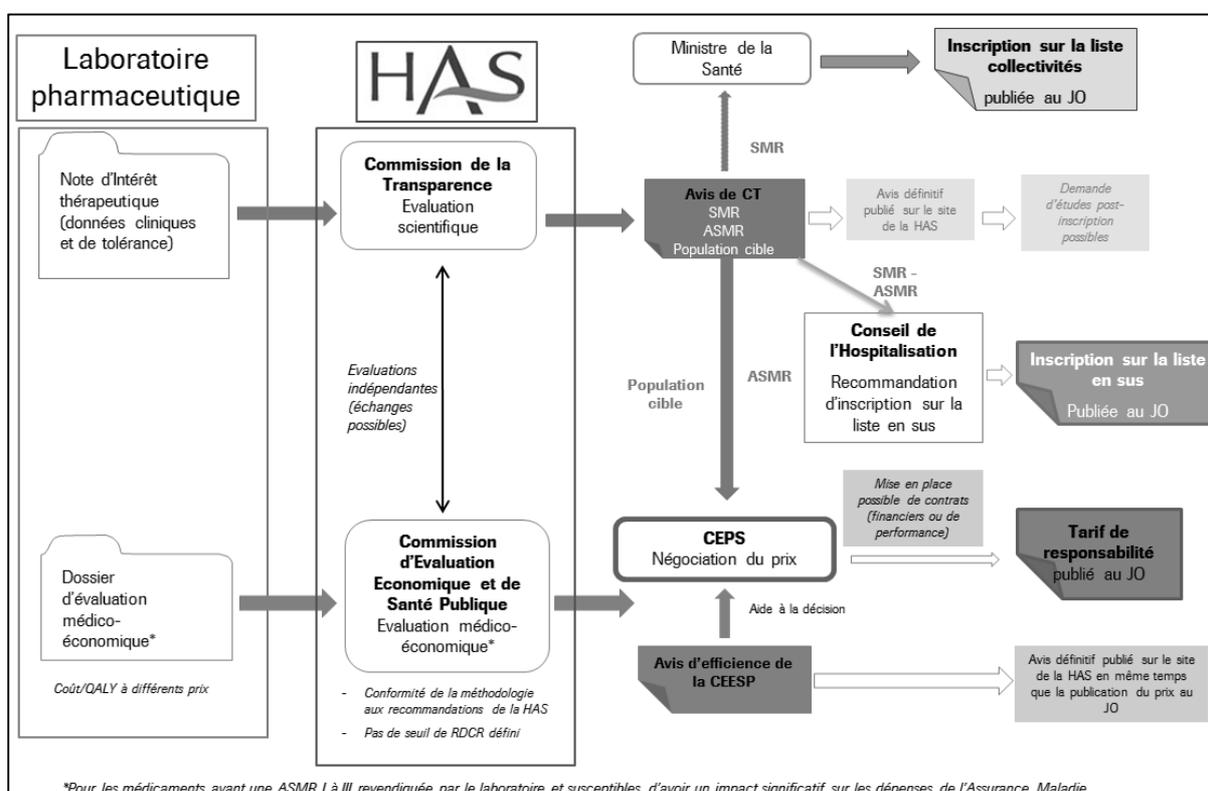
Les figures 9, 10 et 11 synthétisent les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale, sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et sur la liste en sus.



**Figure 11 : Les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste sécurité sociale**



**Figure 12 : Les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités**



**Figure 13: Les différentes étapes de l'accès au marché en France pour les médicaments inscrits sur la liste en sus**

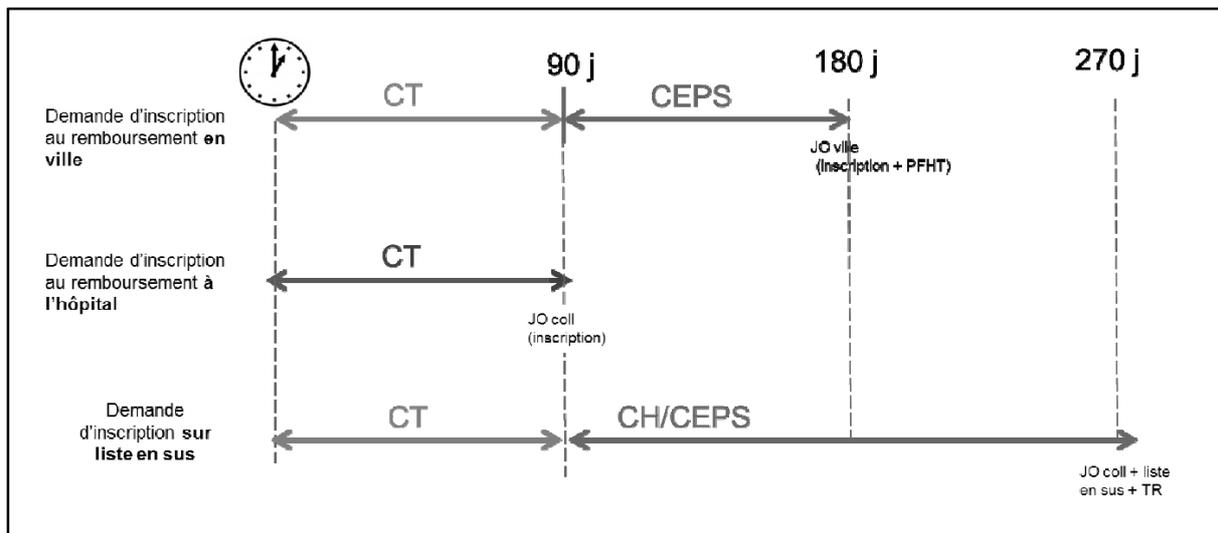
### I.3.5.3 Délais d'Accès au Marché en France

Les délais théoriques d'accès au marché en France sont issus de la Directive européenne Transparence [66], transposée dans le droit français à l'article R163-9 du Code de la Sécurité Sociale, et au décret n° 2015-501 du 30 avril 2015 relatif à la procédure de demande d'inscription d'une spécialité pharmaceutique, d'un produit ou

d'une prestation sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [67].

Ainsi, pour les médicaments de ville et les médicaments hospitaliers, à compter de la réception de la demande par le ministre chargé de la sécurité sociale, les décisions relatives à l'inscription d'un médicament doivent être prises et notifiées à l'entreprise dans un délai de cent-quatre-vingt jours. L'inscription du médicament sur la liste concernée et la fixation de son prix sont publiées au JO dans ce même délai.

Pour les médicaments à vocation à être inscrits sur la liste en sus, ce délai théorique est plus long : en effet, le décret du 30 avril 2015 instaure un délai de cent-quatre-vingt jours entre la demande d'inscription sur liste en sus au Conseil de l'Hospitalisation et la publication au JO de l'arrêté d'inscription sur la liste en sus et de l'arrêté fixant le TR (cf. figure 14).



*Figure 14 : Délais d'Accès au Marché en France (source projet de rapport Polton) [2]*

Une étape régionale supplémentaire est à prendre en compte, correspondant au référencement et à l'achat, *via* les marchés publics hospitaliers, du médicament par les établissements de santé. Les délais associés à ce process ne sont pas négligeables.

### I.3.6 Synthèse des systèmes Prix et Remboursement des 5 pays du Top 5 EU

	<b>Allemagne</b>	<b>Royaume-Uni</b>	<b>Italie</b>	<b>Espagne</b>	<b>France</b>
<b>Système de santé</b>	Assurance sociale et assurances privées	Système national de santé	Système national de santé	Système national de santé	Assurance maladie Fiscalité générale
<b>Système Prix et Remboursement</b>	Evaluation scientifique Free-pricing la première année puis négociation	Evaluation médico-économique Free-pricing	Evaluation scientifique Négociation du prix	Evaluation scientifique Négociation du prix	Evaluation scientifique Négociation du prix
<b>Evaluation</b>	IQWiG (organisme indépendant) G-BA (Gouvernement fédéral)	NICE (organisme indépendant)	AIFA (Gouvernement)	AETS + AUnETS (Gouvernement central et <i>autonomías</i> )	HAS (organisme indépendant)
<b>Fixation du prix</b>	GKV (Assurance-Maladie)	Free-pricing	<i>Comitato Prezzi e Rimborso</i> (Gouvernement)	<i>Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos</i> (Gouvernement)	CEPS (Gouvernement)

<b>Délai théorique d'accès au marché (jours)</b>	0	140	180	180	180
<b>Délai observé d'accès au marché <sup>[68]</sup> (jours)</b>	0	118	347	352	316
<b>Accès à l'Innovation assuré pour les patients</b>	Oui	Non si refus du NICE et prise en charge ni par les CCG ni par le CDF	Oui (inscription automatique sur les formulaires régionaux)	Oui	Oui
<b>Outils de négociation du prix</b>	+ (remises)	+ (PAS)	+++	+++	++
<b>Influence des régions</b>	+	++ (surtout si refus du NICE)	+++	+++	+

*Tableau 1 : Les différents systèmes de prix et remboursement des pays européens du top 5EU*

Le tableau 1 synthétise les différents aspects des systèmes de prix et remboursement dans les cinq pays européens majeurs. Ces derniers sont très différents, notamment le système anglais. Les quatre autres systèmes se ressemblent davantage, avec une convergence récente vers un système de négociation du prix. Néanmoins, les délais d'accès au marché sont encore très hétérogènes (de 0 jour pour l'Allemagne à 352 jours pour l'Espagne). On observe que les systèmes pour lesquels il existe une étape de négociation préalable à la mise sur le marché (Italie, Espagne, France) et pour lesquels les régions ont une forte influence (Italie, Espagne), les délais sont allongés et dépassent largement le délai réglementaire de cent-quatre-vingt jours, imposé par l'Europe.

#### **I.4 Conclusion : des initiatives mais des choix politiques à faire**

De nombreuses initiatives ont été mises en place afin de répondre à la *Directive européenne relative à la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de santé*, et également face aux enjeux d'un accès précoce et effectif de l'Innovation pour les différentes parties prenantes, communs à travers les pays européens. Il est également primordial de conserver un modèle qui a fait de l'Europe un acteur incontournable en termes de compétitivité de l'Innovation pharmaceutique, et qui est un modèle pour le monde entier, notamment pour les Etats-Unis. Une harmonisation est aussi synonyme de renforcement et de puissance de l'Europe à l'International. Selon le rapport Polton<sup>9</sup>, « *une mutualisation du travail avec d'autres agences européennes pourrait aussi être facteur de gains de productivité* » [2] et donc impacter les délais d'accès au marché en les réduisant.

Cependant, on constate que les systèmes de remboursement et prix des médicaments sont encore très hétérogènes. Même s'il existe une convergence de l'ensemble des états concernant la régulation du médicament, l'harmonisation sera certainement longue à atteindre.

---

<sup>9</sup> Dominique Polton est conseillère auprès du Directeur général de la CNAMTS et a été missionnée par Marisol Touraine pour proposer des axes de réforme du système d'évaluation des médicaments. Le projet de rapport final a été publié le 9 septembre 2015.

## Partie II. Déterminants des délais d'Accès au Marché en France

Au vu des délais observés en Europe et en France, les facteurs qui pourraient déterminer les délais d'Accès au Marché en France méritent d'être évalués plus précisément.

La liste en sus, sur laquelle sont inscrits les médicaments hospitaliers onéreux et d'usage hétérogène parmi les Groupes Homogènes de Malades (GHM), a été prise comme support. La plupart des innovations hospitalières y sont inscrites. La finalité de l'étude menée était de déterminer si les délais d'accès au marché étaient effectivement trop longs, et si tel était le cas, de pouvoir quantifier ce retard et identifier les facteurs pouvant influencer ces délais.

### II.1 Introduction

A l'hôpital, il existe quatre modes de financement des médicaments :

- Les Groupes Homogènes de Séjour (GHS),
- L'enveloppe MIGAC (Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation)<sup>10</sup> dont une partie finance les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU),
- La rétrocession pour les médicaments destinés aux patients ambulatoires et délivrés par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) (budget de l'Assurance Maladie de ville),
- La liste en sus ou hors GHS pour certains médicaments innovants et onéreux et dont l'utilisation chez les patients est trop hétérogène pour qu'ils soient intégrés au sein d'un GHS (budget de l'Assurance Maladie hospitalier).

L'ensemble de la procédure, de l'obtention de l'AMM à la publication du TR, devrait durer théoriquement 314 jours (*cf infra*). Or, la moyenne constatée entre 2010 et 2015 est de 490 jours. Il est pourtant primordial de permettre un accès le plus précoce possible à ces médicaments, étant pour la plupart des innovations répondant potentiellement à un besoin thérapeutique peu ou non couvert.

---

<sup>10</sup> MIGAC: enveloppe votée chaque année par le Parlement dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale

## **II.2 Objectif de l'étude**

L'objectif de l'étude est de déterminer les facteurs qui pourraient influencer mes délais d'accès au marché des médicaments de la liste en sus (délais totaux et intermédiaires). Quarante-deux observations ont été recensées, qui correspondent aux médicaments inscrits sur la liste en sus depuis 2010 et étant allés au bout de leur processus d'accès au marché, au 5 mai 2015.

## **II.3 Matériel et méthode**

Les médicaments inscrits sur la liste en sus ont été identifiés au fil de l'eau depuis 2010, grâce à la publication de leur inscription sur la liste en sus au Journal Officiel, et ont été intégrés au sein d'une base de données au fur et à mesure. Les médicaments concernés sont recensés dans le tableau 34 de l'annexe.

Dans cette base de données, les dates d'obtention d'AMM, d'avis de la Commission de la Transparence (avis de CT), de passage en Conseil de l'Hospitalisation (CH), d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités, d'inscription sur la liste en sus (T2A) et de publication du tarif de responsabilité (TR) ont été renseignées. Le statut des médicaments (anciennement sous ATU, biosimilaire, complément de gamme, extension d'indication) ainsi que l'existence préalable de comparateurs du médicament, ont également été renseignés.

Les délais étudiés étaient les suivants :

- Délai global d'accès au marché, entre la date d'obtention de l'AMM et la publication du Tarif de Responsabilité au Journal Officiel : AMM – TR
- Délai entre la date d'obtention de l'AMM et la publication de l'arrêté d'inscription sur la liste en sus : AMM-T2A
- Délai entre la date d'obtention d'AMM et la date de l'avis de la Commission de la Transparence : AMM – avis de CT
- Délai entre la date de l'avis de la Commission de la Transparence et la publication du Tarif de Responsabilité au Journal Officiel : avis de CT – TR.

Le logiciel STATA a permis la réalisation des analyses statistiques.

Des tests paramétriques de Student d'égalité des moyennes ont permis de réaliser les analyses suivantes, l'effectif des échantillons (ou au moins un des deux échantillons) analysés étant supérieur à 30 :

- Différence entre le délai moyen observé total d'accès au marché (AMM-TR) et le délai théorique
- Différence entre le délai moyen observé d'instruction par la Commission de la Transparence et entre le délai moyen observé de procédure de négociation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS
- Différence entre le délai moyen observé d'instruction par la Commission de la Transparence (AMM-avis CT) et le délai théorique
- Différence entre le délai moyen observé de procédure de négociation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS (avis CT-TR) et le délai théorique
- Différences de délais (AMM-TR, AMM-avis CT et avis CT-TR) en fonction des SMR.

Les p value correspondent à un test unilatéral : la différence était observée dans un seul sens (délai supérieur ou inférieur).

Des tests non paramétriques de Mann et Whitney d'égalité des moyennes ont été effectués pour réaliser l'analyse de la différence de délais (AMM-TR, AMM-avis CT et avis CT-TR) en fonction des ASMR, l'effectif des échantillons analysés étant inférieur à 30.

Des régressions linéaires ont également été réalisées pour tester l'influence de certaines caractéristiques sur les délais :

- Influence sur les délais AMM-TR, AMM-avis CT et avis CT-TR :
  - Du fait que le médicament ait fait l'objet d'une ATU
  - De l'absence de passage par le CH (compléments de gamme et biosimilaires)
  - De l'aire thérapeutique
  - De l'existence préalable de comparateurs ;
- Influence sur les délais AMM-TR:
  - Du fait que le médicament soit un biosimilaire ;

- Du fait que le médicament soit un complément de gamme.

Pour chacune des analyses statistiques, un risque  $\alpha=10\%$  a été utilisé.

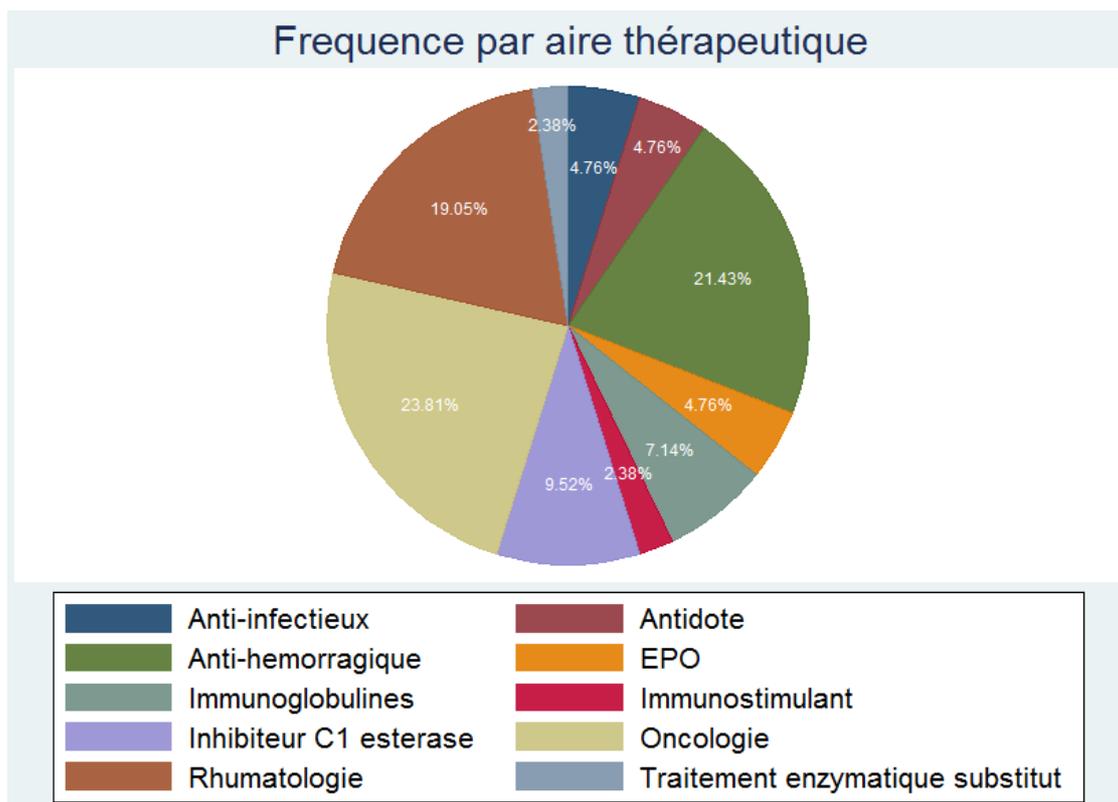
Les délais théoriques ont été déterminés grâce à la directive européenne Transparence [66], transposée dans le droit français à l'article R163-9 du *Code de la Sécurité Sociale*, et au décret n° 2015-501 du 30 avril 2015 [67].

## II.4 Résultats

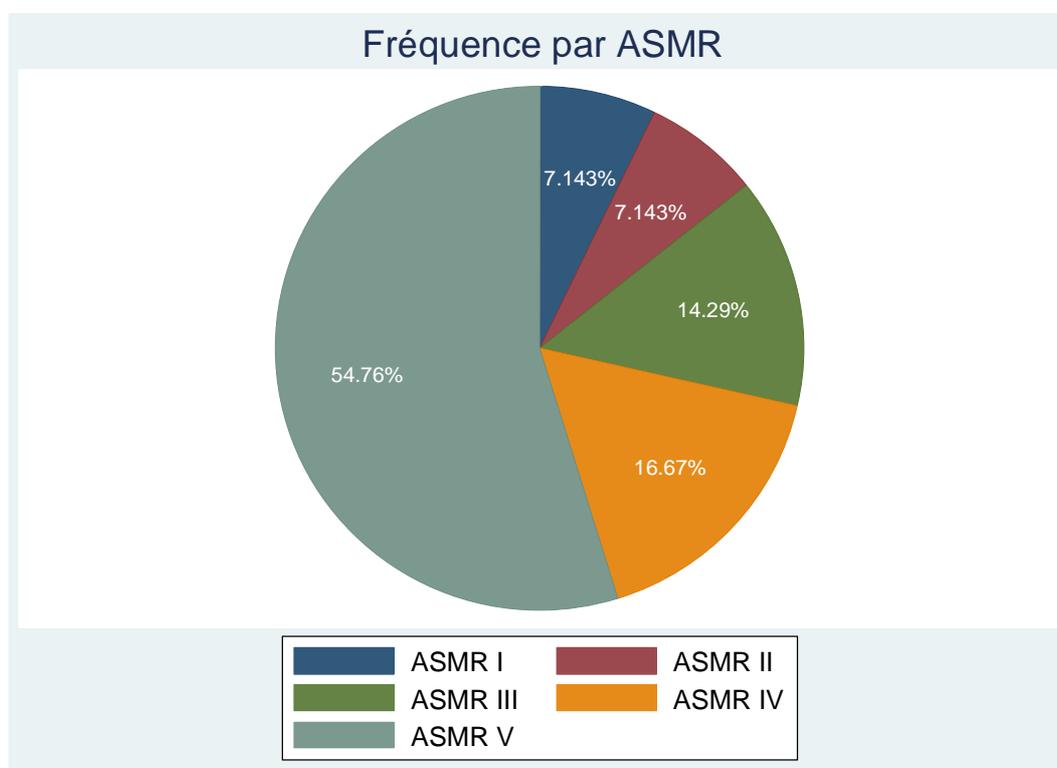
### II.4.1 Analyse descriptive des caractéristiques des médicaments

Dans un premier temps, les différentes variables explicatives ont été décrites. L'échantillon comportait (cf. tableau 35 en annexe):

- 23,8% de médicaments ayant fait l'objet d'ATU ;
- Moins de 5% de médicaments biosimilaires (Inflectra®, Remsima®) ;
- Environ 7% de compléments de gamme (formes sous-cutanée : Orenicia®, Herceptin®, Roactemra®) ;
- 90,5% des médicaments avaient un ou plusieurs comparateurs déjà existants ;
- 86% des médicaments étaient passés par le Conseil de l'Hospitalisation pour une recommandation d'inscription ou de non inscription sur la liste en sus ;
- Les aires thérapeutiques les plus représentées étaient l'oncologie (23,8%), les anti-hémorragiques (21,4%) et la rhumatologie (19,1%) (cf. figure 15) ;
- La majorité des médicaments avaient obtenu une ASMR V suite à leur évaluation par la Commission de la Transparence (54,8%) (cf. figure 16);
- La majorité des médicaments avaient obtenu un SMR important (92,9%).



*Figure 15 : Proportion des médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 par aire thérapeutique*



*Figure 16: Part des ASMR des médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

## II.4.2 Analyse descriptive des différents délais étudiés

Dans un second temps, pour chaque délai étudié, sa moyenne, ainsi que les valeurs extrêmes ont été décrites dans le tableau 2.

	Moyenne	Valeur minimale	Valeur maximale
AMM – Avis de CT	253,45	48	1540
Avis de CT – JO coll	116,02	30	658
JO coll – JO T2A	45,33	-84	566
JO T2A – JO TR	75,12	8	590
Avis de CT – JO TR	297,62	72	1360
AMM – JO T2A	414,81	160	2198
AMM – JO TR	489,93	183	2788

*Tableau 2 : Moyenne, médiane et valeurs extrêmes des délais observés sur les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 (jours)*

Le délai global moyen d'accès au marché (entre la date d'obtention de l'AMM et la publication du Tarif de Responsabilité au JO) est de 490 jours.

Le délai moyen entre l'AMM et l'avis de CT est de 253 jours ; celui entre l'avis de CT et la publication du TR est de 298 jours.

La valeur négative dans le délai JO coll – JO T2A correspond à Roactemra® sous-cutané dont l'inscription aux collectivités est survenue après celle sur la liste T2A.

## II.4.3 Analyses statistiques des facteurs pouvant influencer les délais

### II.4.3.1 Adéquation de la distribution des variables continues à la loi Normale

En vue de procéder à des analyses statistiques, l'adéquation de la distribution des variables continues à la loi Normale est vérifiée, en effectuant un test d'adéquation à la loi Normale.

L'hypothèse  $H_0$  est que la variable est distribuée selon une loi Normale.

Le coefficient Skewness, coefficient d'asymétrie, doit se rapprocher de 0 pour juger de la symétrie de la distribution. Le coefficient Kurtosis, coefficient d'aplatissement, doit se rapprocher de 3 pour exclure la présence d'un pic (la distribution doit être « aplatie »).

On observe que pour chacune de nos variables continues, les valeurs du coefficient Skewness et Kurtosis sont supérieures à, respectivement, 0 et 3.

Les tests d'adéquation montrent que la probabilité de se tromper en acceptant  $H_0$  est égale à 0. On rejette donc l'hypothèse  $H_0$  : le coefficient Skewness est significativement différent de 0 et le coefficient Kurtosis est significativement différent de 3. Les variables continues ne suivent donc pas une loi Normale. Ceci s'explique par la taille de l'échantillon qui est trop faible pour observer une distribution normale et par des valeurs extrêmes parfois très éloignées de la moyenne.

Pour les tests de comparaison de moyennes sur des échantillons d'effectif supérieur à 30 (pour au moins un des deux échantillons analysés), on utilisera le test paramétrique de Student. Cependant, pour comparer les moyennes de deux échantillons dont l'effectif est inférieur à 30, nous utiliserons un test non paramétrique de Mann et Witney d'égalité de moyennes.

### II.4.3.2 Le délai d'accès au marché est-il significativement plus long que le délai théorique ?

Le délai théorique d'accès au marché, c'est-à-dire le délai entre la date d'obtention de l'AMM et la publication du TR au JO, a été déterminé à 314 jours (cf. figure 17):

- 30 jours entre l'AMM et le dépôt du dossier à la CT (nous avons considéré que le laboratoire déposait le dossier de remboursement à la CT un mois après l'obtention de l'AMM) ;
- 90 jours pour l'instruction par la Commission de la Transparence [65] ;
- 14 jours entre le passage en CT et la disponibilité de l'avis de CT définitif (nous avons considéré que le laboratoire effectuait sa demande d'inscription sur la liste en sus 14 jours après le passage en CT, au moment de la disponibilité de l'avis de CT définitif - qui doit être joint au dossier de demande d'inscription sur la liste en sus pour le Conseil de l'Hospitalisation)
- 180 jours entre la demande d'inscription sur liste en sus au Conseil de l'Hospitalisation et la publication de l'arrêté fixant le TR [67].

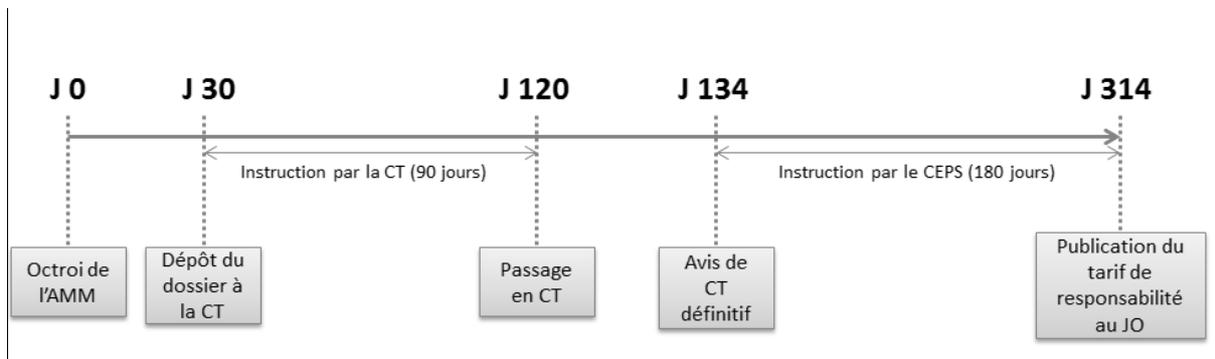


Figure 17: Délais théoriques des procédures d'Accès au Marché pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

Afin de répondre à cette question, a été effectué un test de Student d'égalité de moyennes, entre le délai moyen observé entre AMM et publication du TR au JO, et les 314 jours théoriques.

Hypothèse  $H_0$  : il n'existe pas de différence significative entre le délai moyen observé AMM-TR et le délai théorique de 314 jours, à un risque  $\alpha=10\%$ .

La p-value associée à la probabilité que le délai moyen AMM-TR (489,93 jours) soit :

- différent de 314 jours est de 0,0119 ;
- supérieur à 314 jours est de 0,0060.

On rejette  $H_0$  : il existe une différence significative entre le délai global d'accès au marché observé et le délai théorique. Le test unilatéral montre que le délai observé est supérieur au délai théorique.

Le délai global d'accès au marché en France pour les médicaments de la liste en sus est significativement supérieur au délai théorique de 314 jours.

#### *II.4.3.3 Quelle est l'étape la plus longue dans le processus de l'accès au marché des médicaments de la liste en sus ?*

L'objectif était de déterminer si l'étape la plus longue incombait à l'instruction par la Commission de la Transparence ou à la procédure de fixation du TR par le CEPS.

Un test de Student d'égalité des moyennes a été effectué afin de comparer les délais AMM-avis de CT et avis de CT-TR pour identifier si un des deux délais est significativement plus long que l'autre.

Il a été effectué en deux temps : on compare la moyenne de la variable AMM-avis de CT à 297,62 jours (délai moyen observé avis de CT-TR) et on compare la moyenne de la variable avis de CT-TR à 253,45 jours (délai moyen observé AMM – avis de CT).

Les hypothèses  $H_0$  sont : il n'existe pas de différence significative entre le délai théorique et le délai moyen observé, à un risque  $\alpha=10\%$  (cf. tableau 3).

	p-value associée à la probabilité que la moyenne soit différente de la valeur
Comparaison moyenne AMM-avis CT à 297,62	0,3471
Comparaison avis de CT-TR à 253,45	0,2206

*Tableau 3 : Test de Student d'égalité des moyennes - délai moyen observé AMM-avis CT et délai moyen observé avis CT-TR pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

On accepte  $H_0$  : il n'existe pas de différence significative entre le délai théorique et le délai moyen observé, à un risque  $\alpha=10\%$ .

Les délais associés aux procédures d'évaluation du médicament par la Commission de la Transparence et de fixation du prix par le CEPS ne sont pas statistiquement différents.

#### *II.4.3.4 Le délai d'instruction par la Commission de la Transparence respecte-t-il les quatre-vingt-dix jours théoriques ?*

Il a été considéré que le laboratoire déposait le dossier de remboursement un mois après l'obtention de l'AMM (obligation réglementaire pour les ATU et volonté de mettre à disposition l'innovation aux patients le plus rapidement possible pour les ATU et les non ATU).

Un test de Student d'égalité des moyennes a été effectué afin de comparer le délai moyen AMM-avis de CT à 120 jours.

Hypothèse  $H_0$  : il n'existe pas de différence significative entre le délai moyen observé AMM-avis de CT et le délai théorique de 120 jours, à un risque  $\alpha=10\%$ .

La p-value associée à la probabilité que le délai moyen AMM-avis de CT (253,45 jours) soit

- différent de 120 jours est de 0,0064 ;
- supérieur à 120 jours est de 0,0032.

La p-value associée à la probabilité que le délai moyen AMM-avis de CT soit supérieur à 120 jours est de 0,0032.

On rejette  $H_0$  : il existe une différence significative entre le délai AMM-avis de CT et le délai théorique de 120 jours. Le test unilatéral montre que le délai observé est supérieur au délai théorique.

Le délai d'instruction du dossier par la Commission de la Transparence, en vue de l'évaluation scientifique d'un médicament ultérieurement inscrit sur la liste en sus, ne respecte pas les 90 jours théoriques.

#### *II.4.3.5 Le délai de la procédure de fixation du prix par le CEPS respecte-t-il les cent quatre-vingt jours théoriques ?*

Il a été considéré que le laboratoire effectuait sa demande d'inscription sur la liste en sus 14 jours après le passage en CT, et qu'au terme des 14 jours suivant la Commission à laquelle le médicament est évalué, l'avis de CT définitif était disponible. Celui-ci doit en effet être joint au dossier de demande d'inscription sur la liste en sus pour le Conseil de l'Hospitalisation [67].

Un test d'égalité des moyennes a été réalisé afin de comparer le délai moyen avis de CT-TR à 194 jours.

Hypothèse  $H_0$  : il n'existe pas de différence significative entre le délai moyen observé avis de CT-TR et le délai théorique de 194 jours, à un risque  $\alpha=10\%$ .

La p-value associée à la probabilité que le délai moyen avis de CT-TR (297,62 jours) soit :

- différent de 194 jours : 0,0057 ;
- supérieur à 194 jours : 0,0028.

On rejette  $H_0$  : il existe une différence significative entre le délai avis de CT-TR et le délai théorique de 194 jours. Le test unilatéral montre que le délai observé est supérieur au délai théorique.

Le délai relatif à la procédure de fixation du prix des médicaments de la liste en sus par le CEPS ne respecte pas les 180 jours théoriques. Ce délai théorique est néanmoins récent : il a en effet été inscrit dans la loi le 30 avril 2015 [67].

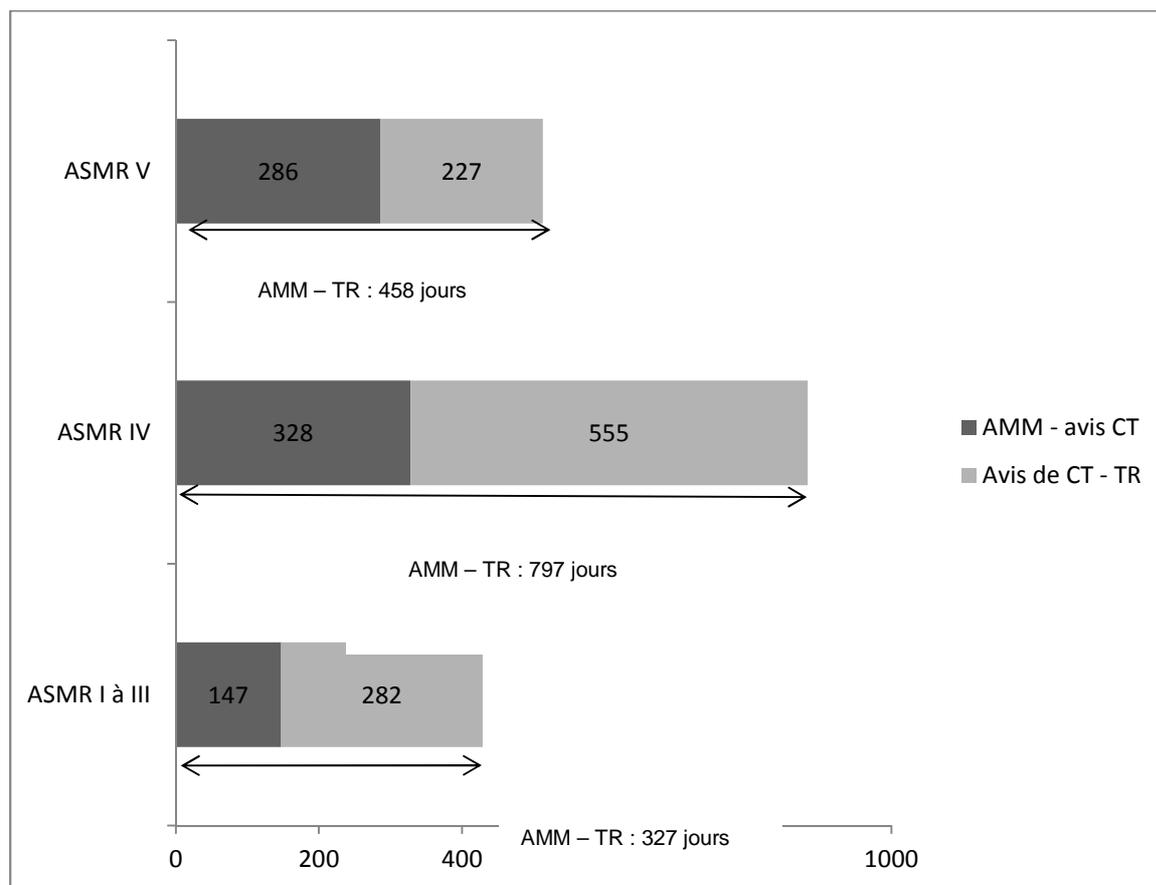
#### II.4.3.6 Existe-t-il des différences de délais selon les ASMR ?

Afin de procéder aux analyses permettant de vérifier les hypothèses, les ASMR I à III ont été regroupées, qui font l'objet d'une évaluation scientifique et d'un processus de fixation du prix homogènes. En effet, l'accord cadre du 5 décembre 2012 entre le CEPS et les industries pharmaceutiques garantit aux médicaments ayant une ASMR I, II ou III, un niveau de prix qui ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens comparables (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni) [9].

Une nouvelle variable pour regrouper les ASMR I à III a donc été générée.

Cette analyse a été réalisée car l'hypothèse est que, compte tenu d'une procédure de négociation établie pour les ASMR IV, les délais sont allongés pour les ASMR IV.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des délais selon les ASMR a été réalisée (cf. graphique 1).



Graphique 1 : Délais d'accès au marché en fonction des ASMR des médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 (jours)

Il a été mis en évidence que :

- L'ensemble des délais moyens associés aux ASMR IV sont supérieurs à ceux associés aux ASMR I à III et aux ASMR V (notamment le délai AMM-TR, AMM-T2A et avis CT-TR ce qui illustre le délai plus long dû à la procédure de négociation du TR avec le CEPS pour les ASMR IV) ;
- Les délais moyens AMM-TR, AMM-T2A et AMM-avis de CT sont plus longs pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III ; le délai moyen avis CT-TR est en revanche plus court pour les ASMR V. Ceci illustre une procédure d'instruction plus longue par la CT pour les ASMR V (certainement plus de cas d'audition si le laboratoire n'avait pas sollicité d'ASMR V initialement) et une procédure plus courte de fixation du TR, les médicaments avec ASMR V ne faisant pas l'objet d'une négociation âpre avec le CEPS, devant avoir un TR inférieur au comparateur existant).

Ces analyses descriptives conditionneront le « sens » des résultats obtenus avec les analyses statistiques.

Un test non paramétrique de Mann et Whitney d'égalité des moyennes a permis de comparer les délais AMM-T2A, AMM-TR, AMM-avis de CT et avis de CT-TR pour les ASMR 1 à 3, par rapport aux ASMR 4 et par rapport aux ASMR 5 ; ont également été comparés les délais des ASMR 4 par rapport aux ASMR 5 (l'effectif des échantillons était dans tous les cas, inférieur à 30).

Les hypothèses H0 sont : il n'existe pas de différence significative entre les délais moyens observés en fonction des ASMR, à un risque  $\alpha=10\%$ .

Délai	Différence de délai (délai moyen ASMR I à III – délai moyen ASMR IV) (jours)	p-value associée à la probabilité que le délai associé à l'ASMR IV soit supérieur au délai associé aux ASMR I à III
AMM-T2A	-330,21	0,0311
AMM-TR	-424,89	0,0469
AMM-avis de CT	-181,39	0,8990
Avis de CT-TR	-273,31	0,0469

*Tableau 4 : Tests de Mann et Witney d'égalité des moyennes des délais moyens observés entre les ASMR I à III et les ASMR IV pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

Délai	Différence de délai (délai moyen ASMR I à III – délai moyen ASMR V) (jours)	p-value associée à la probabilité que le délai associé à l'ASMR V soit supérieur au délai associé aux ASMR I à III
AMM-T2A	-111,89	0,0884
AMM-TR	-85,58	0,1807
AMM-avis de CT	-139,64	0,2441
Avis de CT-TR	54,36	0,6264

*Tableau 5 : Tests de Mann et Witney d'égalité des moyennes des délais moyens observés entre les ASMR I à III et les ASMR V pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

Délai	Différence de délai (délai moyen ASMR IV – délai moyen ASMR V) (jours)	p-value associée à la probabilité que le délai associé à l'ASMR IV soit supérieur au délai associé aux ASMR V
AMM-T2A	218,32	0,4043
AMM-TR	339,32	0,1412
AMM-avis de CT	41,75	0,6589
Avis de CT-TR	327,66	0,0070

Tableau 6 : Tests de Mann et Witney d'égalité des moyennes des délais moyens observés entre les ASMR IV et les ASMR V pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

A un risque  $\alpha=10\%$ , il a été mis en évidence que :

- Le délai moyen d'accès au marché (AMM-TR) pour les ASMR IV était significativement plus long, de 425 jours par rapport aux ASMR I à III ( $p=0,0469$ ) (cf. tableau 4) et de 339 jours par rapport aux ASMR V (NS) (cf. tableau 6). Ce délai plus important est dû à la procédure de négociation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS, plus long pour les ASMR IV, par rapport aux ASMR I à III (273 jours,  $p=0,0469$ ) et aux ASMR V (328 jours,  $p=0,0070$ ) ;
- Le délai AMM-T2A est significativement plus long pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III ( $p=0,0884$ ) (cf. tableau 5). Ceci peut être expliqué par l'instruction de l'évaluation par la CT, plus longue de 140 jours pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III (NS). Ceci peut être dû à un désaccord du laboratoire sur l'attribution de l'ASMR V et engendrer des demandes d'audition, qui retardent donc l'instruction par la CT.

La procédure de négociation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS retarde significativement l'accès au marché pour les ASMR IV.

Le délai d'accès au marché est plus long pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III, ceci pouvant être expliqué par une instruction plus longue par la Commission de la Transparence (non significatif).

#### *II.4.3.7 Existe-t-il des différences de délais selon les SMR ?*

L'objectif était d'étudier l'impact du SMR sur les différents délais.

Dans un premier temps, les SMR faibles et modérés sont regroupés en générant une nouvelle variable.

Ensuite, une analyse descriptive des délais moyens en fonction des deux groupes de SMR est réalisée (cf. tableau 7).

	AMM – T2A	AMM - TR	AMM-Avis de CT	Avis de CT - TR
SMR important	379,31	441,95	228,59	270,15
SMR faible et modéré	876,33	1113,67	576,67	654,67

*Tableau 7 : Délais moyens en fonction des SMR pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015 (jours)*

Une analyse statistique est effectuée grâce à un test de Student d'égalité des moyennes afin de comparer les délais AMM-T2A entre les SMR importants et les SMR faible et modéré. Un test de Student est utilisable car l'effectif d'un des deux échantillons (SMR important) est supérieur à 30 (39).

Hypothèse  $H_0$  : il n'existe pas de différence significative entre les délais moyens observés en fonction des SMR, à un risque  $\alpha=10\%$ .

	AMM – T2A	AMM - TR	AMM-Avis de CT	Avis de CT - TR
Différence de délai (SMR modéré et faible – SMR important) (jours)	497,03	671,72	-348,08	384,51
p-value associée à la probabilité que le délai SMR modérés et faibles soit :				
- supérieure au délai SMR importants	0,0110	0,0040		0,0020
- inférieure au délai SMR importants			0,0262	

Tableau 8 : Test de Student d'égalité des moyennes en fonction des SMR pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

A un risque  $\alpha=10\%$ , il a été mis en évidence que le délai moyen total d'accès au marché (AMM-TR) pour les SMR faibles et modérés était significativement plus long que pour les SMR importants ( $p=0,0110$ ). Ceci s'explique par le délai entre l'avis de CT et la publication de TR ( $p=0,0020$ ). Une des explications pourrait être que les SMR faibles et modérés sont plus difficilement inscrits sur la liste en sus [64] et que ce faible niveau de SMR peut jouer sur les négociations du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS (cf. tableau 8).

Néanmoins, le très faible effectif de l'échantillon SMR faibles et modérés empêche de conclure formellement.

Le délai moyen total d'accès au marché (AMM-TR) pour les SMR faibles et modérés est significativement plus long que pour les SMR importants, dû au délai entre l'avis de CT et la publication du TR.

Néanmoins, cette conclusion est à considérer avec précaution, compte tenu de l'effectif réduit des SMR faibles et modérés.

#### II.4.3.8 Existe-t-il une corrélation entre le fait que le médicament soit une ancienne ATU et les délais d'accès au marché?

L'objectif est de déterminer si le fait qu'un médicament ayant fait l'objet d'une ATU, a un impact sur les délais.

Une régression linéaire univariée du fait que le médicament soit une ancienne ATU (variable binaire oui/non) sur le délai global AMM-TR, sur le délai AMM-avis CT et sur le délai avis CT-TR est réalisée (cf. tableau 9).

	Coefficient de régression (jours)	p-value	Interprétation
Délai AMM-TR	185,42	0,242	Le délai est augmenté pour les anciennes ATU mais non statistiquement significatif
Délai AMM – avis de CT	14,24	0,898	Le délai est augmenté pour les anciennes ATU mais non statistiquement significatif
Délai avis de CT-TR	161,81	0,051	Le délai statistiquement augmenté pour les anciennes ATU

Tableau 9 : Régression linéaire univariée ATU (O /N) sur les délais (risque  $\alpha=10\%$ ) (référence : non ATU) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

Le délai d'accès au marché est plus long de 185 jours pour les médicaments ayant fait l'objet d'ATU, mais cette différence n'est pas statistiquement significative.

Cependant, le délai entre l'avis de CT et la publication du TR est statistiquement plus long de 162 jours pour les médicaments ayant fait l'objet d'ATU ( $p=0,051$ ).

L'augmentation significative du délai entre l'avis de CT et le TR est à expliquer. Une régression linéaire multivariée est donc effectuée en contrôlant par le niveau d'ASMR et l'existence de comparateur.

Dans un premier, temps la part des différentes ASMR parmi les ATU est déterminée: parmi les spécialités ayant fait l'objet d'ATU, 50% ont reçu une ASMR I à III, 40% une ASMR IV et 10% une ASMR V.

	Coefficient de régression (jours)	p-value
Délai pour les ASMR IV par rapport aux ASMR I à III	285,38	0,003
Délai pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III	-24,48	0,734
Existence de comparateur	-326,59	0,004

*Tableau 10 : Régression linéaire multivariée ATU (O /N) sur le délai avis CT-TR (risque  $\alpha=10\%$ ) (références : non ATU, ASMR I à III et pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*  
Les anciennes ATU ayant obtenu une ASMR IV ont un délai avis de CT-TR plus long de 285 jours ( $p=0,003$ ) par rapport aux ASMR I à III. Ceci n'est pas observé pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III (cf. tableau 10).

Le délai augmenté entre l'avis de CT et le TR semble donc être expliqué par le délai augmenté pour les ASMR IV.

Il est également observée une diminution de 327 jours du délai avis de CT-TR pour les anciennes ATU par rapport aux non ATU, statistiquement significative ( $p=0,004$ ), lorsqu'il existe un comparateur.

Le délai avis de CT-TR est significativement plus long de 162 jours pour les médicaments ayant fait l'objet d'ATU ( $p=0,051$ ). Ces médicaments ont obtenu, dans 40% des cas, une ASMR IV, ce qui explique un délai rallongé de négociation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS, de 285 jours ( $p=0,003$ ).

#### *II.4.3.9 Existe-t-il une corrélation entre un passage en Conseil de l'Hospitalisation et les délais d'accès au marché ?*

Les médicaments ayant vocation à être inscrits sur la liste en sus doivent faire l'objet d'une recommandation d'inscription par le Conseil de l'Hospitalisation. Cette recommandation concerne les primo-inscriptions de nouvelles entités. Elle ne concerne pas les compléments de gamme, les génériques et les biosimilaires.

L'objectif est de déterminer si le fait qu'un médicament soit passé en Conseil de l'Hospitalisation en vue d'une recommandation d'inscription sur la liste en sus, a un impact sur les délais.

Une régression linéaire univariée du passage en Conseil de l'Hospitalisation (variable binaire oui/non) sur le délai global AMM-TR et sur le délai avis CT-TR (le délai AMM-avis de CT n'est pas impacté car le passage en CH survient après l'instruction par la CT) a été réalisée (cf. tableau 11).

	Coefficient de régression (jours)	p-value
Délai AMM-TR (jours)	185,42	0,242
Délai avis de CT-TR (jours)	173,97	0,086

Tableau 11 : Régression linéaire univariée du passage en Conseil de l'Hospitalisation sur les délais (référence = aucun passage en CH) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

A un risque  $\alpha=10\%$ , le délai entre l'avis de CT et la publication du TR est significativement augmenté de 174 jours ( $p=0,086$ ), ce qui correspond bien au passage en Conseil de l'Hospitalisation.

Le passage en Conseil de l'Hospitalisation en vue de sa recommandation d'inscription sur la liste en sus retarde de 174 jours l'accès au marché.

#### II.4.3.10 Existe-t-il une corrélation entre l'aire thérapeutique et les délais d'accès au marché ?

L'objectif est de savoir si l'aire thérapeutique peut jouer sur les délais d'accès au marché.

Dans un premier temps, une analyse descriptive des délais en fonction des aires thérapeutiques est réalisée (cf. tableau 12).

	Délai AMM - TR	Délai AMM – avis de CT	Délai ACT - TR
Anti-infectieux	460	201	259
Antidote	888,5	538	350,5
Anti-hémorragique	306,4	125,3	209
EPO	237	104	232
Immunoglobulines	552,3	428,3	224,3
Immunostimulant	237	138	178
Inhibiteur C1 estérase	436	181	332,3
Oncologie	396,6	137,1	334,9
Rhumatologie	532	346,6	255,9
Traitement enzymatique substitutif	2788	1540	1360

Tableau 12 : Délais moyens par aire thérapeutique (jours) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

Le délai total d'accès au marché le plus important est observé pour les traitements enzymatiques substitutifs (1360 jours) et les antidotes (350 jours).

Le délai le plus court concerne les EPO (232 jours) et les immunostimulants (178 jours).

Les autres aires thérapeutiques ont un délai total d'accès au marché homogène.

Afin d'identifier l'impact de l'aire thérapeutique sur les délais AMM-TR, AMM-avis CT et avis CT-TR, une régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai est effectuée. L'aire thérapeutique pour laquelle le délai étudié est le plus court est prise comme référence (cf. tableaux 13 pour le délai AMM-TR, 14 pour le délai AMM-avis CT, 15 pour le délai avis CT-TR).

	Coefficient de régression (jours)	p-value
Anti-infectieux	223	0,402
Antidote	651,5	0,019
Anti-hémorragique	69,4	0,761
EPO	0	1,0
Immunoglobulines	315,3	0,212
Inhibiteur C1 estérase	199	0,413
Oncologie	159,6	0,483
Rhumatologie	295	0,204
Traitement enzymatique substitutif	2551	0

*Tableau 13 : Régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai AMM-TR (référence= immunostimulant) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

	Coefficient de régression (jours)	p-value
Anti-infectieux	97	0,642
Antidote	434	0,044
Anti-hémorragique	21,3	0,896
Immunoglobulines	324,3	0,095
Immunostimulants	34	0,894
Inhibiteur C1 estérase	77	0,670
Oncologie	33,1	0,838
Rhumatologie	242,6	0,147
Traitement enzymatique substitutif	1436	0

*Tableau 14 : Régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai AMM-avis de CT (référence= EPO) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

	Coefficient de régression (jours)	p-value
Anti-infectieux	81	0,695
Antidote	172,5	0,405
Anti-hémorragique	31	0,861
EPO	54	0,793
Immunoglobulines	46,3	0,812
Inhibiteur C1 estérase	154,3	0,415
Oncologie	156,9	0,377
Rhumatologie	77,9	0,366
Traitement enzymatique substitutif	1182	0

Tableau 15 : Régression linéaire univariée de l'aire thérapeutique sur le délai avis de CT-TR (référence= immunostimulant) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

Il est donc confirmé que le délai total d'accès au marché pour le traitement enzymatique substitutif et l'antidote est significativement supérieur comparé aux autres aires thérapeutiques. Les valeurs des délais associés au traitement enzymatique substitutif sont extrêmes et il aurait été pertinent de ne pas les inclure dans l'analyse. Le délai concernant l'antidote s'explique par le délai d'instruction par la Commission de la Transparence.

Les autres délais sont homogènes.

Les délais totaux et intermédiaires d'accès au marché sont homogènes en fonction des aires thérapeutiques.

#### ***II.4.3.11 Existe-t-il une corrélation entre l'existence préalable de comparateurs et les délais moyens d'accès au marché en fonction des ASMR ?***

L'objectif est de savoir si l'existence préalable de comparateurs réduit les délais d'accès au marché :

- L'existence de comparateur peut faciliter l'évaluation scientifique par la Commission de la Transparence ;
- Elle peut également permettre une référence pour la fixation du tarif de responsabilité.

Une régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur les délais moyens en fonction des ASMR est donc réalisée (cf. tableaux 16 pour le délai AMM-TR, 17 pour le délai AMM-avis CT, 18 pour le délai avis CT-TR).

	Coefficient de régression (jours)	p-value	Interprétation
ASMR I à III	-133,5	0,455	NS
ASMR IV	-2322,67	< 0,005	Le délai est significativement diminué
ASMR V	-830,27	0,001	Le délai est significativement diminué

*Tableau 16: Régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur le délai AMM-TR en fonction des ASMR (risque  $\alpha=10\%$ ) (référence= pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

	Coefficient de régression (jours)	p-value	Interprétation
ASMR I à III	-0,9	0,988	NS
ASMR IV	-1413,83	0	Le délai est significativement diminué
ASMR V	-892,41	0,001	Le délai est significativement diminué

*Tableau 17: Régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur le délai AMM-avis CT en fonction des ASMR (risque  $\alpha=10\%$ ) (référence= pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

	Coefficient de régression (jours)	p-value	Interprétation
ASMR I à III	-187,4	0,204	NS
ASMR IV	-939	0,008	Le délai est significativement diminué
ASMR V	24,55	0,828	NS

*Tableau 18: Régression linéaire univariée de l'existence préalable de comparateurs sur le délai avis CT-TR en fonction des ASMR (risque  $\alpha=10\%$ ) (référence= pas de comparateur) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

Malheureusement, les valeurs concernant les ASMR IV ne sont pas interprétables : un seul médicament a une ASMR IV et aucun comparateur, Myozyme®, pour lequel les délais sont des valeurs extrêmes qu'il aurait fallu ne pas prendre en compte dans l'analyse statistique.

Il était néanmoins attendu que l'existence de comparateurs préalables réduise les délais pour les ASMR IV :

- Evaluation scientifique par la Commission de la Transparence par rapport à ces comparateurs ;
- Recommandation d'inscription sur la liste en sus par le Conseil de l'Hospitalisation si des comparateurs directs ou cliniquement pertinents sont déjà inscrits sur la liste ;
- Procédure de négociation du tarif de responsabilité diminuée par un TR de référence d'un comparateur.

Cette analyse a cependant permis de démontrer que l'existence préalable de comparateurs permettait de réduire le délai total d'accès au marché des ASMR V de 830 jours ( $p=0,001$ ), ce qui s'explique par un délai d'instruction par la Commission de la Transparence plus court de 892 jours ( $p=0,001$ ). Celle-ci procède en effet à la comparaison du médicament par rapport au(x) comparateur(s), et si le médicament n'apporte pas de bénéfice supplémentaire, ceci explique l'attribution d'une ASMR V.

Les délais d'accès au marché sont diminués pour les médicaments ayant une ASMR V, lorsque des comparateurs existent au préalable.

#### **II.4.3.12 Existe-t-il une corrélation entre le fait que le médicament soit un biosimilaire ou un complément de gamme et le délai total d'accès au marché?**

Les biosimilaires et les compléments de gamme sont également évalués par la Commission de la Transparence, et font également l'objet d'une procédure de fixation du tarif de responsabilité. Néanmoins, ils ne passent pas par l'étape Conseil de l'Hospitalisation. Le délai total d'accès au marché devrait donc être diminué dans les deux cas.

Une régression linéaire multivariée du fait que le médicament soit un biosimilaire ou un complément de gamme sur le délai AMM-TR est réalisée (cf. tableau 19).

	Coefficient de régression (jours)	p-value	Interprétation
Biosimilaire	50,61	0,875	NS
Complément de gamme	0,28	0,999	NS

Tableau 19: Régression linéaire multivariée du fait que le médicament soit un biosimilaire ou un complément de gamme sur délai AMM-TR (risque  $\alpha=10\%$ ) pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015

Les biosimilaires et les compléments de gamme n'ont pas un délai total d'accès au marché significativement plus court que les médicaments ayant un processus « complet » d'accès au marché.

## **II.5 Discussion**

L'objectif de l'étude menée était d'identifier les facteurs pouvant influencer le délai total et les délais intermédiaires de l'accès au marché des médicaments inscrits sur la liste en sus.

Il est important de noter d'emblée que le délai réglementaire d'Accès au Marché en France, pour les médicaments de la liste en sus, ne respecte pas le délai de cent

quatre-vingt jours imposé par la Commission Européenne. En effet, le délai de fixation du tarif de responsabilité est à lui seul de cent quatre-vingt jours, aboutissant à un délai total de deux cent soixante-dix jours (hors périodes de transition).

Les différentes analyses statistiques ont permis de démontrer que le délai global d'accès au marché en France pour les médicaments de la liste en sus était significativement supérieur au délai théorique et réglementaire de trois cent quatorze jours. Ceci s'explique par un délai d'instruction du dossier par la Commission de la Transparence qui ne respecte pas les quatre-vingt-dix jours prévus par la Directive Européenne, et par la procédure de fixation du prix des médicaments de la liste en sus par le CEPS qui est significativement plus longue que les cent-quatre-vingt jours réglementaires. Il est également à souligner que la durée des deux procédures ne diffère pas significativement, alors que le CEPS a en théorie deux fois plus de temps que la Commission de la Transparence, pour l'instruction de la procédure de fixation du tarif de responsabilité.

Ce sont les médicaments s'étant vu attribués une ASMR IV qui ont le délai d'accès au marché le plus important (délai AMM-TR : 797 jours vs 372 jours pour les ASMR I à III et 458 jours pour les ASMR V), dû principalement à la procédure de fixation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS. Les médicaments ayant une ASMR IV font en effet l'objet d'une négociation plus âpre entre le CEPS et le laboratoire.

Il a également été mis en évidence que le délai d'accès au marché est plus long pour les ASMR V par rapport aux ASMR I à III, ceci pouvant être expliqué par une instruction plus longue par la Commission de la Transparence. Celle-ci peut être due à des recours à une audition par le laboratoire plus fréquents lorsque la Commission de la Transparence attribue une ASMR V.

Concernant l'influence du SMR, le délai moyen total d'accès au marché (AMM-TR) pour les SMR faibles et modérés est significativement plus long que pour les SMR importants, dû au délai entre l'avis de la Commission de la Transparence et la publication du TR. Néanmoins, cette conclusion est à considérer avec précaution, compte tenu de l'effectif réduit des SMR faibles et modérés.

Les autres caractéristiques des médicaments pouvant augmenter les délais d'accès au marché sont le fait que le médicament ait fait l'objet d'une ATU (délai entre l'avis de CT et la publication du TR uniquement dû à une prépondérance des ASMR IV parmi les ATU, qui a une influence sur la procédure de négociation du TR avec le CEPS), et le passage en Conseil de l'Hospitalisation (délai entre l'avis de CT et la publication du TR). L'existence préalable de comparateurs diminue le délai total d'accès au marché pour les ASMR V. Ceci n'a pas été démontré pour les ASMR IV car la taille de l'échantillon était trop faible, mais un résultat dans ce sens aurait également été attendu.

L'aire thérapeutique ne semble pas avoir d'influence sur le processus d'accès au marché des médicaments de la liste en sus.

Enfin, étonnamment, les biosimilaires et les compléments de gamme n'ont pas un délai total d'accès au marché significativement plus court que les médicaments ayant un processus « complet » d'accès au marché.

Il convient de considérer ces conclusions avec prudence, compte tenu des limites de cette étude : la taille de l'échantillon ( $n=42$ ) est faible, des valeurs extrêmes qu'il aurait été pertinent d'exclure de l'analyse (Myozyme®) ont été conservées, la distribution des variables continues ne suivait pas une loi Normale, certains médicaments ne suivent pas strictement le même processus que les autres (biosimilaires et compléments de gamme), les critères d'évaluation des médicaments ont évolué depuis 2010, tant au niveau de la Commission de la Transparence, qu'au niveau des recommandations du Conseil de l'Hospitalisation et qu'au niveau de la procédure de négociation du prix avec le CEPS. De plus, depuis 2013, l'évaluation de certains médicaments comprend également l'analyse de la conformité méthodologique du dossier d'efficience, fourni par le laboratoire, par la CEESP. Enfin, nous avons établi des hypothèses concernant les délais théoriques, notamment sur la date du dépôt du dossier de remboursement par le laboratoire à la Commission de la Transparence. La connaissance de la date précise de ce dépôt aurait, par exemple, permis d'obtenir des résultats plus justes.

Il conviendrait de réaliser une étude similaire en considérant les autres listes d'inscription des médicaments (collectivités, sécurité sociale, rétrocession) afin d'être le plus exhaustif possible. En effet, la liste en sus comporte les Innovations

hospitalières injectables et un médicament innovant tel que Sovaldi® (voie orale) n’y figure pas.

## II.6 Conclusion

L’étude des facteurs influençant les délais d’accès au marché des médicaments inscrits sur la liste en sus a permis de montrer que les délais étaient significativement plus longs que les délais réglementaires, que ce soit au niveau de l’instruction par la Commission de la Transparence ou au niveau de la procédure de fixation du tarif de responsabilité par le CEPS. Ce délai est d’autant plus important pour les ASMR IV, ce qui s’explique par un délai important de négociation du tarif de responsabilité entre le laboratoire et le CEPS (cf. tableau 20).

	Instruction par la CT	Instruction par le CEPS	Délai total d’Accès au Marché
Délai observé (jours)	120	194	314
Délai théorique (jours)	253	298	490
	+133 J	+104 J	+176 J

*Tableau 20: Délais observés et théoriques des étapes d’Accès au Marché pour les médicaments de la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

Enfin, le délai réglementaire d’Accès au Marché pour les médicaments de la liste en sus (deux cent soixante-dix jours hors périodes de transition) ne respecte pas le délai imposé par la Commission Européenne via la Directive Transparence (cent quatre-vingt jours).

Le respect des délais d’accès au marché est primordial afin que les patients puissent avoir accès le plus rapidement possible aux innovations, comme l’illustre l’objectif 5.12 du Plan Cancer 2014-2019 : « Accélérer le processus des actes et traitements innovants pour un accès plus rapide » [10].



## **Partie III. Permet-on aux innovations d'accéder rapidement au marché en France?**

Il a été précédemment démontré que les délais d'accès au marché en France étaient trop longs, d'une part par rapport aux délais réglementaires imposés par l'Europe, et d'autre part vis-à-vis de l'accès pour le patient.

Des mécanismes permettant un accès précoce aux médicaments innovants sont disponibles en France. Il existe en effet des outils avant l'obtention de l'AMM, lors de l'octroi de l'AMM puis au moment de l'évaluation par la Commission de la Transparence et de la négociation du prix avec le CEPS. Néanmoins, ils semblent ne pas être suffisants.

Un état des lieux des mécanismes disponibles en France semblait donc nécessaire, ainsi qu'une analyse de leur potentiel impact sur la réduction des délais d'accès au marché. Les études cliniques randomisées ne seront pas évoquées : elles permettent l'accès à des molécules de phase III, voire de phase II, mais ces molécules sont réservées à des patients répondant à des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis et restrictifs. Ainsi, elles permettent en soi un accès plus précoce à l'Innovation, mais pour des populations très ciblées.

### **III.1 Early Access Program**

#### **III.1.1 Principe**

L'*Early Access Program* (EAP) est un dispositif européen qui permet aux patients d'accéder à des médicaments qui ne sont pas encore approuvés par l'EMA, ou qui sont approuvés mais non encore commercialisés. Un EAP est en fait une étude clinique dans laquelle on ne recense que des données de tolérance. Il permet la continuité de l'accès au médicament, pendant la période suivant la fin des études cliniques et celle précédant la mise sur le marché du médicament.

#### **III.1.2 Application en France**

L'EAP n'est pas ou peu utilisé en France car il existe un dispositif propre à la France : l'ATU.

Néanmoins, certains laboratoires peuvent préférer mettre en place un EAP plutôt que de mettre le médicament sous ATU car cela entraîne moins de contraintes. Notamment, pour une ATU, le laboratoire a l'obligation de déposer un dossier de remboursement à la HAS dans le mois suivant l'obtention de l'AMM, sans avoir la possibilité d'apporter de nouvelles données par rapport au dossier de demande d'AMM. Cette obligation n'existe pas pour l'EAP.

### **III.1.3 Limite**

Un EAP est une étude clinique et donc limité à certains centres seulement (accès limité pour les patients). Le médicament expérimental doit être fourni gracieusement par le laboratoire. C'est donc un dispositif très marginal en France.

De plus, un EAP ne permet pas en soi de réduire les délais d'accès au marché, n'ayant aucun impact sur le processus prix et remboursement des médicaments.

## **III.2 Mise à disposition des produits avant leur AMM : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation**

### **III.2.1 Principe**

En France, les Autorisations Temporaires d'Utilisation permettent aux patients d'accéder à certains médicaments ne bénéficiant pas encore d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Elles sont de deux types : ATU de cohorte et ATU nominatives et sont délivrées par l'ANSM dans le cadre d'une procédure exceptionnelle, dérogatoire et temporaire.

### **III.2.2 Description**

Les ATU sont inscrites depuis 1994 dans le Code de la Santé Publique à l'article 5121-12. Ce sont des médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence d'alternative thérapeutique, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. L'attribution d'une ATU doit répondre à plusieurs critères:

- L'objectif du traitement doit être curatif
- La maladie traitée doit être rare ou grave
- Il n'existe pas de traitement approprié pour cette pathologie (absence d'alternative thérapeutique)

- L'efficacité et la sécurité du médicament est fortement présumée au vu des résultats des études cliniques ; la demande d'AMM a été déposée ou le laboratoire s'est engagé à faire une demande dans un délai déterminé
- Le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique
- L'ATU est attribuée pour une durée limitée, fixée à l'avance
- Le patient est informé par son médecin de l'absence d'alternative à l'instant T des risques, des contraintes et du bénéfice attendu.

Il peut s'agir de spécialités autorisées à l'étranger et nécessitant donc une importation en France, ou des spécialités en cours de développement.

Il existe deux types d'ATU présentées dans le tableau 21 [69] :

ATU de cohorte ATUc	ATU nominative ATUn
<ul style="list-style-type: none"> <li>• efficacité et sécurité d'emploi fortement présumées, démontrées dans une ou des étude(s) de phase III (phase II de manière exceptionnelle) ;</li> <li>• s'adresse à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations ;</li> <li>• délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé ;</li> <li>• autorisée pour un an (renouvellement possible) ;</li> <li>• concerne beaucoup de patients mais peu de médicaments.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rapport efficacité/sécurité présumé favorable au vu des données issues d'études de phase II (de manière exceptionnelle, peut être accordée sans ces données si l'issue fatale à court terme est inéluctable);</li> <li>• s'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale ;</li> <li>• délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient ;</li> <li>• concerne de nombreux médicaments mais peu de patients.</li> </ul>

Tableau 21: Les deux types d'ATU

La loi du 29 décembre 2011 (loi Bertrand) a renforcé le dispositif des ATU nominatives. Ainsi, l'ANSM souhaite diminuer les ATU nominatives de 40%. Elle privilégie à présent les ATU de cohorte.

Le tableau 22 présente les différents rôles qu'ont les acteurs dans le système ATU.

	ATUc	ATUn
ANSM	Evalue et délivre les ATU Met en place un PUT qui précise la nature des données collectées pendant l'utilisation du médicament	
	PUT Obligatoire	PUT fortement recommandé
Laboratoire	Fournit les médicaments à la PUI et assure la gestion des ATU y compris le recueil (grâce à des fiches de suivi remplies par le médecin), l'analyse des données et la transmission des rapports de synthèse à l'ANSM	
	Doit faire la demande d'autorisation auprès de l'ANSM et s'engage à déposer une demande d'AMM en parallèle	Diffuse l'information sur les conditions d'utilisation du médicament auprès des médecins après l'accord de l'ANSM
Médecin	Prescrit le médicament et transmet les données de suivi au laboratoire	
	Remet une note d'information aux patients Remplit les fiches d'initiation et de suivi conformément au PUT et les transmet au laboratoire.	Fait la demande d'ATU auprès de l'ANSM Assure le suivi et informe le patient des bénéfices attendus et des risques existants Indique dans le dossier médical du patient que celui-ci a bénéficié d'une ATU
PUI	Commande les médicaments, gère les stocks et délivre l'ATU	
	Fait une demande pour plusieurs patients auprès du laboratoire	Fait une demande pour chaque patient auprès de l'unité ATU de l'ANSM

Tableau 22: Rôles des différents acteurs dans le système ATU

Les médicaments qui ont obtenu une ATU sont délivrés uniquement dans les PUI et sont remboursés par l'Assurance Maladie à 100 %.

Le Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV), nommé par l'ANSM, analyse les données de sécurité collectées par le laboratoire conformément au PUT.

L'ATU cesse lorsque le médicament a obtenu son AMM. Cependant, le dispositif mis en place par la loi Bertrand à titre expérimental, puis de manière pérenne par la LFSS pour 2014, permet, entre l'obtention de l'AMM et l'inscription au remboursement, qu'après l'ATU le médicament soit accessible dans les indications de l'AMM lorsque les patients n'ont pas d'alternative (dispositif post-ATU).

Neuf ATU de cohorte ont été octroyées en 2013, huit 2014, et quatorze sont en cours. Concernant les ATU nominatives, sept sont en cours, trois ont été octroyées en 2014 et quatorze ont été transformées en ATU de cohorte (environ 27500 ATU nominatives en 2013 correspondant à 15 000 patients dont 30% enfants).

### **III.2.3 Remboursement et prix**

Les ATU nominatives et de cohorte sont agréées aux collectivités tacitement [61].

Les ATU ne sont disponibles que *via* les PUI des établissements de soins mais peuvent être disponibles en ambulatoire via la rétrocession.

Lorsqu'elles sont délivrées dans le cadre d'une hospitalisation, elles sont financées sur le budget MIGAC [70].

Concernant la dispensation en ambulatoire, les ATU de cohorte peuvent être rétrocédées si elles sont inscrites sur la liste de rétrocession et si elles sont non classées dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier [71]. Les ATU nominatives sont réputées inscrites sur la liste rétrocession à condition de ne pas être classées dans la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier [72]. Dans les deux cas, elles sont remboursables à 100% sur le budget de l'assurance maladie ville [55].

Le prix d'une ATU est une indemnité forfaitaire déterminée librement par le laboratoire, qui est le prix d'achat par l'établissement. Elle peut être gratuite et devenir payante au moment de l'AMM (modèle commercial). Le laboratoire déclare l'indemnité au CEPS dans le mois suivant l'octroi de l'ATU par l'ANSM, même si elle est gratuite. Dès qu'elle devient payante, la nouvelle indemnité doit être déclarée au CEPS. L'indemnité est en vigueur entre la date d'octroi de l'ATU et le JO du prix

octroyé au titre de l'AMM (PFHT en ville, prix de vente si inscrit sur liste rétrocession ou tarif de responsabilité si inscrit sur liste en sus). Elle n'est pas publiée au JO mais sur le site du CEPS [73]. Pour une ATU rétrocédable, le prix facturé à l'assurance maladie est donc l'indemnité + 2,1% (TVA) + la marge forfaitaire par ligne de prescription (22€ TVA incluse) [74].

Le laboratoire doit déposer une demande de remboursement dans un délai de un mois après l'obtention de l'AMM. Lors de l'obtention du prix au titre de l'AMM, le laboratoire doit reverser l'intégralité du différentiel éventuel entre l'indemnité et ce prix publié au JO [73].

L'article 48 de la LFSS 2014 a modifié les conditions de prise en charge des ATU entre l'obtention de l'AMM et la publication du prix au JO (cf. figure 18). Après avis positif du CHMP, la HAS est saisie par l'ANSM dans un délai de deux semaines afin de déterminer si les indications de l'ATU sont identiques ou non à celles de l'AMM. Si ces indications diffèrent, le collège de la HAS publie dans un délai d'un mois suivant l'obtention de l'AMM, l'existence d'alternatives thérapeutiques pour la ou les indication(s) qui ne sont pas comprises dans l'AMM, mais qui le sont dans l'ATU.

- Pour les patients étant sous ATU de cohorte ou nominative avant l'obtention de l'AMM, leur prise en charge est maintenue ;
- Pour les nouveaux patients sous une ATU de cohorte :
  - si l'indication de l'ATU de cohorte est identique à celle de l'AMM, ils sont pris en charge dans l'indication de l'ATU;
  - une indication ayant l'AMM qui n'a pas bénéficié de l'ATU de cohorte n'est pris en charge, après l'AMM, qu'en l'absence d'alternative thérapeutique ou en cas de contre-indication ou d'échec de traitement aux alternatives, si elles existent.
- Pour les nouveaux patients sous ATU nominative, ils ne sont pris en charge ni dans les indications de l'AMM ni dans celles de l'ATU.

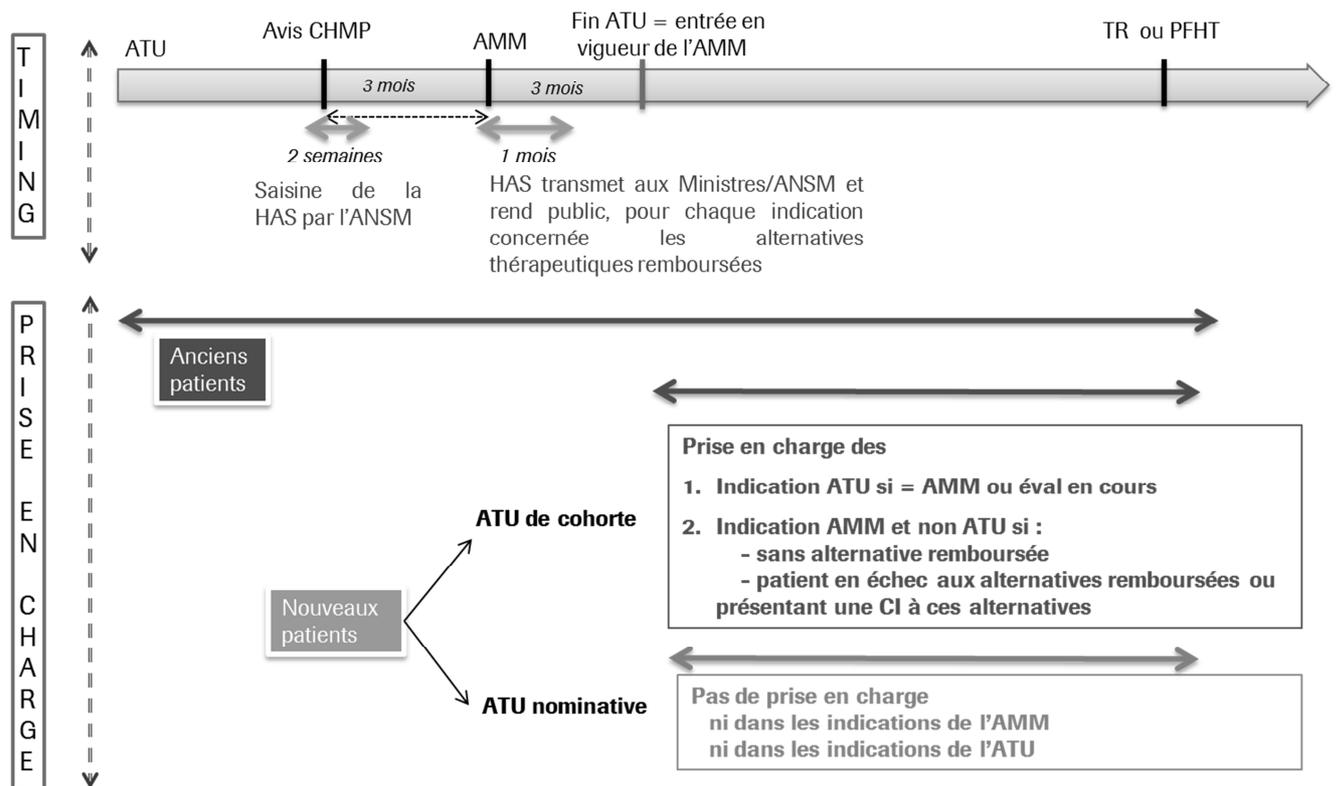


Figure 18: Financement des ATU en France (source Roche)

Par exemple, Adempas® (riociguat) du laboratoire Bayer, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), a obtenu une ATU de cohorte le 24 février 2014.

L'ANSM a saisi la HAS le 13 février 2014 afin qu'elle identifie s'il existe des alternatives thérapeutiques prises en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

Le Collège de la HAS, dans son avis du 5 mars 2014<sup>[75]</sup>, a reconnu que l'indication de l'ATU était différente de l'indication dans le cadre de l'AMM (cf. tableau 23).

Indications validées par l'AMM	Indication retenue dans l'ATU de cohorte
Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC) Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)	Hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTP-TEC)
Indication qui diffère : Hypertension artérielle pulmonaire	

Tableau 23: identification de l'indication qui diffère entre le libellé de l'AMM et celui de l'ATU de cohorte pour Adempas®

Pour l'HTAP, le Collège a identifié des alternatives thérapeutiques en monothérapie : Tracleer®, Volibris®, Revatio®, Adcirca®.

L'AMM a été obtenue le 27 mars 2014 en procédure centralisée.

Adempas® a été évalué par la Commission de la Transparence le 23 juillet 2014 et a obtenu un SMR modéré ainsi qu'une ASMR IV « dans la prise en charge de l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique en classe fonctionnelle II ou III, inopérable, ou persistante ou récurrente après traitement chirurgicale, en l'absence d'alternative thérapeutique » et une ASMR V « dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II ou III, par rapport aux traitements spécifiques de l'hypertension artérielle pulmonaire disponibles »<sup>[76]</sup>.

Adempas® a été inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités au JO du 1er octobre 2014, sur la liste de rétrocession au JO du 15 octobre 2014 et a obtenu son prix de vente hors taxes au JO du 14 janvier 2015.

### **III.2.4 Le dispositif ATU permet-il de réduire les délais d'accès au marché ?**

Une étude comparant les délais d'accès au marché de médicaments ayant fait l'objet d'ATU par rapport à ceux sans ATU, a été réalisée par des étudiants du Master 2 Evaluation Médico-Economique et Accès au Marché de l'Université Paris Dauphine en juin 2015, en collaboration avec le cabinet de conseil Prioritis.

### III.2.4.1 Objectif

L'objectif de l'étude était de déterminer si les médicaments ayant bénéficié d'une ATU ont un délai d'accès au marché réduit par rapport aux médicaments sans ATU.

### III.2.4.2 Matériel et méthodes

Une analyse rétrospective des médicaments ATU et non ATU, ayant été évalués par la Commission de la Transparence entre janvier 2013 et juin 2015, a été menée grâce à la base de données Prismaccess. Pour chaque médicament, le niveau d'ASMR et de SMR ont été déterminés et les délais suivants ont été calculés :

- Délai entre l'obtention de l'AMM et le passage en Commission de la Transparence
- Délai entre le passage en Commission de la Transparence et l'accès au marché (publication du prix – TR ou PFHT – ou inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités)
- Délai entre l'obtention de l'AMM et l'accès au marché.

Une analyse statistique a été effectuée pour comparer les délais, ainsi que les niveaux d'ASMR, entre les médicaments ATU et non ATU.

### III.2.4.3 Résultats

L'analyse des niveaux d'ASMR obtenus par les médicaments a permis d'observer, dans un premier temps, que les ATU obtenaient un niveau d'ASMR significativement différent des non ATU ( $p=0,003$ ) (cf. tableau 24):

	ATU (n=7)	Non ATU (n=18)
ASMR II	14%	11%
ASMR III	29%	6%
ASMR IV	57%	11%
ASMR V	0%	67%

Tableau 24: Analyse des niveaux d'ASMR selon le statut ATU

Les ATU ont donc des niveaux d'ASMR plus élevés que les non ATU.

L'analyse des délais a montré que le délai total d'accès au marché était 281 jours pour les ATU et de 493 jours pour les non ATU (différence de 212 jours statistiquement significative,  $p=0,017$ ) (cf. tableau 25).

Délai (jours)	ATU (n=7)	Non ATU (n=18)	Différence	p
AMM – avis CT	141	489	348	0,004
Avis CT – Accès au Marché	143	166	23	NS
AMM – Accès au Marché	281	493	212	0,017

*Tableau 25: Analyse des délais d'accès au marché observés en fonction du statut ATU*

Cette différence est principalement due au délai entre l'obtention de l'AMM et l'avis de la Commission de la Transparence (141 jours pour les ATU et 489 jours pour les non ATU, différence de 348 jours statistiquement significative,  $p=0,004$ ), ce qui témoigne d'une instruction plus rapide de l'évaluation par la Commission de Transparence pour les ATU. En revanche, le délai entre l'avis de la CT et l'accès au marché (publication au Journal Officiel de l'inscription aux collectivités pour les médicaments hospitaliers intra-GHS ou publication du prix – PFHT ou TR) n'est pas significativement différent entre les ATU (143 jours) et les non ATU (166 jours). Ceci peut s'expliquer par l'importante proportion d'ASMR IV parmi les ATU, qui sont soumis à une négociation de prix plus marquée entre le laboratoire et le CEPS.

Il est à noter que le délai total observé n'est pas égal à la somme des deux délais intermédiaires car certains médicaments (disponibles uniquement à l'hôpital) n'ont pas de prix (c'est le cas de six médicaments non ATU dans cette étude).

#### **III.2.4.4 Conclusion**

Les médicaments anciennement sous ATU accèdent donc plus rapidement au marché que les non ATU. Ce sont en effet des innovations nécessitant d'accéder

rapidement au marché pour en faire bénéficier aux patients le plus tôt possible et leur éviter une perte de chance.

### **III.2.5 Limites du dispositif ATU**

Le dispositif ATU réduit les délais d'accès au marché. Cependant, les critères d'attribution d'une ATU sont stricts (traitement curatif d'une maladie rare ou grave, absence d'alternative thérapeutique, balance bénéfique/risque présumée favorable), ce qui limite l'accès à un petit nombre de patients...

De plus, la question du financement post-ATU demeure problématique dans certains cas : par exemple, comment finance-t-on les nouveaux patients sous ATU nominatives par exemple ? En cas d'impasse lors de la négociation du prix, comment le financement est-il poursuivi ?

En outre, il existe une inégalité entre les ATU délivrables *via* la rétrocession, qui sont financées par le budget Assurance Maladie de ville, et les ATU disponibles à l'hôpital, qui sont financées sur le budget MIGAC.

Enfin, l'obligation réglementaire de déposer un dossier d'évaluation à la Commission de la Transparence dans un délai de un mois après l'obtention de l'AMM, et l'impossibilité de compléter le dossier avec de nouvelles données, pourrait désinciter les laboratoires à utiliser le dispositif ATU et se tourner vers les EAP, par exemple.

### **III.2.6 Conclusion sur le dispositif ATU**

Le dispositif ATU permet de mettre à disposition des patients des médicaments avant l'obtention de l'AMM. L'étude exposée ci-dessus a, de plus, démontré que les délais d'accès au marché étaient réduits pour les médicaments ayant fait l'objet d'ATU. Ce dispositif semble donc bien fonctionner. Cependant, il permet un accès limité pour les patients et soulève des problématiques de financement.

## **III.3 Dialogue précoce entre le laboratoire et les organismes réglementaires et d'HTA**

Au niveau européen, il existe de nombreux types de rendez-vous ou de dialogues précoces qui permettent de pouvoir anticiper les attentes des organismes régulateurs. Cela pourrait permettre d'accélérer les processus d'évaluation.

En France, les rendez-vous précoces concernent l'évaluation scientifique par la Commission de la Transparence et l'évaluation médico-économique par la CEESP. Ces rendez-vous précoces peuvent avoir lieu à deux étapes du développement :

- Avant la phase III de l'étude clinique pivot, afin de recueillir un avis sur le design de l'étude, le plan statistique, le choix du comparateur
- Avant le dépôt du dossier d'évaluation : la marge de manœuvre est alors très limitée car les études ont déjà été menées. Ce rendez-vous peut concerner alors la stratégie de rédaction du dossier, même si les dossiers sont standardisés.

La fenêtre d'opportunité de ces rendez-vous précoces est donc réduite.

Les rendez-vous précoces ne sont pas contractuels et ne prédisent en rien de la future évaluation du dossier par la Commission impliquée.

Six rendez-vous précoces internationaux dans le cadre d'EUnetHTA et quatre rendez-vous précoces au niveau national ont été organisés en 2013 (six rendez-vous internationaux dans le cadre d'EUnetHTA et deux rendez-vous précoces au niveau national en 2012). Ces rendez-vous permettent « *la poursuite des efforts sur l'intégration des exigences de l'évaluation de la HAS dans le contexte international de l'évaluation des technologies de santé* » selon la HAS [77].

Afin de poursuivre la mise en cohérence les données soumises par les laboratoires avec les exigences des régulateurs, dans le cadre de leur évaluation scientifique et médico-économique, deux projets ont été mis en place au niveau européen : le projet SEED et les MAPPs. Ces projets sont présentés en partie II.

En France, la loi de Santé Touraine, adoptée en première lecture à l'Assemblée Nationale en avril 2015, prévoit, dans son article 37 bis, que la HAS pourra organiser des consultations précoces à la demande des laboratoires. Celles-ci seront réservées aux médicaments innovants, c'est-à-dire dont le mécanisme d'action est nouveau et pouvant répondre à un besoin médical insuffisamment couvert. La loi de Santé devrait être étudiée au Sénat la deuxième quinzaine de septembre 2015 et votée définitivement en octobre 2015. Les consultations précoces seraient ainsi inscrites dans la loi.

Ces rendez-vous précoces sont un moyen d'anticiper et d'intégrer les attentes des Autorités. Ceci pourrait donc réduire les délais de discussion et de négociation, mais reste difficile à objectiver.

### **III.4 Procédure d'évaluation accélérée par l'EMA**

#### **III.4.1 Principe [78, 79, 80]**

##### *III.4.1.1 Evaluation du médicament par l'EMA*

Lorsqu'un laboratoire souhaite mettre un médicament sur le marché, la première étape réglementaire est l'obtention de l'AMM. Cette exigence résulte de l'article 6 de la directive 2001/83/CE transposé à l'article L.5121-8 du CSP. L'AMM peut être délivrée selon quatre procédures différentes:

- La procédure centralisée : l'AMM est octroyée par l'EMA et est valable dans tous les Etats membres de l'UE
- La procédure de reconnaissance mutuelle : elle permet d'obtenir une AMM identique dans plusieurs Etats membres à partir d'une première AMM obtenue dans un Etat membre de référence
- La procédure décentralisée : l'AMM est obtenue simultanément dans plusieurs Etats membres choisis par le demandeur
- La procédure nationale : l'AMM est valable dans un seul Etat membre.

L'AMM est octroyée pour une durée initiale de cinq ans.

La procédure centralisée est gérée et coordonnée par l'EMA, spécifiquement par un de ses Comités : le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). Son cadre réglementaire repose sur le règlement CE n°726/2004.

A l'issue de l'évaluation des données d'un dossier unique, le CHMP émet un avis pour la Commission Européenne, qui pourra octroyer une AMM unique valable dans tous les Etats membres sous un nom de marque unique.

Elle est obligatoire pour les :

- médicaments issus des biotechnologies
- médicaments de thérapie innovante

- médicaments contenant une nouvelle substance active non encore autorisée à la date d'entrée en vigueur du règlement et indiqué dans le traitement du SIDA, du cancer, d'une maladie neurodégénérative, du diabète, des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires ainsi que des maladies virales
- médicaments désignés comme des médicaments orphelins.

Elle est facultative si :

- le médicament contient une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne à la date d'entrée en vigueur du règlement
- le demandeur démontre que le médicament présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique
- la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique soumet une demande d'AMM à l'EMA en procédure centralisée, un rapporteur et un co-rapporteur sont désignés par le CHMP. Durant la première phase, appelée « temps actif » (*active time*) ou phase d'évaluation primaire, le rapporteur et le co-rapporteur assurent la coordination de l'évaluation et la préparation des projets d'avis. Cette phase ne doit pas excéder deux-cent-dix jours (procédure centralisée « classique »). Ces projets d'avis sont envoyés au CHMP, dont les commentaires et objections sont communiqués au laboratoire dans les cent vingt jours. Le délai nécessaire au laboratoire pour répondre aux questions est appelé le *clock-stop time* et n'entre pas en compte dans le calcul du délai total de la procédure. Le *clock-stop time* est en moyenne de trois à six mois. Le rapporteur et le co-rapporteur évaluent ensuite les réponses du laboratoire, les soumettent pour discussion au CHMP puis préparent le rapport d'évaluation final. Lorsque l'évaluation est terminée, le CHMP donne une opinion favorable ou défavorable quant à l'octroi de l'AMM.

L'EMA a ensuite quinze jours pour transmettre l'opinion du CHMP à la Commission Européenne. C'est le début de la seconde phase de la procédure : la phase de prise de décision ou temps administratif (*administrative time*), durant laquelle la

Commission vérifie l'adéquation entre l'AMM et la loi de l'Union Européenne. Cette seconde phase ne doit pas excéder quatre-vingt-dix jours.

La Commission a alors quinze jours pour préparer un projet de décision, qui est envoyé au Comité Permanent des Médicaments à Usage Humain, dans lequel les Etats Membres sont représentés. Les Etats membres ont quinze jours pour retourner leurs commentaires linguistiques et vingt-deux jours pour les commentaires scientifiques et techniques.

Le secrétariat général de la Commission notifie la décision de la Commission Européenne au titulaire de l'AMM. Elle est ensuite publiée au registre de la Communauté.

Le délai total de l'évaluation d'une demande d'AMM par l'EMA en procédure centralisée ne doit donc pas excéder trois cents jours <sup>[81]</sup> (hors *clock-stop time*). En général, les délais sont respectés pour les traitements anticancéreux. Entre 1995 et 2004, vingt anticancéreux ont été approuvés. Un délai du « temps actif » inférieur à deux-cent-dix jours a été atteint dans 75% des cas. C'est le temps administratif qui semble peser sur le délai total : ce délai moyen est de 117 jours, au-dessus de l'objectif de quatre-vingt jours <sup>[82]</sup>.

#### ***III.4.1.2 Procédure d'évaluation accélérée par l'EMA***

L'article 14 du règlement CE n° 726/2004 stipule que lorsqu'une demande d'AMM est formulée pour un médicament ayant un intérêt majeur du point de vue de la Santé publique et particulièrement du point de vue de l'Innovation thérapeutique, le laboratoire peut demander une procédure d'évaluation accélérée. La demande doit être dûment documentée : le laboratoire doit justifier que le médicament a un intérêt de Santé publique attendu majeur, particulièrement du point de vue de l'innovation thérapeutique. Il est à noter que l'EMA souligne qu'il n'existe pas de définition unique de ce que constitue l'intérêt de Santé publique majeur. Celui-ci doit être justifié au cas par cas, notamment en présentant des arguments prouvant que le médicament apporte de nouvelles méthodes de traitement ou qu'il améliore les méthodes existantes, répondant ainsi significativement aux besoins non couverts de maintien et d'amélioration de la santé de la Communauté européenne. Le rapporteur et le co-rapporteur émettent des recommandations, puis le CHMP rend sa décision. Celle-ci

n'a aucun impact sur l'évaluation de la demande d'AMM en elle-même. Si le CHMP accepte la demande, le délai maximum d'évaluation d'une demande d'AMM par l'EMA en procédure centralisée sera réduit à cent cinquante jours pour la phase d'évaluation primaire, contre deux cent dix jours en procédure centralisée classique. En effet, le CHMP soumettra ses questions au laboratoire dans les cent vingt jours suivant le début de la procédure, comme en procédure normale. Cependant, le laboratoire s'engage à répondre aux questions du CHMP dans un délai de trente jours (*clock-stop time*). Le CHMP devra lui rendre son opinion trente jours après, à maximum J150 (hors *clock-stop time*). Si l'EMA considère qu'elle ne pourra pas tenir les délais associés à la procédure d'évaluation accélérée, une procédure centralisée « normale » peut être engagée.

### III.4.2 Application

En 2014, le CHMP a rendu quatre-vingt-deux avis positifs, et trois avis négatifs pour les demandes d'AMM.

Concernant les demandes d'évaluation en procédure accélérée, le CHMP a rendu douze avis positifs et trois avis négatifs (*cf.* tableau 36 en annexe [83]).

Le délai d'instruction, sous la procédure d'évaluation accélérée par l'EMA, serait de huit à neuf mois, contre quatorze à quinze mois en procédure normale. Ce délai est fonction de l'approbation par la Commission Européenne [84]. On constate donc que le délai est significativement plus court. En effet, les dossiers qui sont instruits selon cette procédure contiennent des données matures, pour lesquelles la décision « s'impose d'elle-même ».

### III.4.3 Exemple

Par exemple, le laboratoire Eisai a déposé une demande d'AMM à l'EMA pour la molécule lenvatinib, le 15 août 2014, selon une procédure accélérée [85]. L'AMM a été obtenue le 28 mai 2015. Le délai entre le dépôt d'AMM et son obtention a donc été de 286 jours (soit 9,5 mois).

Ce délai tient compte du *clock-stop time*, qu'il est difficile d'obtenir. L'hypothèse de délai entre le dépôt de l'AMM et son obtention, en procédure centralisée, est habituellement de 12 mois. Même s'il est difficile d'objectiver ces observations, la

procédure d'évaluation accélérée par l'EMA semble accélérer les délais d'obtention d'AMM.

#### III.4.4 Limite

Dans le cadre d'une procédure d'évaluation accélérée par l'EMA, le laboratoire s'engage à répondre dans les trente jours aux questions de l'EMA (*versus* trois à six mois en procédure normale). Cependant, au vu des réponses apportées par le laboratoire, l'EMA peut décider de reprendre une procédure normale si elle considère qu'elle ne sera pas en mesure de satisfaire aux délais imposés par l'évaluation accélérée.

Aussi, les dossiers qui peuvent faire l'objet d'une telle procédure doivent contenir des données matures (données issues d'études cliniques de phase III, comparatives *versus* un comparateur direct), sur lesquelles le CHMP n'aura pas d'incertitude pouvant motiver des retours importants vers l'industriel. Ces données peuvent être difficiles à obtenir, si le besoin médical n'est pas couvert et donc s'il n'existe pas de comparateur direct.

Ainsi, seulement quinze dossiers ont fait l'objet d'une procédure accélérée entre 2011 et 2015.

### III.5 Conditional Marketing Authorisations

#### III.5.1 Principe

La législation pharmaceutique européenne a été revue en mars 2004 pour introduire le concept de l'AMM conditionnelle (*Conditional Marketing Authorisation CMA*) : « *Après consultation du laboratoire, une autorisation peut être délivrée sous certaines obligations spécifiques, qui seront revus annuellement par l'Agence Européenne. Une telle autorisation sera valable un an, sur une base renouvelable* » [86]. L'AMM conditionnelle a ainsi été introduite « *dans le but de répondre, en particulier, aux attentes légitimes des patients et de prendre en compte des processus scientifiques et thérapeutiques de plus en plus rapides* ».

En mars 2006, la Commission Européenne a implémenté le Règlement sur l'AMM conditionnelle [87].

La possibilité d'obtenir une AMM conditionnelle s'applique seulement aux nouvelles demandes d'AMM, et non aux extensions d'indication. Elle est à distinguer de l'AMM non soumise à des obligations spécifiques et à l'AMM sous circonstances exceptionnelles.

Une AMM conditionnelle peut être demandée par le laboratoire ou proposée par le CHMP. Le laboratoire doit adresser son intention de demander une AMM conditionnelle à l'EMA par une lettre d'intention, en amont du dépôt de la demande d'AMM. Sa demande formelle sera formulée lors du dépôt de la demande d'AMM.

Les catégories de médicaments entrant dans le champ de l'AMM conditionnelle sont définies dans l'article 2 du Règlement de la Commission Européenne n°507/2006 :

- Maladies gravement invalidantes ou menaçant la vie : la sévérité de la maladie doit être justifiée sur une base médicale objective et quantifiable, ou sur des données épidémiologiques. La justification qu'une maladie est gravement invalidante doit prendre en considération la morbidité et ses conséquences sur les capacités fonctionnelles quotidiennes du patient. Une invalidité importante ou une issue fatale doivent être des caractéristiques dominantes de la pathologie visée ou de l'indication thérapeutique
- Médicaments devant être utilisés en situation d'urgence : la preuve que l'utilisation du médicament est prévue en situation d'urgence doit être fournie, en réponse aux menaces de Santé Publique dûment reconnues soit par l'OMS soit par la Communauté Européenne
- Médicaments orphelins : une copie de la décision de la Commission de désigner le médicament comme médicament orphelin doit être fournie.

Les critères que doivent remplir le médicament sont définis dans l'article 4 du Règlement de la Commission Européenne n°507/2006 :

- La balance bénéfice/risque du produit est positive : elle doit être démontrée à travers des études cliniques randomisées, de méthodologie adéquate (études comparatives, contrôlées, randomisées, en aveugle...). Si la balance bénéfice/risque est jugée positive mais qu'elle est basée sur des données cliniques peu fiables, l'AMM conditionnelle peut être délivrée à condition de

fournir de nouvelles données cliniques robustes (mise en place de nouvelles études cliniques ou non)

- Le laboratoire doit être en mesure de fournir des données plus robustes : c'est une obligation spécifique pour le laboratoire de terminer les études en cours ou de mettre en place de nouvelles études afin de confirmer que la balance bénéfice/risque est favorable
- Le médicament assure un besoin médical non couvert : ceci doit être justifié par une revue critique des méthodes de prévention, de diagnostic ou de traitement disponibles, par des données médicales quantifiables ou épidémiologiques, et à quel degré le médicament répondra à ce besoin médical non couvert
- Les bénéfices en termes de Santé Publique de la disponibilité immédiate du médicament contrebalancent le risque inhérent au besoin de fournir des données additionnelles : ces bénéfices doivent être démontrés par des données épidémiologiques objectives et quantifiables. Les risques inhérents au manque de données doivent également être quantifiés.

Les AMM conditionnelles seront soumises à des « obligations spécifiques » (*specific obligations*), imposant de terminer les études en cours ou à mettre en place de nouvelles études visant à confirmer le rapport bénéfice/risque favorable. Le laboratoire doit alors s'engager sur la faisabilité et la qualité des études additionnelles, ainsi que sur des délais raisonnables. En effet, si ces études ne sont pas terminées dans les délais impartis, ceci peut conduire à un avis négatif du CHMP. En cas d'infractions aux obligations spécifiques, des pénalités financières peuvent être mises en place.

Le CHMP évalue la demande d'AMM conditionnelle du laboratoire. Si le médicament fait partie d'une des trois catégories et qu'il remplit les critères d'éligibilité, le CHMP donne un avis favorable ; les obligations spécifiques et les délais pour compléter le manque de données seront clairement indiquées dans l'AMM conditionnelle et seront publiées publiquement dans l'*European Public Assessment Reports* (EPAR).

Lors du renouvellement de l'AMM conditionnelle (tous les ans), le rapport bénéfice/risque est réévalué et les obligations spécifiques sont revues. Si toutes les

obligations spécifiques ont été remplies, alors l'AMM conditionnelle peut être convertie en AMM « pleine ».

En pratique, il existe quatre raisons de délivrer une AMM conditionnelle, et des obligations spécifiques associées (*cf.* tableau 26).

<b>Rationnel de l'AMM conditionnelle</b>	<b>Obligations spécifiques</b>
Etude de phase II non comparative	Etude de phase III comparative Etude de tolérance Résultats à long terme Etude observationnelle
Méthodologie de l'étude non adaptée (objectifs ou population cible)	Etude de phase III sur une population spécifique Etude de phase III avec un objectif spécifique Résultats à long terme
Données insuffisantes	Etude de phase III comparative Etude observationnelle Etude de pharmacocinétique/pharmacodynamie
Etude de phase III hors libellé de l'indication	Etude de phase III

*Tableau 26: Obligations spécifiques liées à une AMM conditionnelle (source EMA)*

### III.5.2 Application

Vingt-et-un médicaments ont obtenu une AMM conditionnelle (deux pour Votubia®) et ont été évalués par la Commission de la Transparence depuis 2005 (dont treize en oncologie). La Commission de la Transparence, lors de leur évaluation, recommande en général le même programme d'études que les obligations spécifiques. Les résultats de l'évaluation des produits par la Commission de la Transparence figurent dans le tableau 37 situé en annexe.

D'autres médicaments ont obtenu une AMM conditionnelle mais n'ont pas encore été évalués par la Commission de la Transparence (Holoclar®, une thérapie cellulaire en ophtalmologie ; Zykadia®, dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ; Sirturo®, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire multirésistante).

La procédure d'octroi d'AMM conditionnelle permet de déposer le dossier de demande d'AMM plus précocement dans le développement (phase II, données de phase III non matures...). Cependant, une analyse a été menée sur les délais d'évaluation, dont les résultats sont les suivants :

- Délai moyen entre la demande d'AMM à l'EMA et l'octroi de l'AMM : 523 jours soit plus de 17 mois
- Délai moyen entre l'AMM et l'avis de la Commission de la Transparence : 185 jours (un peu plus de 6 mois)
- Délai moyen entre l'avis de la Commission de la Transparence et l'accès au marché (JO prix ou JO inscription aux collectivités) : 336 jours (un peu plus de 11 mois)
- Délai moyen total d'accès au marché (AMM – accès au marché) : 474 jours (presque 16 mois), par rapport à un délai réglementaire de cent-quatre-vingt jours (six mois).

Dans le cadre d'une AMM conditionnelle, l'évaluation par l'EMA prend donc plus de 17 mois. Ce délai plus long que le délai normal (pour une obtention d'AMM pleine et entière), qui est de 14 à 15 mois. Ceci peut être dû au fait que le dossier déposé comporte des données qui ne sont pas mûres et qui ouvrent le débat, notamment sur les engagements que doit prendre l'industriel. Selon Eric Abadie, ancien Président du CHMP, l'obtention d'une AMM pleine et entière suite à une AMM conditionnelle pourrait prendre jusqu'à trois ans, ce qui signifie que certains médicaments ont néanmoins pu accéder au marché trois ans plus tôt <sup>[84]</sup>.

En reprenant les délais issus des rapports d'activité du CEPS de 2005 à 2013, sont obtenus les délais moyens d'instruction par la Commission de Transparence (du dépôt du dossier à l'avis définitif), et les délais moyens d'instruction par le CEPS (de l'avis définitif de la Commission de la Transparence au prix publié au JO) pour les médicaments en première inscription, non génériques, en ville.

Ainsi, ces délais moyens sont :

- 89 jours pour l'instruction par la Commission de la Transparence
- 154 jours pour l'instruction par le CEPS

- 243 jours pour le délai moyen total d'accès au marché à partir du dépôt du dossier technique à la Commission de la Transparence.

Si on considère que le laboratoire dépose le dossier technique à la Commission de la Transparence dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, le délai AMM – avis de la Commission de la Transparence est de 119 jours et le délai moyen total d'accès au marché est de 273 jours (cf. tableau 27).

	Délai AMM – avis de CT	Délai avis de CT – accès au marché	Délai total d'accès au marché
Médicament sous AMM conditionnelle	185	336	474
Médicament de ville non générique en 1 <sup>è</sup> inscription	119	154	273
Différence	66	182	201

*Tableau 27: Analyse des délais d'accès au marché observés des AMM conditionnelles par rapport aux délais généraux*

Pour les AMM conditionnelles :

- le délai d'obtention de l'AMM est plus long de deux à trois mois par rapport à la procédure centralisée classique
- le délai d'accès au marché est 1,7 fois plus long que pour les médicaments non génériques de ville en première inscription
- le délai d'instruction par le CEPS s'allonge largement (182 jours)

Le constat est donc le même que pour les médicaments de la liste en sus (cf. chapitre 3).

Les délais d'accès au marché sont également largement dépassés par rapport au délai réglementaire de cent-quatre-vingt jours. Cependant, ceci s'observe pour l'ensemble des médicaments.

### III.5.3 Exemple

Le médicament Sutent® (sunitinib) a été évalué par l'EMA le 19 juillet 2006 pour son indication dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques, après échec d'un traitement par le mésylate d'imatinib dû à une résistance ou à une intolérance, et dans le traitement des cancers du rein avancés et/ou métastatiques (MRCC) après échec d'un traitement à base d'interféron alpha ou d'interleukine 2 (en deuxième ligne). Le CHMP a accordé une AMM pleine et entière pour le traitement des GIST, et une AMM conditionnelle pour le traitement des MRCC. En effet, cette indication reposait sur deux études de phase II non comparatives et sur une étude de phase III en cours et non dans le libellé de l'indication. Le CHMP a donc motivé l'attribution de l'AMM conditionnelle par un manque de données cliniques complètes relatives à l'efficacité. L'obligation spécifique était la mise en place d'une étude de phase III confirmatoire en première ligne.

Sutent® a été évalué une première fois par la Commission de la Transparence le 20 septembre 2006.

L'indication dans le traitement des GIST repose sur une étude de phase I/II et une étude de phase III. Le SMR a été jugé important dans cette indication et une ASMR II a été attribuée.

Concernant l'indication dans le traitement des MRCC ayant reçu une AMM conditionnelle, elle repose sur deux études de phase II. Dans son avis du 20 septembre 2006, la Commission de la Transparence note : « *En raison de l'absence d'étude comparative randomisée et du faible niveau de preuve apporté par les seules études cliniques de phase II réalisées, l'impact attendu de la part de Sutent® sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable. (...) La Commission de la transparence regrette l'absence d'étude comparative permettant de quantifier l'apport thérapeutique du sunitinib (...) et réexaminera Sutent® à l'occasion de la validation par les autorités d'enregistrement des données de cette étude* ». Le SMR a néanmoins été jugé important dans cette indication et une ASMR III a été attribuée.

Le laboratoire a ensuite déposé les résultats d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Sutent® *versus* l'interféron alpha en première ligne de traitement du cancer du rein métastatique. Ces résultats ont confirmé le rapport bénéfice/risque important. L'obligation spécifique ayant été remplie, l'AMM conditionnelle a été convertie en AMM pleine et entière, par un rectificatif d'AMM du 17 janvier 2007.

Sutent®, dans l'indication du MRCC en première ligne, a ainsi été réévalué par la Commission de la Transparence le 23 mai 2007 et a obtenu une ASMR II (le SMR restant important).

La procédure d'AMM conditionnelle a donc permis aux patients de bénéficier d'un traitement par Sutent® pour leur cancer du rein avancé ou métastatique plus précocement (dix mois).

Il est à noter que Sutent® a fait l'objet d'une ATU de cohorte d'avril à septembre 2006<sup>[88]</sup>. Suite à son évaluation par la Commission de la Transparence, il a été inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités au JO du 10 septembre 2008, et son prix (PFHT) a été publié JO du 17 septembre 2008, soit deux ans après le passage en Commission de Transparence. Entre l'AMM et la publication du prix, le laboratoire a donc pu bénéficier d'un prix libre grâce au statut ATU. Ce type de situation a pu motiver l'élaboration de l'article 48 de la LFSS 2014, préalablement auquel le remboursement en post-ATU n'était pas encadré. Il existait dans les textes un mécanisme de reversement de la différence entre l'indemnité et le prix publié mais le CEPS ne l'appliquait pas.

### III.5.4 Limites

Les AMM conditionnelles sont vues par certains industriels, comme « *un prix de consolation pour un dossier sub-optimal* » <sup>[8484]</sup>. Le délai d'instruction par la Commission de la Transparence, qui est augmenté pour les AMM conditionnelles, par rapport aux AMM pleines et entières, montre que les obligations spécifiques sont de réels engagements pour l'industriel, et sont très difficiles à tenir. De même, s'il est possible de gagner du temps sur la procédure réglementaire en permettant une instruction plus précoce par l'EMA, il peut être contrebalancé par le temps perdu au niveau de l'instruction par la Commission de la Transparence, qui peut se montrer

farouche à l'égard des AMM conditionnelles et exiger d'autres engagements de la part du laboratoire.

Ainsi, les MAPPs seraient un moyen de répondre aux objectifs non remplis par les AMM conditionnelles, c'est-à-dire un accès plus précoce au marché malgré la persistance de l'incertitude, qui sera comblée au fur et à mesure du temps.

### **III.6 Mise à disposition des produits à l'AMM : procédure d'évaluation anticipée par la Commission de la Transparence**

#### **III.6.1 Principe**

Il existe deux types de procédure d'évaluation anticipée par la Commission de la Transparence : le pré-dépôt ou l'instruction anticipée.

##### *III.6.1.1 Procédure d'instruction anticipée [77]*

La procédure d'instruction anticipée est préalable à l'avis du CHMP pour les « médicaments présumés innovants ».

En cas de médicament présumé innovant, l'instruction et l'évaluation par la Commission de la Transparence sont accélérées grâce à un dépôt de dossier auprès du Service Evaluation des Médicaments concomitamment au dépôt du dossier de demande d'AMM et au démarrage d'une instruction anticipée.

Le bureau de la commission se prononce sur le caractère présumé innovant ou non d'un médicament, selon que le médicament remplit ou non les critères prédéfinis :

- médicament offrant une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie
- médicament susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles
- médicament répondant à un besoin non ou insuffisamment couvert.

La Commission s'engage à mettre à disposition un avis dans le mois suivant l'AMM.

En 2013, seule une demande de reconnaissance de médicament présumé innovant a été faite par une entreprise pharmaceutique, et il a été reconnu comme tel par le

bureau de la commission. Il s'agit d'un médicament dans le traitement de l'hépatite C, Sovaldi®.

### *III.6.1.2 Procédure de dépôt anticipé ou pré-dépôt [77]*

Afin d'obtenir une instruction accélérée de leur dossier, les laboratoires ont aussi la possibilité de le déposer avant l'obtention de l'AMM.

Si l'AMM a été obtenue selon une procédure centralisée, le laboratoire peut déposer sans délai un pré-dossier auprès du CEPS et de la Commission de la Transparence, ainsi qu'auprès des Ministres chargés de l'inscription dès réception de l'avis favorable du CHMP.

Dès le dépôt de la demande officielle, le CEPS désigne un rapporteur qui commencera l'instruction du dossier de prix sur la base des éléments qui ne nécessitent pas l'avis de la Commission de la Transparence [9].

Si l'AMM a été obtenue en procédure centralisée, le dossier peut être déposé dès la disponibilité du projet de RCP, dans l'attente du RCP validé (non applicable pour les innovations).

Le laboratoire doit fournir les documents sur la base du modèle de dossier complet en précisant dans son courrier de demande qu'il s'agit d'un pré-dossier.

Puis, après obtention de l'AMM, un complément à ce dossier qui comprendra l'AMM définitive et son RCP en français ainsi que la *blue-box*<sup>11</sup> devra être déposé [89].

Au total, treize médicaments ont fait l'objet d'un pré-dépôt en 2013. Il est à noter que ces instructions et dépôts anticipés ne sont pas prédictifs des conclusions de l'avis de la Commission de la Transparence.

Sur 107 médicaments (de première AMM) ayant fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence entre janvier 2009 et décembre 2014, 20 ont fait l'objet d'un pré-dépôt (soit 20%). Ce recours a permis de diminuer le délai d'évaluation par la CT de trente jours [2].

---

<sup>11</sup> *Blue-box* ou cadre bleu du conditionnement extérieur contenant les spécificités nationales conformes à l'AMM et relatives notamment aux conditions de prescription et de délivrance, de prix et de remboursement.

### **III.6.2 Limites**

La procédure d'instruction anticipée est réservée à des « médicaments présumés innovants » qui sont très rarement classifiés en tant que tel, la Commission considérant qu'il existe des alternatives thérapeutiques dans la majorité des cas.

Concernant le pré-dépôt, les laboratoires doivent déposer un nouveau dossier lors de l'obtention de l'AMM. Ceci peut décourager les industriels à effectuer en doublon un travail de production d'un dossier de remboursement.

Ces deux procédures ne sont donc pas couramment utilisées.

### **III.7 Réduction du délai d'obtention du prix**

#### **III.7.1 Procédure de fixation du prix en France**

Le prix du médicament ne peut pas correspondre à un prix de marché, car les hypothèses fondamentales d'un marché parfait ne sont pas respectées :

- Le consommateur (le patient) a une rationalité limitée quant à la valeur du bien (le médicament)
- La structure de marché du médicament est monopolistique.

Ainsi, dans la plupart des pays, les prix des médicaments sont administrés, comme en France.

Ce prix doit refléter la valeur du médicament (efficacité, tolérance, amélioration de la prise en charge...), et également permettre un retour sur l'investissement effectué par l'industrie, dans la recherche et le développement de ce médicament. Il doit également être déterminé en tenant compte de la régulation budgétaire globale annuelle. En effet, le Parlement détermine chaque année, lors du vote de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS), l'ONDAM de l'année suivante. Celui-ci est réparti en quatre enveloppes (soins de ville, établissements de santé tarifés à l'activité, établissements de santé non tarifés à l'activité, établissements médico-sociaux) et détermine le montant alloué, entre autres, aux dépenses liées au médicament et au dispositif médical. Ces dépenses sont donc assujetties à une enveloppe budgétaire fermée.

Alors, le CEPS fixe et régule les prix des médicaments.

L'accord cadre établi entre le LEEM et le CEPS, signé pour trois ans, permet un conventionnement individuel de chaque laboratoire. Il fixe les règles générales de la régulation (fixation des prix des médicaments, régulation des prix au cours de la vie du médicament, mise en œuvre de la régulation annuelle du médicament – clause de sauvegarde) pour une application individuelle, par laboratoire.

Les conventions individuelles sont conclues entre le CEPS et une industrie pharmaceutique pour une durée maximum de quatre années et déterminent le prix du médicament et son évolution, en fonction notamment des volumes de ventes, ainsi que les remises <sup>[90]</sup>.

### *III.7.1.1 Détermination des prix en ville*

#### *III.7.1.1.1 Procédure de fixation du prix en ville*

Le CEPS distingue cinq phases dans la procédure de fixation du prix <sup>[91]</sup> :

- Première phase : Commission de la transparence

Les dossiers doivent être simultanément déposés auprès du Comité et de la Commission de la transparence. Cette première phase correspond à l'examen de la demande par la Commission de la transparence et à la transmission de l'avis de la Commission au Comité. Cet examen ne concerne, sauf exception (conditionnement différent de celui du princeps ou princeps non remboursable), que les médicaments non génériques.

Pour les dossiers de première inscription, le délai écoulé entre le dépôt du dossier et l'envoi de l'avis de la Commission de la transparence au CEPS était en moyenne de 68 jours en 2013.

- Deuxième phase : Instruction

Pour les médicaments non génériques, cette phase s'étend de la date à laquelle le CEPS reçoit l'avis de la CT jusqu'au moment où la présentation est examinée la première fois en séance. Elle inclut la désignation éventuelle d'un rapporteur, l'instruction du dossier par celui-ci en liaison avec l'entreprise, la rédaction de son rapport et sa transmission au CEPS et le délai lié à l'inscription de la demande correspondante à l'ordre du jour du CEPS.

Ce délai était de 26 jours en moyenne en 2013.

- Troisième phase : Négociation

Cette troisième phase s'étend de la date du premier examen en séance à celle du dernier. Elle correspond au délai nécessaire au CEPS pour mettre au point sa proposition si elle n'est pas arrêtée en une seule séance auquel s'ajoute une phase de négociation entre le CEPS et le laboratoire. Le CEPS doit examiner les contre-propositions faites par l'entreprise lorsque celle-ci refuse la proposition suite aux discussions avec le rapporteur.

La durée moyenne de négociation est de 14 jours en 2013. Elle est de 23 jours pour les médicaments princeps (génériqués ou non).

- Quatrième phase : Convention

C'est le délai entre la dernière séance du CEPS consacrée à un dossier et la signature de l'avenant conventionnel correspondant. Il s'agit à la fois d'un temps de mise au point de cet avenant pouvant donner lieu à plusieurs échanges entre le CEPS et l'entreprise, du fait notamment de la rédaction des clauses qui peut s'avérer complexe mais également d'un temps logistique nécessaire à la signature par les deux parties. En pratique, la quatrième phase inclut un temps ultime de négociation difficile à dissocier des délais logistiques.

Les délais pour cette phase sont de 26 jours en moyenne. Il a été constaté une nette diminution de la phase de négociation et un accroissement de la phase de conventionnement, qui traduisent en réalité la poursuite de la négociation au-delà du dernier examen en séance. Pour des médicaments princeps, les deux phases prennent 52 jours en 2013.

- Cinquième phase: Signature et publication au JO

Cette dernière phase inclut la rédaction par le CEPS des avis de prix et la rédaction des arrêtés d'inscription au remboursement, leur signature par les directions concernées du ministère de la santé. Ce délai comporte la prise de décisions du Directeur général de l'UNCAM sur le taux ainsi que la transmission de ces décisions au CEPS. Enfin, la publication au JO de l'ensemble de ces textes suppose leur transmission préalable au secrétariat général du gouvernement.

En moyenne, cette dernière phase dure 50 jours en 2013.

### III.7.1.1.2 Critères pris en compte pour la fixation du prix en ville

Le CEPS tient compte :

- De l'ASMR déterminée par la Commission de la Transparence
- De la taille de la population cible
- Des prévisions de vente
- Du coût des alternatives thérapeutiques
- Du prix du médicament dans les autres pays européens
- De la contrainte budgétaire liée à l'ONDAM
- De l'avis d'efficacité émis par la CEESP pour les médicaments ayant une ASMR I, II ou III et dont le chiffre d'affaires prévisionnel est supérieur à vingt millions d'euros
- Du marché global, par l'analyse des conséquences économiques de ce prix sur l'évolution du marché et les dépenses de l'assurance maladie (notamment en tenant compte de l'ONDAM)
- De l'objectif de satisfaction des besoins de santé en permettant l'accès des patients aux médicaments nécessaires
- Du respect de l'égalité de traitement entre médicaments.

Les médicaments sans ASMR doivent apporter une économie par rapport au traitement de comparaison pour être inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et donc obtenir un prix [<sup>92</sup>]. Ils obtiennent donc en général un prix plus bas que le comparateur, la décote de prix par rapport au dernier inscrit devant être d'autant plus importante que le prix de ce comparateur est lui-même élevé et qu'il s'est écoulé plus de temps entre les deux inscriptions. Enfin, le CEPS mesure l'économie au produit d'écart de coûts de traitement par des volumes (dépenses) et non en écart de prix unitaire.

Concernant les médicaments avec ASMR, sont distingués ceux avec ASMR I, II ou III et ceux avec une ASMR IV.

Selon l'article 4 de l'accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le LEEM et le CEPS, les conventions garantissent, pour les médicaments ayant une ASMR I, II ou III et

ayant recueilli un avis médico-économique de la CEESP, un niveau de prix qui ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens comparables (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni), sur une période de cinq ans à compter de leur première mise à disposition aux patients par leur inscription sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux ou sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

Cependant, la lettre d'orientation des Ministres de l'Economie et des Finances, des Affaires sociales et de la Santé, du Redressement productif au Président du CEPS du 2 avril 2013 précise que *« conformément à l'accord cadre récemment signé, la référence, pour la fixation du prix français, aux prix européens accordés aux nouveaux médicaments innovants devra pouvoir être modifiée conventionnellement pour tenir compte de l'évolution des volumes de ventes en France et dans les pays de référence, ainsi que des données nouvelles propres à l'évaluation du produit ou à ses conditions de prise en charge effective »*.

De plus, dans son rapport d'activité de 2013, le CEPS précise, par rapport au prix cohérents avec ceux pratiqués dans les principaux Etats de l'UE, que ceci ne signifie pas que tout médicament bénéficiant d'un tel niveau d'ASMR a un droit au remboursement à un niveau de prix européen mais que, si le remboursement est décidé, c'est à ce prix. Ainsi, il n'est pas exclu, si la dépense entraînée par ce niveau de prix apparaît disproportionnée à l'avantage attendu pour les patients ou pour la santé publique, que le produit ne soit pas remboursé.

Pour les ASMR IV, la garantie d'obtenir ce niveau de prix est applicable pour les médicaments dont les comparateurs ont obtenu récemment une ASMR I à III et *« pour lesquels il ressort de l'avis de la Commission de la Transparence que cette évaluation est plus favorable que celle qui leur aurait valu un partage d'ASMR par rapport à ces comparateurs »*. Le CEPS précise que *« la discussion du prix devra tenir compte des caractéristiques de la population à rejoindre »*. Ainsi, si la population cible est la même que celle du comparateur, le bénéfice suffisant consistera dans l'accroissement des parts de marché, sans avoir à fixer un prix plus important.

Quant aux délais d'instruction, le CEPS s'engage (article 6 de l'accord-cadre), pour les médicaments ayant une ASMR au moins égale à IV (hors champ de l'article 7), à

proposer un projet de convention ou à expliquer l'impossibilité de faire une proposition, dans les soixante-quinze jours suivant la date à laquelle l'avis de la Commission de la Transparence est devenu définitif.

### *III.7.1.2 Détermination des prix et tarifs à l'hôpital*

Les prix des médicaments hospitaliers (inscrits sur la liste des médicaments agréés aux collectivités) est libre depuis l'arrêté du 4 août 1987 relatif aux prix et aux marges des médicaments remboursables. Ces médicaments sont financés dans les tarifs des prestations d'hospitalisation (ou GHS).

Pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A et pour les médicaments rétrocédables, le CEPS distingue 5 étapes :

- Inscription sur la liste en sus ou inscription sur la liste de rétrocession ;
- Déclaration du prix par le laboratoire
- Première séance
- Décision de tarif ou de prix
- Publication du tarif de responsabilité ou du prix de vente hors taxe au JO.

Concernant les médicaments hospitaliers onéreux, qui sont financés en sus de ces tarifs, l'entreprise demande leur inscription sur la liste en sus et le tarif de responsabilité est fixé par convention entre le laboratoire et le CEPS [<sup>93</sup>].

Dans la perspective d'accélérer l'accès au marché, l'article 9ter de l'accord cadre du 5 décembre 2012, signé entre le LEEM et le CEPS, prévoit qu'un exploitant estimant que son médicament a vocation à relever d'une inscription sur la liste en sus et qui a sollicité en ce sens le Conseil de l'Hospitalisation, peut anticiper la déclaration de tarif auprès du CEPS.

A compter de la réception de la demande d'inscription sur la liste en sus par le Conseil de l'Hospitalisation, la loi prévoit un délai maximum de cent-quatre-vingt jours pour la publication du TR au Journal Officiel. En pratique, ces délais ne sont pas respectés.

L'entreprise formule une déclaration de prix au CEPS qui contient :

- Le prix de vente aux établissements de santé proposé, par conditionnement

- Les prix pratiqués et les volumes prévisionnels de vente dans les 4 pays de l'UE précédemment cités ainsi que le statut de la spécialité au regard du remboursement
- Les avis de la Commission de la Transparence et de la CEESP s'ils ont déjà été rendus
- Les prévisions de volumes de vente sur trois ans à titre indicatif
- L'engagement d'informer annuellement le CEPS des prix pratiqués, du volume des ventes prévisionnelles pour les spécialités de moins d'un an et des quantités vendues, dans les principaux Etats de l'UE, ainsi que d'éventuelles modifications de la prise en charge collective
- Les engagements de remises conventionnelles
- Les engagements de réalisation d'études de suivi ou de contrats.

Le CEPS peut constater l'irrecevabilité de la déclaration ou s'opposer au prix déclaré. Le laboratoire peut alors reformuler une nouvelle déclaration.

Si le CEPS n'émet aucune opposition, un avenant à la convention est signé avec le laboratoire. Le CEPS publie alors sans délai le tarif de responsabilité correspondant au prix déclaré [9].

Le CEPS fonde son opposition s'il considère que le prix proposé est anormalement élevé par rapport aux prix pratiqués dans les principaux états de l'UE ou, lorsqu'il existe déjà un marché en France, par rapport aux prix constatés sur ce marché. Elle peut également être fondée sur l'analyse médico-économique du produit, l'insuffisance des engagements de l'entreprise, si le prix déclaré n'est justifié que pour une partie des indications de l'AMM et que les quantités vendues entraînent une dépense anormale pour l'Assurance Maladie. Le CEPS peut également s'opposer s'il considère que le niveau de prix déclaré par l'entreprise nécessite des remises liées au volume de ventes. Le CEPS exploite donc les données issues des déclarations de ventes des entreprises auprès du CEPS et de l'ANSM, qui permet de connaître les volumes vendus aux établissements de santé, les prix moyens pratiqués et l'évolution des prix et des volumes, et grâce aux prix de certains médicaments à l'étranger.

Des clauses contractuelles peuvent être intégrées à l'avenant, tout comme pour les médicaments de ville.

L'article 67 de la LFSS 2015 prévoit une publication simultanée de l'inscription de la spécialité sur la liste en sus et du tarif de responsabilité, au Journal Officiel. Ceci suppose que la déclaration de prix au CEPS et que la demande d'inscription sur la liste en sus au secrétariat du Conseil de l'Hospitalisation soient effectuées simultanément (cf. figure 19).

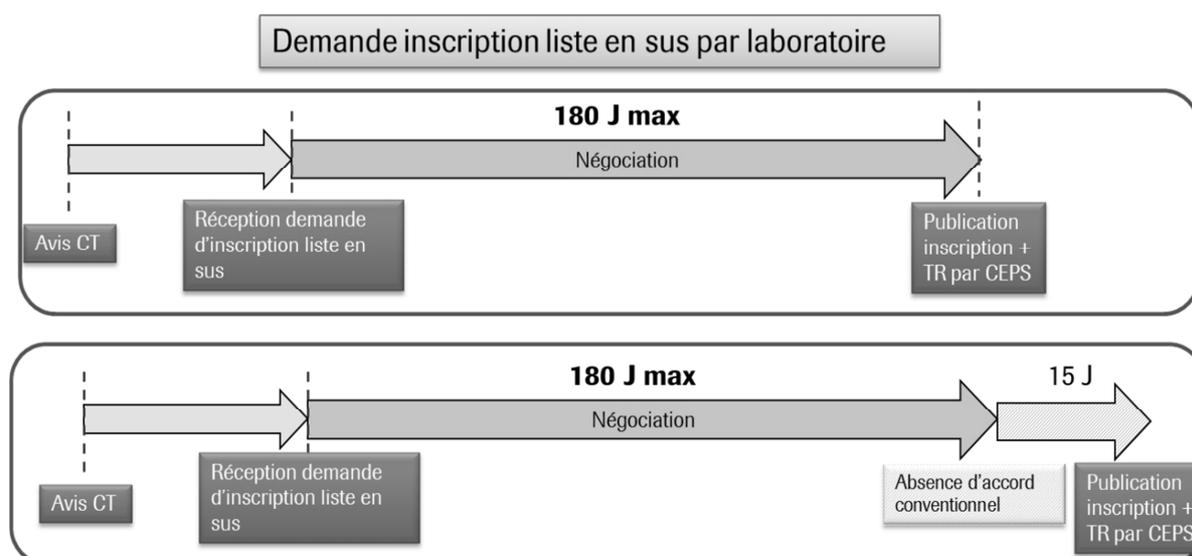


Figure 19 : Article 67 de la LFSS 2015 prévoyant un délai maximum de 180 jours pour la publication de l'inscription sur la liste en sus et le TR

Le tarif de responsabilité est la base du remboursement par l'Assurance Maladie ; le prix de vente aux établissements peut être inférieur. Si tel est le cas, l'Assurance Maladie rembourse l'intégralité du prix de vente ainsi que 50% de la différence entre ce prix de vente et le TR : c'est le dispositif d'Ecart Médicament Indemnisable [93].

S'agissant des médicaments rétrocédables, qui sont dispensés par la pharmacie de l'hôpital (PUI) mais imputés sur le budget ville de l'Assurance Maladie, on parle de prix de cession. L'article L.162-16-5 du CSS précise les mêmes critères pour la fixation du prix de cession que pour la fixation du tarif de responsabilité.

Il est à noter que certains médicaments peuvent être en « double circuit », c'est-à-dire disponibles en rétrocession et en ville ; d'autres peuvent figurer sur la liste en sus et être inscrits sur la liste sécurité sociale.

### III.7.2 Procédure accélérée du dépôt de prix

L'accord cadre du 13 juin 2003 pour la LFSS 2003 a permis la mise en place d'une procédure accélérée du dépôt de prix inscrite dans la loi à l'article L. 162-17-6 du CSS. Cette procédure s'applique en faveur de certains médicaments dont le caractère innovant a été reconnu, pour les entreprises ayant conclu une convention pluriannuelle avec le CEPS.

Les médicaments concernés sont les spécialités ayant une ASMR I, II ou III applicables aux indications principales retenues par l'AMM, et les spécialités ayant une ASMR IV sous conditions (existence d'un médicament de comparaison, coût de traitement journalier résultant du prix au plus égal à celui du comparateur, absence de vocation à remplacer un médicament générique ou généricable à bref délai). Ces médicaments doivent avoir recueilli un avis médico-économique de la CEESP.

Le laboratoire dépose un prix fabricant au CEPS. Si le CEPS n'émet pas d'opposition dans un délai de deux semaines franches suivant la semaine au cours de laquelle le CEPS a reçu le dépôt, le prix est accepté de manière tacite. La convention est signée dans les quarante-huit heures et l'arrêté d'inscription ainsi que l'avis de prix sont publiés au Journal Officiel.

Le CEPS possède un droit d'opposition à la procédure accélérée de dépôt de prix, en cas notamment d'un prix proposé jugé excessif en regard de ceux pratiqués dans les quatre pays précédemment cités ou de l'avis médico-économique émis par la CEESP, d'une incompatibilité entre les prévisions de vente et le population cible retenue par la Commission de la Transparence, d'une insuffisance d'engagements pris par l'entreprise... Si le CEPS s'oppose à ce prix, alors le processus de négociation « classique » du prix entre le laboratoire et le CEPS est enclenché.

L'entreprise et le CEPS peuvent également faire une demande d'audition dans les huit jours suivant la réception du dépôt. Le délai d'instruction est alors de trois semaines franches.

Le laboratoire exerçant cette demande doit notamment s'engager à :

- Déposer un prix cohérent avec les prix acceptés en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni

- Compenser financièrement l'Assurance Maladie, sous forme de remises conventionnelles, les surcoûts engendrés par le dépassement des volumes prévisionnels de vente fournis dans le dossier de dépôt de prix pour les quatre premières années de commercialisation
- Communiquer tous les ans les prix pratiqués, les volumes de ventes constatés et les modalités de prise en charge dans les pays précédemment cités
- Réaliser les études demandées par la Commission de la Transparence et/ou le CEPS.

### *III.7.2.1 Etats des lieux en France*

En 2010, les deux dossiers traités dans le cadre de la procédure accélérée de dépôt de prix ont fait l'objet d'une opposition de la part du CEPS. La motivation de l'opposition pour ces deux médicaments orphelins était l'insuffisance des engagements proposés par les entreprises eu égard au niveau de prix demandé et de la population cible <sup>[94]</sup>.

En 2011, un seul dossier a fait l'objet d'une demande d'inscription selon cette procédure. Le délai entre la réception de cette demande et la notification à l'entreprise de l'acceptation par le CEPS du dépôt de prix a été de neuf jours <sup>[95]</sup>.

En 2012, deux dossiers ont été soumis dans ce cadre. La première demande a été acceptée par le CEPS. Le délai entre la réception de cette demande et la notification à l'entreprise de l'acceptation par le CEPS du dépôt de prix a été de 62 jours. Pour la seconde demande, le CEPS s'est opposé en se fondant sur l'insuffisance des engagements pris par l'entreprise en matière de barème de remises. La procédure conventionnelle habituelle a été enclenchée et n'avait pas abouti à un accord au 31 décembre 2012<sup>[96]</sup>.

En 2013, deux dossiers ont été traités dans le cadre de la procédure accélérée de dépôt de prix. La première demande a été acceptée par le CEPS dans le délai de 201 jours entre la réception de cette demande et la notification à l'entreprise de l'acceptation par le CEPS du dépôt de prix (en 2014). Pour la seconde demande, le CEPS a notifié son accord dans un délai de 7 jours. Ce dossier avait fait l'objet d'un pré-dépôt et d'une audition du laboratoire une semaine plus tôt ayant permis de

préciser immédiatement les engagements pris <sup>[91]</sup>. Les auditions préalables ne sont pas encore prévues officiellement mais elles font l'objet de discussion pour leur intégration dans le renouvellement de l'accord-cadre entre le LEEM et le CEPS prévu en fin d'année 2015.

### *III.7.2.2 Limites de la procédure*

Ainsi, en quatre ans, seulement sept dossiers ont été déposés au CEPS dans le cadre d'une procédure accélérée de dépôt de prix, et seulement quatre ont obtenu l'accord du CEPS (dont un dossier dont le délai était néanmoins de 201 jours).

Ceci peut s'expliquer par deux points :

- Le laboratoire, en utilisant cette procédure, doit déposer un dossier « complet », comprenant le dépôt de prix ainsi que les conventions l'accompagnant, et les informations associées (population cible, gamme de prix...). Le laboratoire n'a pas de marge de négociation dans le cadre de cette procédure. Si le CEPS s'oppose à cet ensemble (prix + conventions), la procédure de négociation conventionnelle est enclenchée, et le CEPS débute une négociation avec des éléments déjà connus. Le risque est donc que le prix et les conventions, proposés au départ par le laboratoire, soient très fortement dégradés. On pourrait apparenter cette procédure à un « coup de poker », par lequel le laboratoire dévoile déjà toutes ses cartes au CEPS, qui peut donc les utiliser lors d'une négociation classique, le cas échéant ;
- La plupart des produits éligibles à cette procédure sont des ATU ; les laboratoires n'ont pas d'incitation particulière à utiliser cette procédure car le médicament est déjà disponible, et qui plus est, à un prix libre (même si le laboratoire devra reverser le différentiel entre l'indemnité et le prix obtenu).

La perspective de l'officialisation de l'audition préalable à la procédure d'accélération du dépôt de prix pourrait, au moins, être une solution au premier point évoqué.

### **III.7.3 Réduction du délai de négociation du prix entre le laboratoire et le CEPS : les contrats d'accès au marché**

Le processus de négociation du prix du médicament entre le laboratoire et le CEPS a lieu lorsque le CEPS n'accepte pas le prix proposé par le laboratoire. En pratique,

une négociation a lieu pour les médicaments d'ASMR I, II ou III (médicaments « innovants ») et d'ASMR IV. Les médicaments d'ASMR V doivent apporter une économie pour l'Assurance Maladie, par rapport aux concurrents de la stratégie thérapeutique actuelle.

En effet, le laboratoire estime un prix qui reflète la valeur du médicament, rémunère l'innovation et incite à investir dans la Recherche. Le CEPS doit quant à lui prendre en compte la contrainte budgétaire liée à l'ONDAM. Il existe donc une zone de négociation, entre le prix minimal, égal au coût marginal de négociation, et le prix maximal, au-delà duquel la quantité demandée serait nulle.

Ce processus de négociation peut donc augmenter de manière importante le délai d'accès au marché du médicament. En ville, en 2013, le délai moyen de détermination du prix était de 181 jours pour les non génériques [91]. Le délai total d'accès au marché était de 279 jours (il convient de rajouter trente jours correspondants au délai entre l'obtention de l'AMM et le dépôt du dossier à la CT) (cf. tableau 28).

<b>CT</b>	<b>CEPS : 181 jours</b>				<b>Total</b>
Instruction*	Instruction	Négociation	Convention	JO ou clôture	
68	30	23	29	99	<b>249</b>

*Tableau 28: Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription 2013 de médicaments en ville – hors génériques (nombre de jours (source CEPS 2013)*

\*examen de la demande par la CT à partir du dépôt du dossier jusqu'à la transmission de l'avis au CEPS

Concernant les médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A, le délai moyen observé de négociation avec le CEPS (avis de CT – R) est de 298 jours ; le délai moyen observé entre l'AMM et la publication du TR est de 490 jours (cf. partie II).

Rappelons que le délai préconisé par la Commission Européenne pour la procédure d'accès au marché est de cent-quatre-vingt jours. Ce délai, applicable à la France comme le délai entre le dépôt du dossier à la Commission de la Transparence et la publication du prix ou du tarif au JO, a été intégré dans l'accord-cadre entre le LEEM et le CEPS du 5 décembre 2012.

On observe donc que ce délai n'est ni respecté pour les médicaments de ville, ni pour les médicaments hospitaliers.

Le non-respect de ces délais peut aussi être lié à une absence de consensus sur le « juste prix » à attribuer au médicament. Il peut en effet persister des incertitudes, concernant l'efficacité en vie réelle du médicament, hors du cadre des essais cliniques, sur sa tolérance, sur la taille de la population cible, sur son utilisation en pratique. Une solution permettant de réduire l'incertitude est la mise en place de contrats d'accès au marché entre le CEPS et le laboratoire, également appelés Managed Entry Agreements (MEAs). Ces contrats peuvent être de différentes natures, en fonction de la source de l'incertitude, mais aussi en fonction de leur mécanisme.

### ***III.7.3.1 Les contrats financiers***

#### ***III.7.3.1.1 Principe***

La convention signée pour quatre ans entre le CEPS et le laboratoire permet l'application individuelle, par laboratoire, des règles générales de la régulation. Ainsi, elle fixe les prix des médicaments, les clauses par produit ainsi que les remises par agrégats (remises de fin d'année déterminées par aire thérapeutique).

Lors de la procédure de fixation du prix d'un médicament, des clauses de volume peuvent être mises en place depuis 1994, permettant de réguler conjointement le prix et les volumes, en unités ou en chiffre d'affaires. Le principe général est qu'au-delà d'un volume de médicaments vendus, le laboratoire est conduit à baisser ses prix ou à verser des remises [<sup>97</sup>].

En pratique, lorsque les négociations aboutissent à un prix accompagné d'une clause financière, un avenant à la convention est signé. Cet avenant précise le prix sur lequel se sont accordés le CEPS et le laboratoire (prix facial qui sera publié au JO), mais également la clause qui l'accompagne.

Il existe des clauses de volumes en unités et la clause de volumes en chiffre d'affaires, des clauses de posologie, de coût de traitement journalier ; les clauses peuvent également être applicables à une gamme.

Les clauses financières, lorsqu'elles sont appliquées en fin d'année, aboutissent à une diminution du prix facial : on parle alors de prix réel.

#### *III.7.3.1.2 Application et limites*

Ces accords prix/volumes dominent dans la pratique actuelle (notamment pour les ASMR IV). L'avantage de ces contrats est qu'ils permettent au régulateur d'avoir une visibilité sur son budget, tout en garantissant le chiffre d'affaires des industriels. De plus, ils ne nécessitent pas le recueil de données concernant l'efficacité ou la tolérance en vie réelle du médicament, car ils ne sont pas fondés sur les résultats observés.

Cependant, le délai important constaté de la négociation montre que ce type d'accord trouve ses limites. Il est de plus adapté aux médicaments à forts volumes de ventes (blockbusters dans l'hypertension artérielle, le diabète...) mais peu chers. Cependant, on observe une nouvelle dynamique dans la conjoncture du médicament actuellement, avec l'arrivée de médicaments dits de spécialité, à faibles volumes de vente mais onéreux et l'expiration progressive des brevets des blockbusters [4].

#### *III.7.3.2 Les contrats fondés sur les résultats*

##### *III.7.3.2.1 Principe*

Lors de la négociation du prix entre le laboratoire et le CEPS, les débats peuvent se porter sur l'incertitude quant à l'utilisation du médicament en vie réelle, mais aussi sur des données cliniques ou de tolérance qui seraient manquantes. Ces débats pèsent sur les délais de négociation, car le laboratoire souhaite obtenir un niveau de prix qui puisse amortir son investissement de plus en plus important dans la Recherche et le Développement du médicament, alors que le CEPS, par souci de maîtrise des dépenses de Santé et d'optimisation de l'allocation des ressources, peut se montrer frileux devant l'incertitude.

Le CEPS a donc quatre options : accepter le prix proposé malgré l'incertitude, avec l'option de revoir sa décision si d'autres données sont disponibles ; refuser le prix proposé ; demander un prix plus bas ; ou s'accorder avec le laboratoire pour fixer un

prix qui sera réajusté selon des modalités prédéfinies ou à définir, selon les données en vie réelle du médicament [98].

Cette dernière option constitue de nouvelles modalités contractuelles, les contrats de partage de risque fondés sur les résultats. Celles-ci sont apparues depuis plus de dix ans, et il a été observé une accélération de ce type de contrats depuis 2007, aux Etats-Unis et en Europe. Ceci s'explique par, d'une part, une volonté et une nécessité renforcées de maîtriser les dépenses de santé, et, d'autre part, par l'arrivée d'innovations thérapeutiques majeures, très coûteuses mais entourées d'incertitude. Ces contrats sont passés entre les laboratoires pharmaceutiques et les « payeurs » afin de réduire l'incertitude en investissant dans le recueil de données en vie réelle.

Ces contrats font partie d'un ensemble : les *Managed Entry Agreements* MEAs (qui comportent également les contrats financiers). La littérature recense différents termes relatifs à ces contrats, et différentes classifications. Ces contrats peuvent être classés en fonction de leur type, selon le groupe de travail de l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research ISPOR, ou en fonction des études mises en place pour leur réalisation, selon Jakub Adamski du Ministère de la Santé de Pologne [99]. Nous retiendrons ici la classification proposée par le groupe de travail de l'ISPOR.

En 2013, le groupe de travail de l'ISPOR sur les contrats de partage de risque fondés sur les résultats (*Performance-Based Risk-Sharing Agreements* PBRSA), mené entre autres par Louis Garrison Jr, Adrian Towse et Gérard de Pouvourville, a émis des recommandations de bonnes pratiques concernant ces contrats [98]. Ainsi, les PBRSA doivent posséder les caractéristiques suivantes :

- Un programme de recueil de données qui doit être décidé de commun accord entre le laboratoire et le payeur. Il peut être initié ou demandé par le payeur, pour répondre à l'incertitude sur l'efficacité à long terme du médicament, afin de réduire l'incertitude concernant le rapport coût-efficacité attendu du médicament dans le système de soins. Dans certains cas, le recueil de données se fait grâce à des études populationnelles ou au sein d'un groupe de patients ; dans d'autres cas, ce recueil se fait individuellement par patient

- Ce recueil de données doit être initié durant la période suivant l'octroi de l'AMM (qu'elle soit pleine, conditionnelle ou adaptative) et relatif aux décisions de prix et remboursement. Ainsi, il est destiné à informer le payeur et les prescripteurs en tant que « preneurs » de décisions et ne rentre pas dans le cadre des études demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM
- Le prix et le remboursement du médicament doit être relié aux résultats données recueillies, soit explicitement par une règle préétablie, soit implicitement par une possibilité de renégocier le remboursement ou le prix à une date ultérieure
- Ce recueil de données doit être destiné à répondre à l'incertitude concernant une ou plusieurs de ces données :
  - Efficacité en vie réelle dans la population étudiée, comparée avec les standards actuels de traitement
  - Efficacité en vie réelle dans une population plus large et plus hétérogène que celle des études cliniques
  - Effets à long terme ou critères d'efficacité plus significatifs que ceux utilisés dans les études cliniques
  - Effets indésirables
  - Impact de la prise en charge du patient en vie réelle sur la balance bénéfice/risque, dans le cadre usuel des soins
  - Impact budgétaire (diminution des hospitalisations par exemple) ;
  - Proportion de patients répondeurs
  - Nombre et types de patients susceptibles d'être traités en vie réelle ;
  - Patients traités « conformes » à la population-cible sur laquelle s'est basée l'évaluation clinique et économique
- Ces contrats doivent permettre une distribution différente du risque entre le payeur et le laboratoire : le payeur limite son risque initial en ne s'engageant à payer que sur la base d'un service « rendu » et non « attendu » ; le laboratoire, quant à lui, prend le risque que le service « rendu » soit inférieur au risque « attendu ».

Pour le payeur, le « risque » est à la fois financier, si le prix accordé est trop élevé par rapport au bénéfice attendu initialement ; économique, si ce prix trop élevé empêche l'utilisation des ressources qui auraient pu être employées à un autre bien

de santé ayant une efficacité supérieure (non optimisation de l'allocation des ressources) et de santé publique, si le médicament se révèle néfaste pour les patients.

Pour l'industriel, le « risque » est la soumission de l'ensemble des données concernant son médicament à une évaluation clinique et médico-économique, afin d'obtenir sa prise en charge par l'Assurance Maladie, à un niveau de prix permettant d'amortir les dépenses en recherche et développement et une poursuite de l'investissement dans ce domaine. En effet, l'industriel peut faire face à des réserves de la part de la Commission de la Transparence ou du CEPS, voire à une opinion négative.

Le groupe de travail de l'ISPOR a également établi une taxonomie de ces PBRSA, en les dichotomisant selon leur objectif (cf. figure 20) :

- La gestion de l'utilisation en vie réelle, afin de contrôler le rapport coût-efficacité du nouveau médicament en vie réelle grâce à un remboursement relié à un indicateur de performance ;
- La réduction de l'incertitude par l'apport de nouvelles données (*Coverage with Evidence Development* CED), dans le but de permettre un financement du médicament par l'Assurance Maladie et donc un accès au médicament pour les patients, tout en « générant » de l'évidence grâce à un recueil de données en vie réelle.

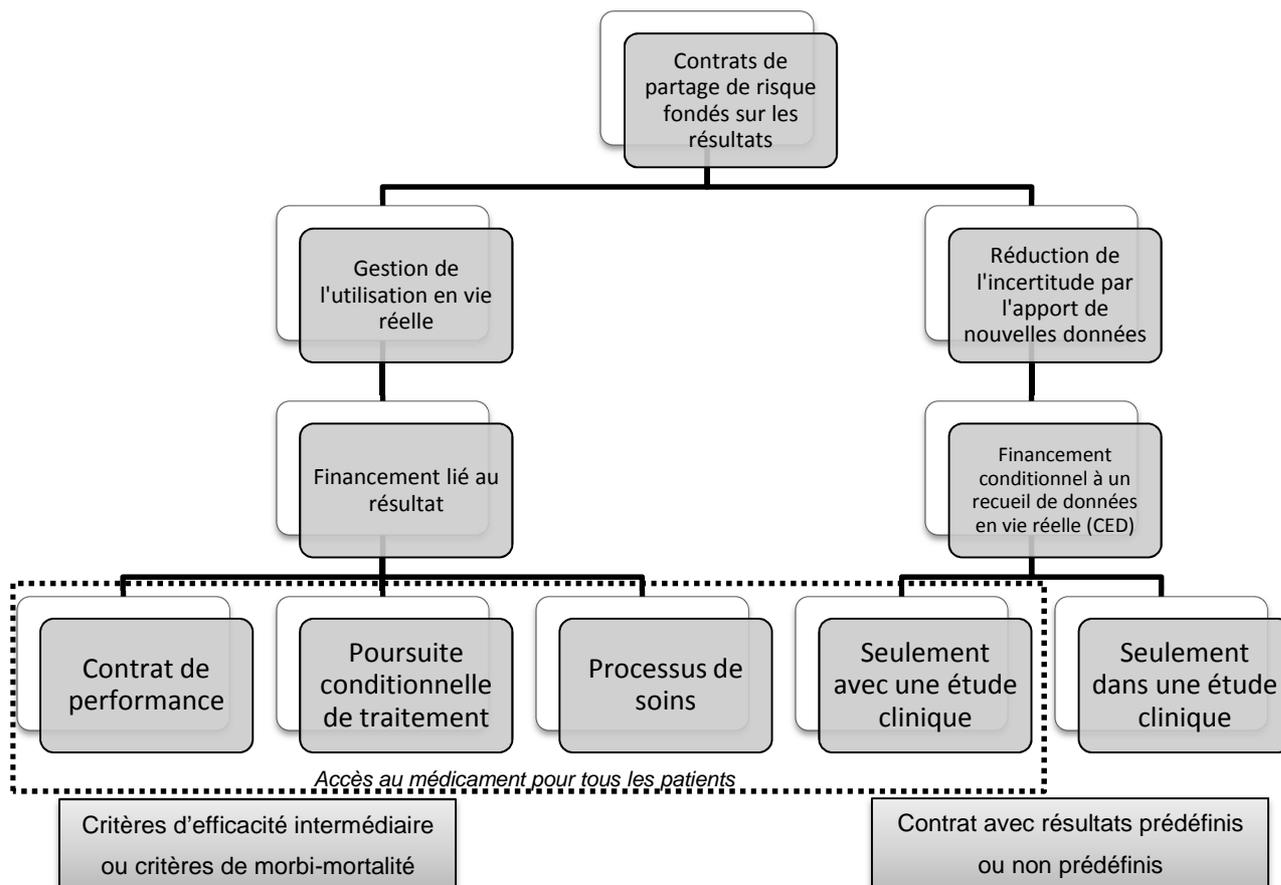


Figure 20 : Taxonomie des contrats de partage de risque fondés sur les résultats selon l'ISPOR- 2013

Cependant, pour Francis Mégerlin, les contrats de performance et les CED ne sont pas des contrats de partage de risques [100]. Selon lui, les contrats de performance sont assortis d'un prix conditionnel et les CED d'un remboursement conditionnel (cf. figure 21). Ces deux types de contrats ne visent pas à un partage de risques « puisqu'ils visent précisément à l'exclure ». Ils seraient donc des « contrats commerciaux qui ne visent pas à un partage de risque ».

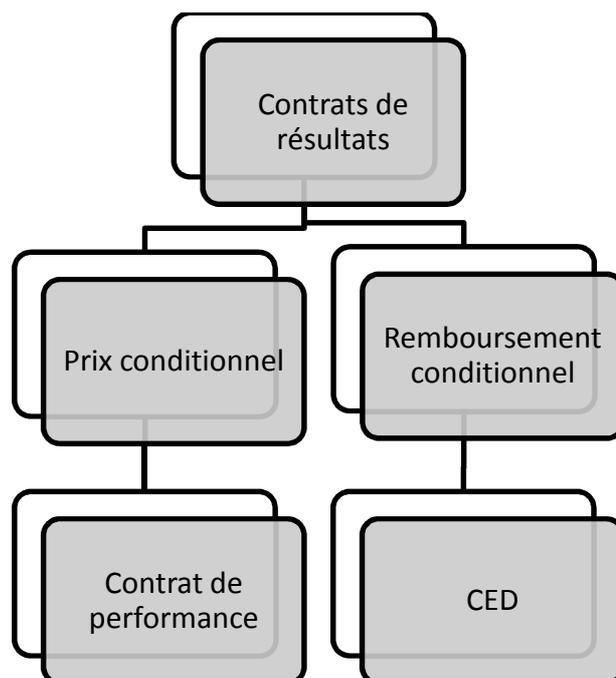


Figure 21 : Taxonomie des contrats de partage de risque fondés sur les résultats selon Francis Mégerlin

Au vu des divergences dans le consensus de la classification de ces nouvelles modalités contractuelles, nous parlerons ici de celles dont l'utilisation se développe en France : les contrats de performance et les études post-inscriptions (type de CED).

### III.7.3.2.2 Les contrats de performance

Les contrats de performance sont passés entre l'industriel et le payeur, et sont basés sur une gestion de l'utilisation en vie réelle et sont également appelés « accords de type satisfait ou remboursé » selon Gérard De Pourville [101]. Ainsi, soit l'industriel s'engage à rembourser une partie ou l'ensemble du traitement d'un patient si celui-ci n'a pas atteint un objectif fixé *a priori* (contrat de performance), soit la poursuite du traitement est conditionnée à l'atteinte de cet objectif (poursuite conditionnelle de traitement), soit le remboursement du traitement est lié à un processus de soin. La gestion de l'incertitude se fait donc patient par patient, au niveau individuel.

En France, seuls les contrats de performance sont utilisés.

La mise en œuvre de ce type de contrat dépend de la détermination d'un indicateur de performance pertinent, facilement mesurable et non ambigu du point de vue de son interprétation. Il s'agit en général de critères d'efficacité intermédiaires. Les valeurs seuils doivent également être définies objectivement.

Ceci suppose la création d'un registre permettant le recueil des résultats de cet indicateur de performance, patient par patient, ce qui peut s'avérer lourd d'un point de vue administratif pour les professionnels de santé. En France, en effet, l'informatisation des hôpitaux n'est pas complète et optimale. Or, un dispositif fiable de recueil de données est indispensable pour assurer la robustesse de la mise en œuvre du contrat. Or, le financement du dispositif de recueil des résultats est à la charge du laboratoire et est un élément de négociation du contrat.

Un autre déterminant du succès de ces contrats est l'établissement des modalités de remboursement par le laboratoire : totalité ou une partie du traitement, périodicité d'analyse des résultats. En France, le remboursement est effectué à l'Assurance Maladie mais ne peut-on pas se demander si l'établissement de santé, qui a acheté le médicament initialement, ne devrait pas recevoir également une compensation en cas d'échec du traitement ?

Les clauses du contrat doivent donc être parfaitement déterminées et faire l'objet d'un protocole d'étude. Le respect de ce protocole et l'analyse des résultats doivent se faire par un comité externe indépendant.

Les contrats de performance sont prévus à l'article 10 ter de l'accord-cadre : *« Lorsque le processus classique de négociation du prix entre le CEPS et l'entreprise ne permet pas d'aboutir un à un accord, et lorsque l'amélioration potentielle d'un médicament en termes de santé publique, n'a pu être démontrée lors des études cliniques, le CEPS peut proposer une fixation conditionnelle du prix du médicament, sous réserve de générer de l'évidence par la mise en place d'une étude en vie réelle. Cette étude devra apporter des résultats précis afférents à des indicateurs arrêtés conventionnellement avec le laboratoire concerné. Le prix pourra alors être modifié, à la hausse ou à la baisse, en fonction des résultats observés, au terme du contrat »* [9].

Le tableau 29 présente les contrats de performance établis en France depuis 2012.

III.7.3.2.2.1 Exemples d'application de contrats de performance en France

Médicament	Indication	Description	Bilan
<p><b>Trobalt (GSK) 2012</b></p>	<p>Traitement des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire</p>	<p>Remise conditionnée à la performance observée en vie réelle selon la durée de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si arrêt du traitement avant 4 mois (absence de bénéfice) : 100% de remise</li> <li>• Si arrêt de traitement entre le 5<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois (bénéfice établi mais non durable) : remise du surcoût par rapport au traitement de référence</li> <li>• Si arrêt de traitement au-delà du 12<sup>ème</sup> mois ou traitement en cours (bénéfice établi et durable) : pas de remise</li> </ul> <p>Mise en place nécessaire d'un registre de patients</p>	<p>Délai AMM – JO prix : 596 jours Délai avis CT – JO prix : 496 jours Réévaluation par la Commission de la Transparence le 02/04/2014 : maintien SMR important et ASMR V</p>
<p><b>Cimzia (UCB) 2013 (lors de la réévaluation du prix)</b></p>	<p>Traitement de la polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère</p>	<p>Prise en charge du coût du traitement si pas d'amélioration du patient atteint de polyarthrite rhumatoïde au bout de 3 mois</p> <p>Utilisation des données de l'Assurance Maladie Maintien du prix initial pendant la durée du contrat</p>	<p>Prix obtenu à peu près égal à celui de ses concurrents (9900€/an) Maintien du prix malgré la baisse de prix de ses concurrents Montant remboursé sur 2013 et 2014 non négligeable selon UCB PFHT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• JO du 31/08/2010 : 764€</li> <li>• JO du 19/06/2015: 716,04€ (-6%)</li> </ul>

Médicament	Indication	Description	Bilan
<b>Imnovid (Celgène) 2014</b>	Traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes	Remboursement du traitement en cas d'échec (8900€ par cycle - 5 à 6 cycles de traitement) Nombre de patients non-répondeurs déterminés fin 2015 et conditionnant la somme à rembourser à l'AM Mise en place d'un registre permettant de suivre en temps réel le patient (critères d'efficacité retenus sont ceux d'experts internationaux de référence regroupés dans l' « International Myeloma Working Group »)	Délai AMM – JO prix : 359 jours Délai avis CT – JO prix : 203 jours Résultats revus tous les ans avec le CEPS pour fixer les remises
<b>Sovaldi (Gilead) 2014</b>	Traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte	Suivi d'un indicateur unique : éradication de la charge virale, grâce à la cohorte Hepater-ANRS	Délai AMM – JO prix : 308 jours Délai avis CT – JO prix : 190 jours

*Tableau 29 : Contrats de performance établis en France depuis 2012*

On observe à travers ces exemples, que les délais de négociation aboutissant à un contrat de performance sont cohérents avec le délai moyen issu du rapport du CEPS 2013 (181 jours pour les médicaments de ville) : 203 jours pour Imnovid® et 190 jours pour Sovaldi® (délais auxquels il convient d'ôter une quinzaine de jours correspondant à la réception de l'avis de CT définitif au CEPS). En somme, le délai de négociation ne serait pas diminué par la mise en place d'un contrat de performance.

#### *III.7.3.2.2 Limites*

Les contrats de performance peuvent être apparentés à une sorte de rabais de prix et le laboratoire doit donc provisionner des pertes de chiffres d'affaires potentielles liées à la non-atteinte de l'objectif fixé.

En théorie, l'interprétation des résultats doit se faire par un comité indépendant afin d'éviter toute controverse, et dans le cadre strict du contrat. En effet, d'autres données sur le médicament, publiées ou non, peuvent être disponibles au moment de l'interprétation des résultats. Il paraît difficilement concevable que l'autorité de remboursement ignore ces informations ; cependant, ce ne serait pas légitime qu'elle fonde son jugement et sa décision sur ces données hors du cadre contractuel.

De plus, ces contrats sont souvent fondés sur des critères d'efficacité intermédiaire, qui ne permettent pas d'apprécier l'impact du médicament sur la morbi-mortalité.

Enfin, la mise en place de ces contrats est lourde au niveau administratif, que ce soit pour l'industrie mais aussi pour le CEPS et l'Assurance Maladie.

Ainsi, « *Tous les laboratoires ne sont pas favorables au “satisfait ou remboursé”* », reconnaît M. Giorgi<sup>12</sup>, citant l'exemple d'une société de biotechnologie s'appêtant à lancer un médicament destiné à traiter une maladie respiratoire rare. « *En échange du prix élevé qu'elle demandait, nous souhaitions qu'elle s'engage sur le maintien d'une certaine capacité respiratoire chez les patients traités. Elle a refusé en avançant que ce critère était trop aléatoire. Nous sommes donc revenus à une négociation plus classique* » [<sup>102</sup>].

---

<sup>12</sup> Dominique Giorgi est le Président du CEPS depuis septembre 2012

Les contrats de performance restent marginaux en France : 4 ont été demandés par le CEPS en 2012, et 5 en 2013. Ils doivent rester une exception selon le CEPS et selon le Gouvernement, qui stipule dans la Lettre d'orientation au Président du CEPS du 2 avril 2013 que « *le comité n'aura recours que de façon raisonnée et exceptionnelle au « partage de risque financier », en réservant ce type de contrat à des médicaments qui présentent de réelles perspectives et répondent à des besoins thérapeutiques non couverts* » [111].

### III.7.3.2.3 Les contrats de type Coverage with Evidence Development (remboursement conditionnel)

Les contrats de type *Coverage with Evidence Development* (CED) permettent la gestion de l'incertitude liés à un manque de données et ont pour but de « *générer de l'évidence* ». Ils sont également nommés « *accords de type voir pour payer* » selon Gérard de Pourville [100]. Ils reposent sur des études populationnelles, visant à compléter le développement et donc les données des études cliniques initiales sur tout ou une partie des patients éligibles au traitement, *via* la recherche clinique et l'épidémiologie.

Il existe deux types de contrats aboutissant à un prix ou un remboursement conditionnel à un recueil de nouvelles données : les contrats « *seulement dans une étude clinique* » et les contrats « *seulement avec une étude clinique* ».

Les contrats « *seulement dans une étude clinique* » seraient mis en place si le payeur considère que le développement clinique est insuffisant et qu'il subsiste des incertitudes quant :

- A la durée des études cliniques qui n'était pas assez longue ;
- A la taille insuffisante de l'échantillon de la population étudiée ;
- Aux critères d'efficacité qui étaient des critères intermédiaires et non de morbi-mortalité ;
- A la population hétérogène des études cliniques ou la prévision de résultats différents selon les sous-groupes de patients.

Cependant, ces contrats limitent l'accès au médicament aux patients inclus dans l'étude clinique complémentaire.

Le deuxième type de contrat, « seulement avec une étude clinique », permet l'accès au médicament à tous les patients éligibles au traitement. Ils sont mis en place lorsqu'il subsiste une incertitude concernant la performance du produit en vie réelle, concernant par exemple la durée optimale de traitement, l'utilisation en pratique du médicament, son impact sur l'organisation des soins, son efficacité en vie réelle... Le médicament peut alors être admis au remboursement et obtenir un prix, ceci étant conditionnel au financement d'une étude en vie réelle par le laboratoire. En France, les Etudes Post-Inscription EPI entrent dans cette catégorie.

#### *III.7.3.2.3.1 Les Etudes Post-Inscription EPI*

Les EPI sont soit demandées par la Commission de la Transparence, soit par le CEPS, qui peuvent reprendre une demande d'étude formulée par l'EMA, et ont été initiées en 1997.

La HAS, dans son Guide méthodologique de novembre 2011 [103], expose les principes et méthodes devant être respectées pour la mise en place d'une EPI.

Si l'EPI est à l'initiative de l'EMA ou de la CT, l'avis de CT, lors de l'examen de la demande d'inscription du médicament sur la liste concernée, comporte la demande de mise en place d'une ou plusieurs études complémentaires. C'est la Commission qui « définit l'objectif des études post-inscription, se prononce sur l'adéquation du projet de protocole aux objectifs définis et prend en compte les résultats fournis par la firme dans ses avis de réévaluation et de renouvellement d'inscription. »

Les EPI « visent à collecter des informations pragmatiques, essentielles pour réduire l'incertitude initiale et permettre une réévaluation pertinente des technologies concernées, tant sur les aspects cliniques (bénéfices et risques pour les patients) que sur les aspects collectifs (paramètres économiques, sociétaux...). Ces études ont pour but de répondre, pour la population française, à certaines questions qui persistent encore sur ces produits, en vue de leur réinscription ou d'une réévaluation anticipée, notamment du fait d'un doute sur la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante. »

Les différents types d'EPI envisageables, selon la HAS, sont les études décrivant les conditions d'utilisation du médicament et les études mesurant l'impact du

médicament sur la morbi-mortalité des patients en vie réelle, sur la qualité de vie des patients et sur l'organisation des soins et l'évaluation médico-économique.

Enfin, les principaux objectifs des EPI sont :

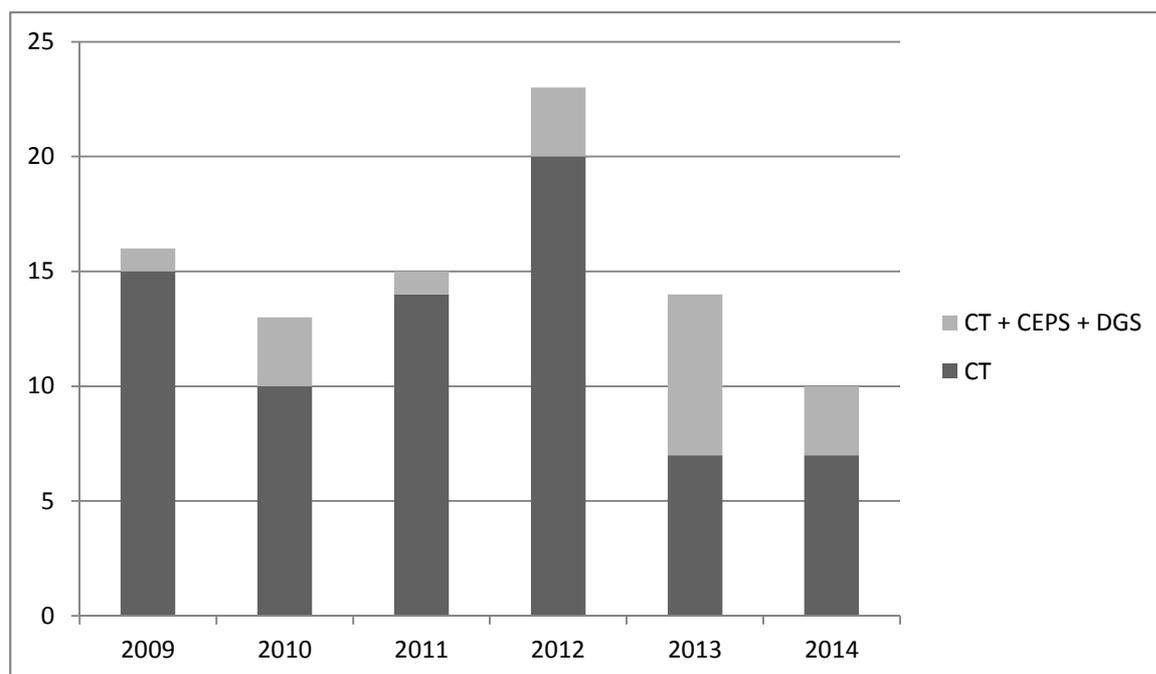
- de décrire le profil des médecins prescripteurs et des patients effectivement traités par un médicament donné (population rejointe), les conditions de mise sous traitement (indications, bilan clinique et paraclinique réalisés à l'instauration du traitement et lors du suivi...), les conditions d'utilisation des médicaments (posologie, durée de traitement, traitements associés, niveau d'observance...), permettant ainsi de vérifier le respect des indications de l'AMM et des recommandations officielles
- de mesurer, au niveau individuel, les bénéfices du médicament pour les patients en termes de morbi-mortalité et/ou de qualité de vie, de tolérance, ou encore, au niveau collectif, sa place dans la stratégie thérapeutique, son impact sur l'organisation des soins et son impact médico-économique, renseignant alors directement le SMR, incluant l'Intérêt de santé publique (ISP) de la spécialité et l'ASMR.

La réalisation des EPI, le respect du protocole et ses résultats sont pris en compte par le CEPS et, le cas échéant, peuvent faire l'objet de sanctions. Dans la lettre d'orientation des Ministres de l'Economie et des Finances, des Affaires sociales et de la Santé, du Redressement productif au Président du CEPS du 2 avril 2013 <sup>[1]</sup>, il est précisé que « *Le comité s'efforcera de garantir l'efficacité de prise en charge des produits de santé sur la base des données recueillies sur ces produits en situation réelle. Aussi, le comité veillera à la bonne exécution des études post-inscription demandées et sanctionnera tout retard ou carence injustifiés. Les conditions de réalisation et de réception de ces études tant pour les médicaments que pour les dispositifs médicaux, seront définies par un dialogue précoce entre CEPS, HAS et entreprises concernées et par l'instauration du comité de suivi des études post-inscription qui devra être rapidement opérationnel* ». Ce comité de suivi, réunissant le CEPS et la HAS, a été mis en place le 9 avril 2013. Il a pour mission de contribuer à la mise en œuvre et à la réalisation des études en pratique médicale réelle, afin de clarifier et simplifier l'ensemble du processus et prioritairement le contenu de l'étude elle-même grâce à une hiérarchisation des objectifs, à leur mise

en adéquation avec les exigences de l'évaluation, et au respect du calendrier de réalisation. La contribution des industriels et si besoin du LEEM peut se faire *via* des auditions.

Les résultats de l'EPI sont analysés lors de la réinscription ou d'une réévaluation anticipée du médicament. Ceci peut conduire à une réévaluation de l'ASMR, à une redéfinition de la population cible et/ou un réajustement du prix.

Entre 2009 et 2014, la HAS fait état de 91 demandes d'EPI [<sup>104</sup>] (cf. graphique 2).



*Graphique 2: Evolution du nombre des demandes d'EPI depuis 2009 (source HAS)*

Les EPI sont en majorité demandées par la CT (74%), mais peuvent l'être par le CEPS (9%) et la DGS (8%). Dans 61% des cas, la demande est émise lors d'une demande d'inscription.

Elles concernent, pour 56%, de nouvelles classes pharmacologiques. Les domaines thérapeutiques majoritairement impactés sont les antinéoplasiques et immunomodulateurs (34,1%), les médicaments du sang et organes hématopoïétiques (10%) et le système nerveux (9,9%).

Les objectifs de ces EPI concernent, dans 80% des cas, les conditions de prescription et/ou d'utilisation ; la tolérance dans 54% des cas et l'impact sur la morbi-mortalité dans 48% des cas (une EPI peut avoir plusieurs objectifs).

Le tableau 30 présente les niveaux de SMR et d'ASMR selon la demande ou non de la CT de mettre en place une EPI.

	SMR				ASMR				
	Important	Modéré	Faible	Insuffisant	I	II	III	IV	V
Tout avis de CT	70,2%	10,3%	4,8%	14,7%	2,2%	4,5%	10,4%	23,5%	59,4%
Avis avec EPI	74,2%	10,3%	9,3%	6,2%	0%	8,2%	14,4%	38,1%	39,2%

*Tableau 30: Niveaux de SMR et d'ASMR comparés tout avis de CT / EPI*

On constate que les médicaments avec demande d'EPI ont des niveaux d'ASMR plus importants (II, III ou IV) et moins de SMR insuffisants, au profit des SMR faibles, que les médicaments dans l'ensemble.

En 2013, le CEPS a fait état de onze études post-inscription, et parmi celles-ci, cinq étaient des études servant de base à un contrat de performance :

- Quatre études avaient été demandées par la Commission de la Transparence, dont une devait servir de base à un contrat de performance ;
- Deux par la commission d'AMM, dont une AMM conditionnelle pour une spécialité ayant fait l'objet d'une ATU et une servant de base à un contrat de performance ;
- Cinq ont été demandées exclusivement par le CEPS, dont trois servaient de base à un contrat de performance.

#### Exemple d'application

L'exemple d'EPI exposé ici a permis l'obtention du prix demandé par le laboratoire, grâce à un critère de processus de soin à atteindre préspecifié.

En 2005, le laboratoire Johnson and Johnson a mis sur le marché le produit Risperdal Consta® (AMM obtenue le 7 octobre 2003), une forme injectable à libération prolongée pour le traitement des psychoses schizophréniques. De par sa galénique, le laboratoire revendiquait une meilleure observance des patients au traitement et donc une diminution du nombre d'hospitalisations, induisant des

économies pour l'Assurance Maladie à long terme. Le médicament a obtenu une ASMR IV suite à son évaluation par la Commission de la Transparence le 2 juin 2004, qui regrettait l'absence d'étude ayant montré une meilleure observance du traitement et une diminution du nombre d'hospitalisations. En février 2005, la DGS a demandé au laboratoire Janssen-Cilag de réaliser une étude post-inscription dans cet objectif. Cette demande figure dans l'avenant du 10 février 2005, signé entre le laboratoire et le CEPS.

Ainsi, le laboratoire a obtenu le prix déposé au CEPS, publié au JO le 10 mars 2005, et supérieur à celui de ses concurrents, sous réserve de mettre en place une EPI et de démontrer que le taux d'hospitalisations était diminué grâce au traitement. Les sommes correspondantes au montant de la prime accordée ont été portées au crédit d'un compte bloqué, et n'auraient été restituées au laboratoire que si celui-ci peut fournir les preuves de la réalité de ses promesses [105].

Un protocole d'étude a été validé par le groupe Intérêt de Santé Publique le 28 juin 2005. Une cohorte générale sur la schizophrénie a été créée ; l'objectif principal de cette étude était de comparer les taux d'hospitalisation observés sur douze mois chez ces patients, par rapport à un autre antipsychotique. Ceci justifie donc sa classification en tant qu'étude post-inscription.

	AMM – avis de CT	Avis de CT – JO prix	AMM – JO prix
Délais relatifs aux demandes d'inscription [91]	~ 100 jours*	181	~ 280 jours
RisperdalConsta®	239 jours	281 jours	520 jours

*Tableau 31: Comparaison des délais entre les demandes de première inscription (source CEPS 2013) et RisperdalConsta® ayant fait l'objet d'une demande d'EPI  
\* Hypothèse d'un dépôt de dossier à la CT dans les 30 jours suivants l'obtention de l'AMM*

Le tableau 31 expose les différences délais entre les médicaments de primo-inscription et les délais d'accès de RisperdalConsta®. L'analyse des délais montre que l'évaluation par la Commission de la Transparence, et l'instruction par le CEPS sont rallongées par rapport aux demandes de première inscription.

Les résultats de cette EPI ont été analysés par la CT lors de la réévaluation du médicament et décrits dans l'avis de CT du 5 mai 2010 : l'utilisation de Risperdal Consta® a été associée à un risque relatif d'hospitalisation de 0,66 [0,46 ; 0,96] par rapport aux autres traitements, c'est-à-dire une diminution du taux d'hospitalisations de 34% par rapport aux autres traitements. Le laboratoire a donc démontré, grâce à cette EPI, que le médicament méritait le niveau de prix accordé par le CEPS initialement. Les sommes mises sous séquestre ont été restituées au laboratoire après la publication des résultats de l'étude.

Le médicament a conservé son ASMR IV lors de cette réévaluation. Il a cependant subi une baisse de prix de 6% (JO du 24 novembre 2010 : PFHT de 92,38€ pour la boîte de 1 seringue de 25 mg/2 mL) puis de 10 % (JO du 10 janvier 2013 : PFHT de 83,14€), qui concernait l'ensemble de la classe thérapeutique des antipsychotiques. On notera ici que ce « contrat » est un mixte entre un contrat de performance et une EPI, que l'on peut alors qualifier de « *contrat de performance adossé à une EPI* ».

#### *III.7.3.2.3.2 Avantages et limites*

Grâce à l'exemple pris ici, on observe que les délais relatifs à l'instruction de la Commission de la Transparence et du CEPS sont rallongés. En effet, la persistance de l'incertitude, sur quel que critère qu'il soit, peut animer les débats et complexifier les négociations. On peut alors considérer que les EPI sont davantage un moyen d'accéder au marché, qu'un moyen de réduire les délais d'accès. Une autre manière de voir les choses est que l'engagement du laboratoire de mettre en place une EPI peut être un moyen de contourner l'impasse et en cela, de réduire des délais qui auraient pu, théoriquement, être encore plus importants.

De plus, les résultats des EPI ne sont souvent disponibles que dans des délais longs. Ainsi, « *la moitié des spécialités réexaminées entre 2009 et 2014 et pour lesquelles il y avait une demande d'EPI ont été réévaluées avant d'avoir les résultats de l'étude. Leurs résultats sont jugés dans un certain nombre de cas insatisfaisants en termes de qualité et de représentativité, compte tenu des difficultés de recueil des données par les prescripteurs* », rapporte la mission Polton<sup>13</sup> [2].

---

<sup>13</sup> Dominique Polton est conseillère auprès du Directeur général de la CNAMTS et a été missionnée par Marisol Touraine pour proposer des axes de réforme du système d'évaluation des médicaments. Le projet de rapport final a été publié le 9 septembre 2015.

Néanmoins, elles permettent un accès au marché du médicament avec un prix stable au moins sur cinq ans, dans le cas des médicaments de ville. De plus, « *les orientations prises récemment pour ces études - limiter le nombre d'objectifs, développer les études sur base de données, inciter le recours aux cohortes déjà existantes et aux partenariats, coordonner les demandes – sont positives, mais sans doute est-il possible de les pousser plus loin avec une politique plus volontariste* » [2].

#### III.7.3.2.4 Conclusion sur les contrats de partage de risque fondés sur les résultats

Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats semblent être une alternative à un refus de prise en charge du médicament par les Autorités de remboursement, et permettraient donc l'Accès au médicament pour les patients ; mais également une alternative à un délai de négociation trop long entre le laboratoire et le CEPS, quand subsiste une ou plusieurs incertitudes quant à l'utilisation et la performance du médicament en vie réelle. Ces contrats permettent d'introduire une flexibilité dans le système de fixation de prix du médicament, en liant le remboursement et le niveau de prix aux résultats en vie réelle. En comblant l'écart entre les études cliniques et la vraie vie, ils assurent une rétribution au plus juste du laboratoire et une allocation optimale des ressources.

Cependant, l'application de ces contrats engendre un coût supplémentaire pour le laboratoire, qui doit en tenir compte dans ses coûts de Développement. La mise en œuvre de ces contrats est également contraignante. Les clés du succès d'un contrat de ce type sont conditionnées à la définition précise de ses objectifs, du critère d'évaluation et de ses valeurs seuils, de l'horizon temporel, de la mise en place et de l'organisation du dispositif de données, des délais de recueil de ces données, des modalités de remboursement à l'Assurance Maladie, et la tenue des engagements des deux parties (laboratoire et payeur). Il convient donc de comparer le coût engendré par la mise en place d'un tel contrat et les bénéfices de l'amélioration de la décision quant à l'allocation des ressources (théorie de la valeur de l'information [101]).

De plus, afin de conserver une équité de traitement entre les médicaments, un contrat de ce type doit être instauré selon les mêmes modalités pour chaque

médicament « similaire » (indication ou aire thérapeutique identiques, même modalité d'administration et donc même impact sur l'organisation des soins...)

Enfin, une des problématiques les plus importantes est l'absence d'une taxonomie claire de ces contrats, universelle et officielle, qui leur interprétation hétérogène, ce qui peut rebuter le payeur et l'industriel. Selon Mondher Toumi, Julie Zard, Réy Duvillard et Claudio Jommi [<sup>106</sup>], les contrats d'accès au marché seraient à privilégier:

- Pour les maladies avec des besoins non couverts,
- Pour les maladies sévères ou létales,
- Lors d'incertitudes sur la population cible en vie réelle,
- Lorsque l'objectif et les critères d'efficacité sont mesurables, lorsque le traitement est innovant, avec des incertitudes sur les risques et les bénéfices,
- Lorsque le coût de traitement est élevé,
- Lorsque l'impact budgétaire est important,
- Lorsque le support politique est important pour l'accès au marché du médicament.

La synthèse d'un atelier de l'association internationale de Health Technology Assessment, faite par Trueman et al. en 2010, recommande de les réserver aux cas où persiste une incertitude « *matérielle forte* » (sur l'efficacité, la tolérance e/ou le ratio coût-efficacité) [<sup>107</sup>]. La perspective de l'EFPIA est consistante avec cette recommandation : les « MEA » seraient pertinents quand le niveau d'incertitude est le plus élevé (notamment lorsque l'impact budgétaire attendu est important) et que le « niveau scientifique » (le degré d'innovation) est le plus haut [<sup>99</sup>] (*cf.* figure 22).

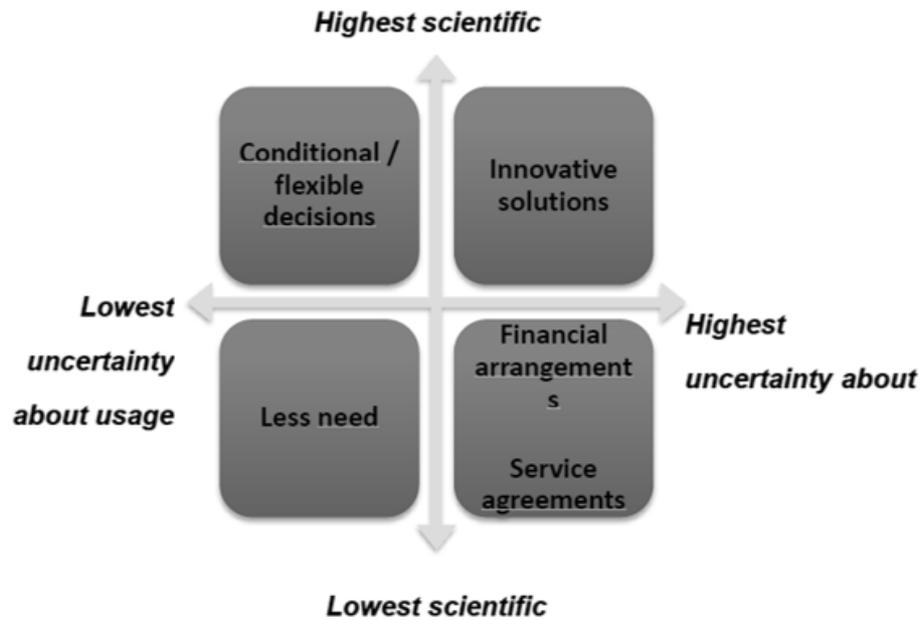


Figure 22 : Applicabilité des MEA selon la perspective de l'EFPIA

Un consensus sur l'utilisation et la mise en œuvre de ce type de contrats reste donc à trouver. Ainsi, le CEPS ne tient pas à les universaliser, et doivent rester une exception.

### III.8 Synthèse des mécanismes pouvant permettre d'accélérer l'accès au marché et disponibles en France

	Mécanisme	Périmètre	Délai AMM	Délai CT	Délai CEPS	Délai global	Accès pour les patients	Utilisation
Avant l'AMM	Early Access Program	UE	✗	✗	✗	✗	Limité	—
	ATU	France	✗	✓	✗	✓	Limité	+
	Dialogues précoces	France	✗	?	?	?	Tous	—
	Evaluation accélérée par l'EMA	UE	✓	?	?	✓	Tous	~
	AMM conditionnelle	UE	✗	✗	✗	✗	Tous	~
Instruction par la CT	Instruction anticipée	France	✗	✓	✗	✓	Tous	—
	Dépôt anticipé	France	✗	✓	✗	✓	Tous	~
Négociation avec le CEPS	Procédure accélérée de dépôt de prix	France	✗	✗	✓	✓	Tous	—
	Contrat financier	France	✗	✗	✗	✗	Tous	+
	Contrat de performance	France	✗	✗	✗	✗	Tous	—
	EPI	France	✗	✗	✗	✗	Tous	~

*Tableau 32: Comparaison des mécanismes de régulation de l'accès au marché (évaluation scientifique et négociation du prix) existants en France*

Le tableau 32 présente les différents mécanismes que nous avons recensés, pouvant potentiellement diminuer les délais d'accès au marché.

Légende :

*Périmètre* : disponibilité du mécanisme en Europe ou en France seulement

✗ Pas de diminution du délai

✓ Diminution effective du délai

? Diminution potentielle du délai mais difficile à objectiver

*Accès pour les patients* : limité si sous conditions (EAP, ATU) ou accès au médicament pour tous les patients

✚ Utilisation effective et fréquente

— Utilisation parcimonieuse

~ Utilisation effective mais peu importante

Cette synthèse montre, d'une part, que la plupart des mécanismes qui diminuent les délais d'accès au marché ne sont pas utilisés couramment.

D'autre part, le seul mécanisme qui aurait tendance à diminuer les délais et qui est fréquemment utilisé en France est le dispositif ATU. Or, les ATU sont réservées à certaines pathologies et certains patients bien définis.

Il convient donc d'envisager d'autres moyens de financer l'innovation en France, afin de s'adapter aux nouveaux traitements émergents, dont le financement n'est plus le même qu'auparavant. Une solution pourrait être de supprimer des étapes et de commercialiser dès l'AMM. Une autre solution serait d'envisager de nouveaux outils pour la négociation du prix. En effet, l'étude exposée en partie 2 montre que l'étape qui pèse sur le délai total d'Accès au Marché est celle de la négociation avec le CEPS. Actuellement, la perspective phare est le modèle de « prix personnalisés ».



## **Partie IV. Discussion : perspectives visant à accélérer l'Accès au Marché**

Il a été démontré, d'une part, que les délais d'accès au marché en France étaient plus longs que les délais réglementaires imposés par l'Europe, et qu'ils étaient imputables principalement aux délais de négociation du prix avec le CEPS<sup>14</sup>. D'autre part, les dispositifs de régulation de l'accès au marché existants en France ne permettent pas d'accélérer l'accès au marché, ou bien les dispositifs le permettant ne sont disponibles que chez un nombre limité de patients ou sont peu utilisés en pratique.

Une des perspectives majeures actuellement est de rembourser un médicament selon un prix « personnalisé », c'est-à-dire reflétant la juste valeur du médicament. Ainsi, les phases de négociation du prix avec le CEPS seraient diminuées car à la fois le payeur et le laboratoire trouveraient leur compte.

Il existe également d'autres perspectives concernant la régulation générale de l'Economie du médicament.

### **IV.1 Modèle de prix personnalisés**

L'objectif d'un prix et/ou d'un remboursement personnalisé est d'ajuster le prix et/ou le remboursement à la performance ou à l'usage du médicament observé(e) en vie réelle.

#### **IV.1.1 Exemples de modèles de prix personnalisés**

##### ***IV.1.1.1 Prix par indication***

Dans ce cas, le prix est fixé non pas par spécialité pharmaceutique, mais par indication. En effet, l'efficacité d'une molécule peut être différente en fonction de ses indications. Prenons l'exemple d'Avastin®, qui est indiqué dans six types de cancers différents (cancer colorectal métastatique, cancer du sein métastatique, cancer bronchique non à petites cellules, cancer du rein avancé et/ou métastatique, cancer

---

<sup>14</sup> Etude exposée en partie II sur les médicaments de la liste en sus et délais concernant les médicaments de ville précises au chapitre III.7.3

épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif), dans différentes lignes de traitement.

Dans l'étude Hurwitz [<sup>108</sup>], étude de phase III randomisée en double aveugle, Avastin®, en association au protocole IFL (irinotécan, 5-fluorouracile et leucovorine), était comparé, en termes de survie globale (critère primaire de jugement), au placebo en association au même protocole, en première ligne chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Les résultats d'efficacité ont montré qu'Avastin® + IFL permettait d'atteindre une médiane de survie globale de 20,3 mois (IC<sub>95%</sub> [18,46-24,18]), soit 4,7 mois de plus comparé à l'association placebo + IFL (15,6 mois, IC<sub>95%</sub> [14,29-16,99]) (Hazard ratio=0,66, IC<sub>95%</sub> [0,54 – 0,81], p=0,00004).

L'étude de phase II/III, randomisée, en double aveugle E4599 [<sup>109</sup>] évaluait quant à elle l'association d'Avastin® au paclitaxel et au carboplatine par rapport au paclitaxel et au carboplatine sans Avastin®, chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) en première ligne. Les résultats relatifs au critère d'efficacité primaire ont montré que la médiane de survie globale dans le bras avec Avastin® était de 12,3 mois (IC<sub>95%</sub> [11,30-13,73]), *versus* 10,3 mois dans le bras sans Avastin® (IC<sub>95%</sub> [9,36-11,73]) (Hazard ratio=0,80, IC<sub>95%</sub> [0,69 – 0,93], p=0,003), soit un gain absolu en termes de survie globale de 2,0 mois.

Avastin® semble donc apporter davantage de bénéfice clinique en termes de survie globale, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique en première ligne (4,7 mois), par rapport aux patients atteints de CBNPC en première ligne (2,0 mois).

Il est évident que les pathologies diffèrent de par leur gravité, leur évolution, leur pronostic, leur stratégie thérapeutique, et les modalités de traitement (protocoles de chimiothérapie, molécules anticancéreuses indiquées, posologies). Cet exemple démontre bien que le bénéfice clinique peut être significativement différent entre les diverses indications d'un médicament.

#### ***IV.1.1.2 Prix à l'association***

Un autre mode de financement qui pourrait être envisagé est un prix à l'association.

Il existe deux types d'association : la combinaison de deux thérapies innovantes dont les modes d'action sont synergiques, et permettant d'améliorer l'efficacité de chaque molécule ; et l'association d'un test « compagnon » décelant une mutation prédictive de la réponse au médicament associé (on parle de médecine personnalisée).

#### *IV.1.1.2.1 Association de deux thérapies innovantes*

Par exemple, Tyverb® (lapatinib), un inhibiteur de tyrosine kinase, est indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique avec surexpression des récepteurs HER2, en association à Herceptin® (trastuzumab), chez les patients avec des récepteurs hormonaux négatifs, en progression après un (des) traitement(s) antérieur(s) par trastuzumab en association à une chimiothérapie.

Le tableau 33 présente la posologie, la dose standard de traitement, le nombre d'unités utilisées par mois, le prix (Tyverb®) ou tarif de responsabilité (Herceptin®), le coût mensuel de traitement, les médianes de survie globale pour chacun des traitements, ainsi que le coût mensuel et la médiane de survie globale théorique et observée dans l'étude clinique, de l'association.

	TYVERB®	HERCEPTIN®
Posologie	4 x 250 mg /jour	Posologie de charge : 4 mg/kg Posologie d'entretien : 2 mg/kg/ semaine
Dose pour une femme de 60 kg	1000 mg/jour	Dose de charge : 240 mg Dose d'entretien : 120 mg
Nombre d'unités utilisées par mois	112 comprimés de 250 mg	5 flacons de 150 mg
Prix/tarif de responsabilité de l'unité	PPTTC de la boîte de 84 comprimés : 1532,99 € (JO du 9 mars 2011)	TR du flacon de 150 mg : 536,868€ (JO du 23 avril 2013)
Coût mensuel de traitement	2043,98€	2684,34€
Coût mensuel de l'association	4728,32€	
Médiane de survie globale	Etude EGF 104900 : 9,5 mois	Etude H0649g : 16,4 mois
Médiane de survie globale de l'association « théorique »	25,9 mois	
Médiane de survie globale de l'association observée dans l'étude EGF 104900	14 mois	

Tableau 33 : comparaison de Tyverb® vs. Herceptin®

On observe donc que le bénéfice clinique, au sein d'une association, ne s'additionne pas. Il n'existe donc pas de rationnel pour que les prix s'additionnent. On pourrait donc penser à attribuer un prix à l'association de deux médicaments, au *pro rata* du bénéfice clinique qu'ils apportent lorsqu'ils sont associés (ici par exemple, attribuer un prix équivalent à un coût de traitement mensuel de 2561,25 €, correspondant à la médiane de survie globale de 14 mois).

#### IV.1.1.2.2 Association d'un test compagnon et de son médicament

Concernant l'association d'un test compagnon et de son médicament, nous prendrons l'exemple d'Herceptin® (trastuzumab), qui est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou précoce HER2<sup>15</sup> positif.

En effet, le mécanisme d'action du trastuzumab est le suivant : il se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, une région juxtamembranaire du domaine extracellulaire de HER2. La liaison du trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. En conséquence, des études *in vitro* et chez l'animal ont montré que le trastuzumab inhibait la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment HER2. De plus, le trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). *In vitro*, il a été établi que l'ADCC du trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression [<sup>110</sup>].

Ainsi, Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patients dont les tumeurs surexpriment HER2 ou amplifient le gène HER2. La détection de la surexpression de HER2 ou de l'amplification du gène HER2 doit donc être obligatoirement effectuée avant le début du traitement.

La surexpression HER2 doit être détectée par immunohistochimie (IHC) sur des fragments tumoraux fixés, l'amplification du gène HER2 doit être détectée par Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) ou par Chromogenic In Situ Hybridisation (CISH) sur des fragments tumoraux fixés. Les patients pourront bénéficier du traitement par Herceptin® s'ils présentent une forte surexpression de HER2, définie par un score 3+ par immunohistochimie ou par un résultat positif par FISH ou par CISH.

La prescription d'Herceptin® s'accompagne donc obligatoirement et préalablement d'un test de détection de la surexpression ou de l'amplification du gène HER2.

---

<sup>15</sup> *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*

L'assurance maladie rembourse donc à l'hôpital le tarif de responsabilité d'Herceptin® ainsi que le coût du test de détection. Il serait donc envisageable de fixer un prix pour l'association du test compagnon et du médicament associé, ce qui permettrait en outre d'assurer l'exécution du test de détection et ainsi de garantir le bon usage du médicament.

#### *IV.1.1.2.3 Conclusion*

Cette proposition est plus que jamais d'actualité, compte-tenu de la place de plus en plus prépondérante que va prendre la médecine personnalisée. En effet, la CNAMTS va dans ce sens : *« une perspective est de traiter de plus en plus les cancers en fonction du profil moléculaire de la tumeur, plutôt qu'en fonction de sa localisation. Avec les progrès techniques, il devient envisageable aujourd'hui de procéder à l'analyse en parallèle de plusieurs gènes : le développement de ce séquençage haut débit, aussi appelé next-generation sequencing (NGS), est un objectif stratégique dans plusieurs pays, et le directeur général d'AVIESAN<sup>16</sup> a été missionné récemment pour faire des propositions pour la France dans ce domaine [4] »*.

De plus, l'arrivée de l'immunothérapie soulève d'autant plus l'intérêt pour un prix à l'association. En effet, ces molécules qui arrivent actuellement sur le marché dans de nombreuses indications en oncologie (Keytruda® a depuis juillet 2015 une AMM dans le mélanome, et Opdivo® a une AMM dans le mélanome depuis juin 2015 et dans le cancer bronchique depuis juillet 2015), semblent offrir une efficacité remarquable et de longue durée. Cette efficacité est d'autant plus marquée lorsque ces molécules sont associées (par exemple, Opdivo® et Yervoy® dans le mélanome). Or, ces molécules, de par leur innovation technologique, ont un coût non négligeable et leur arrivée sur le marché aura un impact considérable sur les dépenses de Santé liées aux médicaments. Ainsi, la perspective d'un prix à l'association est plus que jamais pertinente.

---

<sup>16</sup> AVIESAN est l'Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé, qui rassemble les grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France (Inserm, CNRS, Institut Pasteur...)

#### *IV.1.1.3 Prix selon le sous-groupe de patients*

Certains médicaments n'apportent pas le même bénéfice clinique chez tous les patients, dans la même indication. Par exemple, Sovaldi®, inhibiteur de la polymérase NS5B, est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. Les études cliniques ont montré un bénéfice, en termes de réponse virologique soutenue à douze semaines (RVS12, critère principal), différent en fonction des génotypes viraux et du stade de traitement. Ainsi, chez les patients porteurs d'un virus de génotype 1, 4, 5 et 6, l'étude Neutrino a montré une RVS12 de 90,5% ; l'étude Fission a montré une RVS12 de 95% chez les génotypes 2 naïfs de traitement et une RVS12 de 56% chez les génotypes 3 naïfs de traitement.

La Commission de la Transparence, dans son avis du 14 mai 2014, a ainsi attribué une ASMR II chez les patients porteurs d'un virus de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, et une ASMR III chez les patients génotypes 3 naïfs de traitement<sup>[11]</sup>. Or, la posologie est de 400 mg une fois par jour, par voie orale, pour les six génotypes. Le coût de traitement mensuel s'élève ainsi à 488,095€ (prix de vente hors taxe publié au JO du 20 novembre 2014) pour l'ensemble des génotypes, alors que le bénéfice clinique est inférieur chez les génotypes 3 naïfs de traitement. Le laboratoire Gilead, titulaire de l'AMM de Sovaldi®, a en effet pu négocier un prix élevé grâce à l'ASMR II.

Dans ce type de cas, il serait donc pertinent d'attribuer un prix différencié selon l'efficacité du médicament, chez les différents sous-groupes de patients.

#### *IV.1.1.4 Prix au parcours de soin*

Pour illustrer ce nouveau mode de financement, nous prendrons comme exemple une maladie chronique symbolique : le diabète de type II, pris en charge en médecine de ville.

Après dépistage, la prise en charge et le suivi du diabète de type II est multidisciplinaire <sup>[12]</sup> :

- Recours au médecin généraliste : interrogatoire, suivi de l'observance et de la tolérance des traitements (tous les trois mois), suivi de la vulnérabilité sociale (tous les douze mois)

- Recours systématique à un médecin spécialiste : ophtalmologue et dentiste tous les douze mois
- Recours à un endocrinodiabétologue tous les trois mois ;
- Recours à un médecin spécialiste selon besoins : cardiologue, néphrologue, neurologue...
- Recours à d'autres professionnels de santé : infirmier, gérontologue, diététicien, kinésithérapeute, pédicure-podologue, psychologue, psychiatre...
- Recours au pharmacien d'officine : délivrance du traitement et éducation thérapeutique.

La pathologie nécessite également une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ainsi qu'un bilan biologique pour le suivi de l'hémoglobine glyquée A1c, tous les trois mois.

Le traitement d'un diabétique de type II débute par des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, diététique). En cas d'échec, le schéma classique est l'introduction de la metformine en monothérapie en première intention, puis une bithérapie par metformine + sulfamide, puis l'insuline si l'objectif glycémique n'est pas atteint.

Ainsi, la prise en charge du diabète de type II est complexe et onéreuse. La prévalence de cette pathologie étant importante, son poids économique fait d'elle une priorité de santé publique.

En effet, selon l'étude ENTRED [<sup>113</sup>], la prévalence du diabète traité était en 2007 en France était de 3,95 %, soit 2,5 millions de patients diabétiques traités. Le remboursement moyen annuel était estimé en 2007 à 4 890 euros par personne. Ainsi, le montant total extrapolé à tous les régimes de l'Assurance maladie et à la France entière des remboursements aux personnes diabétiques traitées pharmacologiquement était estimé à 12,5 milliards d'euros en 2007. L'hôpital représentait le plus gros poste de dépenses, soit 37 % des dépenses totales (4,7 milliards d'euros en 2007). Les médicaments représentaient 27 % des dépenses totales (3,4 milliards d'euros), suivis des soins infirmiers (8,4 %), des honoraires médicaux (7,8 %), des dispositifs médicaux (7,7 %), des transports (2,9 %), de la biologie (2,8 %) et des dentistes (1,0 %).

Afin de contenir les dépenses de l'Assurance Maladie relatives à la prise en charge d'une telle maladie chronique, il serait imaginable de créer une enveloppe pour une prise en charge à un niveau de sévérité, avec l'allocation d'un budget pour chaque poste de dépense. Par exemple, en suivant les données de l'étude ENTRED, attribuer 5 000€ par an par diabétique, dont environ 25% pour le poste médicament.

Il resterait à définir comment serait pris en charge le dépassement de l'enveloppe pour les patients les plus sévères, par exemple.

#### ***IV.1.1.5 Conclusion***

Il existe actuellement deux problématiques qui semblent incompatibles: les laboratoires pharmaceutiques doivent pouvoir effectuer un retour sur investissement, ce qui motiverait la poursuite de cet investissement dans la Recherche et le Développement d'Innovations. Les payeurs doivent, quant à eux, assurer la soutenabilité du financement de ces Innovations, dans un contexte de contraintes économiques majeures. La solution clé serait la fixation d'un « juste prix », reflétant la valeur du produit et assurant l'adéquation entre le bénéfice clinique apportée par le produit et l'allocation optimale et rationnelle de la ressource financière collective.

Le modèle de prix personnalisé pourrait optimiser les dépenses de santé, en permettant une adaptation du prix au réel bénéfice clinique qu'apporte le médicament. Cependant, tout comme les contrats de partage de risque, ceci nécessite de pouvoir collecter des données en vie réelle.

#### **IV.1.2 La nécessité de collecter des données en vie réelle**

Afin de répondre à la problématique de la mise en place de nouveaux schémas de fixation du prix, tels que les contrats de partage de risque et le prix personnalisé, il a été soulignée l'importance de récolter des données en vie réelle. Ce sont des données récoltées en dehors des essais cliniques randomisés, classées en trois catégories selon l'ISPOR (données cliniques, données économiques et données des patients) et dont la récolte s'effectue grâce à des registres et cohortes, aux bases de données administratives, aux données complémentaires des essais randomisés, aux essais pragmatiques, aux enquêtes de santé et aux données informatisées des dossiers de patients [<sup>114</sup>].

Ainsi, le laboratoire Roche a élaboré le projet *Personalized Reimbursement Models* PRM, en suivant l'exemple du registre national italien, dont l'objectif est l'élaboration de nouveaux schémas de fixation du prix, reposant sur la collecte de données en vie réelle.

#### *IV.1.2.1 L'exemple italien [115]*

L'Italie est un des pionniers dans le développement de schémas d'accès innovants. En effet, AIFA a mis en place, depuis 2005, un registre national de suivi des patients. Ce registre est informatisé, accessible *via* le site internet de l'AIFA. Il permet la dématérialisation de la gestion de l'utilisation des médicaments en vie réelle, et la collecte de données en vie réelle sur cette utilisation.

Ce registre a été initialement mis à disposition pour les médicaments en oncologie, et a été étendu aux autres aires thérapeutiques : ophtalmologie, rhumatologie, dermatologie, médicaments orphelins, cardiologie, diabétologie, voie respiratoire, neurologie.

##### *IV.1.2.1.1 Description*

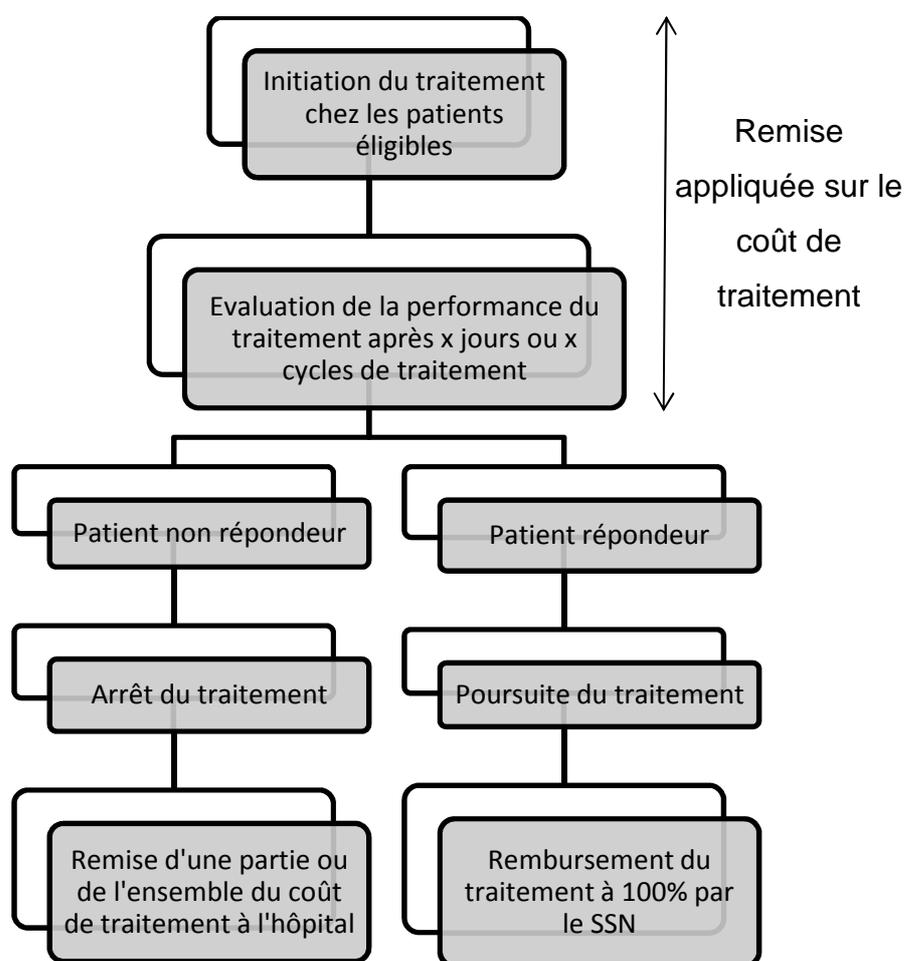
Il existe des registres généraux, par aire thérapeutique, et des registres spécifiques, par médicament. Pour les patients éligibles, le médecin remplit un formulaire standard et des informations spécifiques au médicament, *via* le site internet de l'AIFA. Ces informations concernent l'utilisation en pratique clinique du médicament, l'épidémiologie, le profil de tolérance et d'éventuelles données manquantes post-évaluation. L'accès à ces formulaires est réservé au médecin grâce à un nom d'utilisateur et un mot de passe. Les données appartiennent à l'AIFA mais sont accessibles de manière agrégée aux laboratoires pharmaceutiques. Les coûts de maintenance sont à la charge des laboratoires.

##### *IV.1.2.1.2 Application*

L'exploitation des données du registre national permet de mettre en place des schémas de fixation de prix innovant. Ainsi, les Managed Entry Agreements sont fortement développés en Italie.

Nous développerons l'exemple du schéma de partage de risque.

Lorsqu'un nouveau traitement est prescrit chez les patients éligibles, une évaluation des résultats de ce traitement est prévue après un nombre de jours ou de cycle fixé. Une remise est appliquée sur le coût de traitement durant cette phase initiale. Suite à l'évaluation, le traitement est arrêté chez les patients non répondeurs (progression ou toxicité) et le laboratoire doit reverser une partie ou l'ensemble du coût de traitement à l'hôpital dans lequel le patient a été pris en charge. Concernant les patients répondeurs (réponse complète, partielle ou maladie stable), le traitement est poursuivi et pris en charge à 100% par le SSN.



*Figure 23 : Mécanisme du partage de risque en Italie (source Roche)*

L'objectivation de la performance du traitement en vie réelle se fait donc grâce aux données renseignées dans le registre national.

En 2014, treize mécanismes de partage de risque/paiement à la performance ont été mis en place en Italie, contre dix pour l'ensemble de la période 2010-2013. Ceci

illustre la pertinence du mécanisme et le bon fonctionnement des schémas de partage de risque/paiement à la performance.

#### *IV.1.2.2 Le projet PRM (Modèles de Remboursement Personnalisé) en France*

Fort de l'expérience italienne, le laboratoire Roche a élaboré un projet global de recueil de données en vie réelle, instauré dans 26 pays, dont l'objectif est la mise en place de Modèles de Remboursement Personnalisés (PRM).

Sa mise en œuvre est très différente d'un pays à l'autre, du fait de la diversité des systèmes de Santé et des contraintes réglementaires.

##### *IV.1.2.2.1 Principe et objectifs*

Le principe du projet PRM est d'élaborer un outil permettant de recueillir des données patients en vie réelle. Ces données seraient le support de nouveaux mécanismes de prix, basés sur la valeur réelle du produit par groupe de patients.

En effet, l'objectif est de mettre en place des accords entre les laboratoires et le CEPS, afin de valoriser le médicament selon sa réelle valeur thérapeutique. Ainsi, les prix pourraient être différenciés :

- selon l'indication,
- selon des sous-groupes de patients (stades de la maladie, ligne de traitement), en fonction du bénéfice clinique effectivement observé en vie réelle (contrats de performance),
- selon la durée de traitement,
- selon le stade de traitement (valorisation différente pour les premiers cycles ou pour les cycles au-delà d'un certain seuil par exemple),
- selon l'association de deux traitements.

Pour ce faire, il est nécessaire de disposer de données « en vraie vie », c'est-à-dire des données sur l'usage des médicaments en vie réelle (durées de traitement, type de patients et de maladie, associations de traitements...) et sur le bénéfice pour le patient. La majorité de ces données sont déjà enregistrées au sein de bases de données, via des logiciels de prescription (Chimio® par exemple). Le projet PRM

s'attache à exploiter ces données déjà existantes et ne pas mettre en place d'outil supplémentaire, afin de capitaliser sur les systèmes existants pour éviter une charge de travail supplémentaire pour les médecins, les pharmaciens et les infirmières.

#### *IV.1.2.2.2 Mise en place*

Le projet PRM a obtenu l'accord de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) le 26 mai 2014, condition *sine qua none* garantissant la confidentialité des données patients et la sécurité des flux d'informations.

La phase pilote a été menée en 2014. L'objectif de celle-ci était de démontrer la faisabilité de la démarche et la capacité d'extraire des données pertinentes dans les centres, permettant la mise en place des nouveaux mécanismes de prix.

Ainsi, 24 centres pilotes ont été recrutés en 2014. Un comité de pilotage scientifique a également été mis en place afin de valider la nature des données et la qualité des analyses, et également afin d'homogénéiser les définitions (ligne de traitement, par exemple).

Cette phase pilote a permis d'identifier des pistes d'optimisation de la qualité et de la nature des données à récolter, pertinentes et adaptées pour la mise en place de nouveaux schémas de prix.

La volonté de Roche est de construire un projet avec l'ensemble des parties prenantes. Au cours du projet, les Autorités de Santé (CEPS, HAS, CNAMTS, InCa...) ont été rencontrées afin de leur présenter PRM et de récolter leurs retours. Leur écoute positive a confirmé l'intérêt et l'importance d'une telle initiative.

Le projet PRM se poursuit en 2015 avec une phase de déploiement : recrutement d'un nombre important de centres assurant la robustesse et la représentativité des données collectées et analysées.

#### *IV.1.2.2.3 Description du projet PRM*

Les données sont extraites par les centres de façon automatique, après pseudonymisation pour empêcher la ré-identification des patients. Elles sont ensuite transférées à Santeos, un hébergeur de données agréé, habilité par le Ministère de

la Santé sur recommandation de l'Agence des Systèmes d'Information Partagés de Santé (ASIP), qui les analyse et construit des rapports agrégés de ces données.

Le centre reçoit ainsi un rapport de ses données sur la prise en charge de ses patients, en comparaison avec sa région et la France. Roche reçoit, quant à lui, un rapport consolidé sur la prise en charge des patients dans l'ensemble des centres.

Le projet a été développé dans le cancer du sein HER2+. Les bases de données déjà existantes permettent de recueillir des données telles que la nature du traitement, la dose prescrite, la fréquence d'administration, le numéro de cycle, la date d'initiation et de fin de traitement... Ainsi, 70% des données sont d'emblée disponibles et permettent déjà la mise en œuvre d'un grand nombre de modèles de prix. D'autres données ne sont quant à elles pas d'emblée disponibles (localisation métastatique, statut hormonal et HER2 de la tumeur, indice de performance ECOG...). Pour permettre leur recueil, un travail (à la fois technique et médical) est en cours avec les fournisseurs de logiciel, une société informatique, les centres pilotes et le Comité Scientifique.

#### *IV.1.2.2.4 Conclusion sur le projet PRM*

Comme démontré en début de partie IV, il existe aujourd'hui un besoin de recueillir des données en vie réelle, afin de pouvoir mettre en place de nouveaux modes de fixation du prix, qui puissent répondre aux attentes des différentes parties prenantes :

- pour le patient et le médecin, accès plus rapide aux innovations pharmaceutiques ;
- pour le payeur, allocation optimale et la plus sûre et juste possible des ressources ;
- pour l'industriel, valorisation du produit au plus juste et diminution des délais de négociation avec le CEPS.

Le projet PRM s'inscrit ainsi parfaitement dans l'Objectif 17 du Plan Cancer 2014-2019 : *Adapter les modes de financement aux défis de la cancérologie*, ainsi que dans l'action 5.12 : *Accélérer le processus de tarification des actes et traitements innovants pour un accès plus rapide*.

En étant développé dans 26 pays, le projet PRM serait également un moyen de répondre à un des enjeux les plus problématiques des MAPPs, décrits en partie II : le recueil des données en vie réelle au niveau européen.

Le projet PRM a d'ailleurs été considéré par la mission Polton<sup>17</sup>, comme un « *atout* » pouvant permettre « *une plus grande mutualisation des forces* » des Institutions « *permettant d'envisager des projets ambitieux* » visant à une « *meilleure surveillance des médicaments en vie réelle* » [2].

## **IV.2 Perspectives concernant la régulation générale de l'Economie du Médicament**

### **IV.2.1 Prise en compte de l'impact budgétaire**

De multiples produits innovants vont arriver sur le marché d'ici les cinq prochaines années, modifiant de façon radicale la prise en charge des patients, tant sur le plan du bénéfice thérapeutique que sur l'optimisation et la rationalisation des parcours de soins. Par exemple, certains traitements peuvent permettre de recouvrer une capacité de travail plus rapidement, diminuant la durée des arrêts de travail et améliorant la productivité des salariés, ce qui permet de réaliser des économies sur les indemnités journalières. Les chimiothérapies orales, quant à elles, permettent de diminuer le nombre d'hospitalisations. Ainsi, les innovations à venir vont engendrer des gains d'efficacité qui feront réaliser des économies à long terme: on parle d'impact budgétaire. Cet impact sur l'organisation des soins et les économies engendrées pour la collectivité devront être pris en compte par les pouvoirs publics lors de la fixation des prix de ces innovations [116].

En revanche, la perspective d'allouer un budget par pathologie ou aire thérapeutique (« enveloppe fermée »), comme il a été fait pour l'hépatite C et le mécanisme W<sup>18</sup>, ne permet pas la prise en compte des économies qui peuvent être générées sur le long terme par le médicament.

---

<sup>17</sup> Dominique Polton est conseillère auprès du Directeur général de la CNAMTS et a été missionnée par Marisol Touraine pour proposer des axes de réforme du système d'évaluation des médicaments. Le projet de rapport final a été publié le 9 septembre 2015.

<sup>18</sup> Le mécanisme W a été instauré par la LFSS 2015 : si le chiffre d'affaires net des médicaments de l'hépatite C dépasse un certain seuil, et que l'évolution de ce chiffre d'affaires, par rapport à celui de l'année précédente, est supérieure à 10%, alors les entreprises concernées doivent reverser individuellement, au prorata de leur part de marché, une remise. Cette remise participe à une contribution globale déterminée collectivement pour l'ensemble des entreprises de l'hépatite C.

## IV.2.2 Remises glissantes [<sup>117</sup>]

Les remises glissantes sont une proposition du LEEM, en tant que nouvelle modalité de financement de l'innovation : « *lorsque le prix légitime d'un médicament (celui fondé sur les règles conventionnelles) est supérieur au prix « d'achetabilité » par les pouvoirs publics (celui auquel le Payeur peut le financer compte-tenu de l'impact budgétaire), l'industriel pourrait consentir au Payeur l'avance du différentiel sous forme d'une remise additionnelle dont il serait remboursé dans le temps à travers un crédit de remise* ». Ainsi, l'industriel « avance les frais » si le prix du médicament n'est pas abordable pour le Payeur au temps T. Le payeur pourrait trouver cette proposition intéressante, si le remboursement de l'avance de frais se fait en parallèle de la démonstration de l'efficacité en vie réelle du médicament.

## IV.2.3 Mesures plus générales sur l'Economie du Médicament

### IV.2.3.1 Régulation du financement du médicament

Au-delà de la négociation du prix entre le CEPS et le laboratoire, une solution pourrait être de repenser le cadre de la régulation du financement du médicament. En effet, chaque année, le Parlement vote l'ONDAM, pour l'année suivante. Il a été voté à 182,3 millions d'euros pour 2015. L'ONDAM est scindé en quatre enveloppes : soins de ville, établissements de santé tarifés à l'activité, établissements de santé non tarifés à l'activité, établissements médico-sociaux. Dans chacune de ces enveloppes, une partie est allouée aux dépenses liées au médicament et tient compte d'objectifs d'économies à réaliser grâce au médicament. Ainsi, les économies prévues sur les produits de santé et la promotion des génériques, étaient de 1 065 millions d'euros pour 2015, auxquels s'ajoute 105 millions d'euros d'économies à réaliser sur la liste en sus [<sup>118</sup>]. En effet, les mesures d'économies mises en œuvre sur le médicament ont un effet rapidement observable et impactant en termes de volume, mais aussi sur l'opinion publique.

Ce système suppose donc que la fixation des prix des médicaments est conditionnée au respect de l'ONDAM sur un an, et également que des économies générées dans une enveloppe n'amortissent pas le coût du médicament dans une

autre enveloppe, par exemple. Selon le LEEM, deux solutions pourraient donc être envisagées dans ce cadre [<sup>117</sup>]:

- Passer d'un cadre de régulation annuelle à un cadre de régulation pluriannuelle (sur trois à cinq ans) pour prendre en compte les économies qu'un médicament pourrait générer sur l'organisation des soins, sur un horizon temporel plus long qu'une seule année. Ainsi, un programme pluriannuel d'économies a été élaboré, sur recommandation de la Cour des Comptes, selon le plan triennal « ONDAM 2015-2017 ». Ceci permettrait, grâce à douze programmes, de générer 9,8 milliards d'euros d'économies [<sup>119</sup>]
- Décloisonner les budgets alloués par enveloppe pour que les économies générées à l'hôpital aient un impact sur le financement des soins de ville. On pense ici aux chimiothérapies par voie orale, dont l'arrivée a épargné des hospitalisations et donc a permis de générer des économies pour les établissements de santé.

Selon le LEEM, de même, une troisième solution pourrait être de centraliser les économies générées par les innovations thérapeutiques sur l'organisation des soins (épargne d'hospitalisations, reprise de l'activité professionnelle...) dans un « fonds d'amortissement des innovations thérapeutiques ». Ce fonds pourrait être un moyen de solvabiliser et de soutenir l'innovation thérapeutique.

#### *IV.2.3.2 Mesures pouvant permettre d'améliorer la fiscalité de l'Industrie du Médicament*

Il conviendrait de modifier certaines mesures fiscales ou d'en créer de nouvelles. En effet, le Crédit Impôt Recherche [<sup>120</sup>] (CIR), créé en 1983, a pour objectif de soutenir la recherche et le développement (R&D) des industries, par la déduction des dépenses engagées en R&D de leur impôt<sup>19</sup>. Ceci a pour but de renforcer l'attractivité de la France pour l'investissement étranger. Il représente près de 6 milliards en 2015, l'industrie pharmaceutique étant un de ses principaux bénéficiaires (10%). Néanmoins, le CIR est régulièrement remis en cause lors des débats parlementaires dans le cadre de la LFSS, et également de manière générale.

---

<sup>19</sup> Taux du CIR: 30% pour les dépenses de recherche jusqu'à 100 millions d'euros, 5% au-delà.

Récemment, la Cour des Comptes, dans un rapport au Parlement sur le budget de l'Etat en 2014, a jugé que « *l'efficacité du crédit impôt recherche (CIR) restait à ce jour difficile à établir* » [121].

De plus, les industries pharmaceutiques sont soumises à la fiscalité générale, bien évidemment mais également à une fiscalité spécifique, comprenant 11 taxes et contributions qui représentent 15% de taxes et impôts en plus par rapport aux autres industries [122]. La fiscalité du secteur pharmaceutique en France est une spécificité française, qui est un réel désavantage pour l'attractivité fiscale pour les entreprises du médicament. Le cabinet Landwell, à la demande du LEEM, a réalisé une étude fiscale comparative européenne : « *Le nombre d'impôts et taxes applicables en France - et en particulier les taxes sectorielles - est supérieur à celui des autres pays. La France compte une dizaine de taxes sectorielles pharmaceutiques, alors que les autres pays en tout au plus trois (Espagne et Italie), voire une seule (Allemagne) ou même aucune à l'exception non significative des honoraires d'enregistrement des spécialités pharmaceutiques (Grande Bretagne, Suisse et Irlande). Le poids des taxes sectorielles par rapport au taux d'imposition global est extrêmement élevé en France - de 34% à 62% selon le profil de l'entreprise. L'augmentation récente de la contribution sur le chiffre d'affaires de 0.6% et des plafonds de diverses taxes pharmaceutiques est venue sensiblement alourdir le poids de cette fiscalité spécifique* » [123].

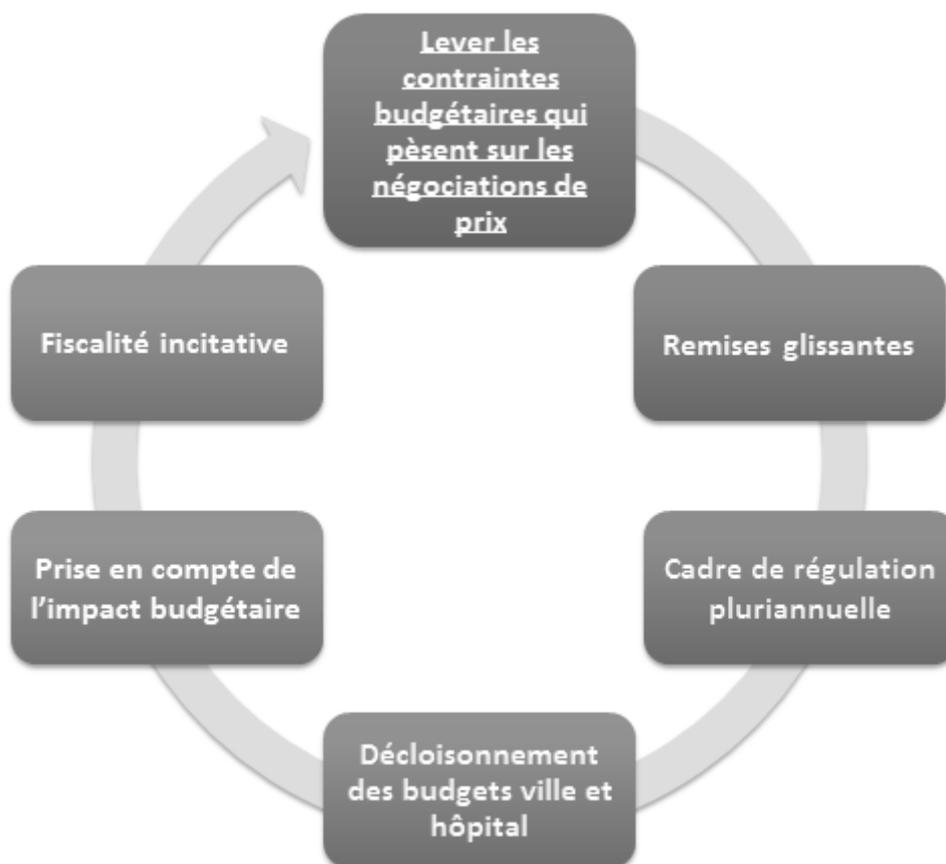
Il est à noter cependant que les mesures relatives à la fiscalité des brevets semblent être efficaces en France : « *en dépit d'un taux d'imposition effectif plus élevé que celle de ses partenaires, la fiscalité française en matière de brevets ne souffre pas d'un déficit flagrant d'attractivité* » [124].

Ainsi, les mesures fiscales incitatives à l'investissement en R&D en France ne sont pas suffisantes. De nouvelles mesures ou l'amélioration des mesures existantes, telles que le CIR, pourraient avoir un impact sur le niveau de prix demandé par les industriels, qui n'intégrerait plus ou peu la nécessité d'amortissement de R&D. Le CEPS et l'industrie ayant donc des objectifs de prix plus harmonieux, le délai de négociation serait donc diminué.

#### IV.2.4 Conclusion sur les mesures concernant la régulation générale de l'Economie du Médicament

Les perspectives de mesures générales sur la régulation générale de l'Economie du Médicament viseraient à lever les contraintes budgétaires qui pèsent sur la négociation du prix (cf. figure 24). Ainsi, il conviendrait de:

- S'adapter à la structure économique du médicament : le médicament génère des économies sur le long terme. Il serait pertinent de sortir du cadre de régulation annuelle pour passer à une régulation pluriannuelle, prenant en compte l'impact budgétaire, de penser à un fonds d'amortissement, et de décloisonner les budgets ville et hôpital ;
- Assurer une coopération entre les industries du médicament et le CEPS *via* un mécanisme de remises glissantes ;
- Inciter à l'investissement : l'industrie du médicament est un « *facteur de sortie de crise* » selon le LEEM [125] et un « *domaine technologique d'avenir* » [126]. Il convient de renforcer l'attractivité du marché de l'industrie pharmaceutique français, qui participe au rayonnement de la France en Europe mais aussi dans le Monde. Emmanuel Macron, Ministre de l'économie, de l'industrie et du numérique, a d'ailleurs réaffirmé « *le caractère stratégique des industries de santé, ainsi que les enjeux de souveraineté qu'elles représentent* » [127] lors de la réunion plénière du Comité Stratégique de Filière du 26 mai 2015.



*Figure 24: Mesures générales sur l'Economie du Médicament visant à lever les contraintes budgétaires*

### IV.3 Conclusion

Le modèle de prix personnalisé pourrait répondre au besoin d'accélérer l'Accès au Marché de l'Innovation, en diminuant le délai de négociation entre le CEPS et le laboratoire. En effet, l'attribution d'un « juste prix » devrait satisfaire les deux parties : le laboratoire devrait pouvoir effectuer un retour sur investissement ; le payeur devrait assurer la soutenabilité du système dans un contexte de contrainte économique majeure.

D'autres mesures plus générales permettraient une régulation plus pertinente et adaptée à la structure économique du médicament.

## Partie V. Conclusion

Les délais d'Accès au Marché à travers l'Europe sont plus longs que le délai réglementaire imposé par la Commission Européenne.

D'une part, l'évaluation du médicament se fait à deux niveaux : européen pour l'obtention de l'AMM et national pour l'accès au remboursement et la détermination du prix. Une harmonisation de l'évaluation des technologies de santé en Europe serait un moyen de fluidifier les process et donc de diminuer les délais d'Accès au Marché. De nombreuses initiatives, telles que les MAPPs, vont dans ce sens. Cependant, la diversité des systèmes de prix et remboursement européens reste un frein à une harmonisation rapide, bien qu'on observe une convergence de ces systèmes (par exemple, prépondérance de la procédure de négociation du prix avec les Autorités).

D'autre part, l'effort économique demandé à l'Industrie pharmaceutique, dans un contexte de déficit et donc de maîtrise des dépenses de Santé, pèse sur les délais d'Accès au Marché, comme l'illustre le délai important de négociation du prix du médicament avec les Autorités. Les économies demandées sur le médicament représentent en effet 56% de celles à réaliser sur l'ONDAM pour 2015<sup>20</sup> [128][129], alors que la dépense de santé liée au Médicament était de 13% en 2013 [128].

En France, des mécanismes permettant potentiellement de réduire les délais d'Accès au Marché existent, mais n'ont soit pas l'efficacité escomptée, soit sont peu utilisés, soit permettent un accès restreint à certains patients.

Il convient donc de penser à d'autres schémas de prix, qui permettraient aux Autorités d'assurer une allocation optimale des ressources en Santé afin de maîtriser leur budget, et aux Industries pharmaceutiques de pérenniser l'investissement en Recherche et Développement. L'Industrie du Médicament est en effet un facteur de sortie de crise [125] et un domaine technologique d'avenir [126], comme le montre la forte politique de soutien à l'Innovation (Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé en 2013, Crédit Impôt-Recherche principalement au

---

<sup>20</sup> 1,805 milliard d'euros d'économies demandées sur le Médicament sur 3,2 milliards d'euros d'économies à réaliser sur l'ONDAM en 2015

bénéfice de l'industrie pharmaceutique...). Ainsi, le modèle de prix personnalisé semble être une option intéressante.

En conclusion, l'objectif primordial de l'accélération de l'Accès au Marché de l'Innovation pharmaceutique est d'assurer aux patients un accès le plus précoce possible à des traitements pouvant leur offrir une meilleure qualité de vie, un allongement de leur survie voire leur guérison.





## Annexes

### Annexes relatives à l'étude sur les déterminants de l'accès au marché sur la liste en sus (Partie II)

Médicament	Indication	Statut
KANOKAD	Anti-hémorragique	Nouvelle entité
BETAFACT	Anti-hémorragique	Nouvelle entité
MYCAMINE <sup>1</sup>	Anti-infectieux	Nouvelle entité
CONFIDEX	Anti-hémorragique	Nouvelle entité
VIDAZA	Oncologie	Nouvelle entité / ATU
BERINERT	Déficit en inhibiteur C1 estérase	Nouvelle entité / ATU
FIRAZYR	Déficit en inhibiteur C1 estérase	Nouvelle entité / ATU
ROACTEMRA <sup>1</sup>	Rhumatologie	Nouvelle entité
CLOTTAFACT <sup>1</sup>	Anti-hémorragique	Nouvelle entité
CLAIRYG	Immunoglobulines	Nouvelle entité
EPORATIO <sup>21</sup>	EPO	Nouvelle entité
FIBROGAMMIN	Facteur XIII coagulation	Nouvelle entité / ATU
JAVLOR	Oncologie	Nouvelle entité
MOZOBIL	Immunostimulant	Nouvelle entité
STELARA	Immunosuppresseur	Nouvelle entité
FLEBOGAMMADIF	Immunoglobulines	Nouvelle entité
HIZENTRA	Immunoglobulines	Nouvelle entité
LEVACT	Onco-hématologie	Nouvelle entité / ATU
RUCONEST	Déficit en inhibiteur C1 estérase	Nouvelle entité
RIASTAP	Fibrinogène	Nouvelle entité
HALAVEN	Oncologie	Nouvelle entité / ATU
MYOZYME	Traitement enzymatique	Nouvelle entité / ATU

<sup>21</sup> Le médicament a obtenu deux ASMR différentes pour deux indications différentes ; il a donc été pris en compte deux fois dans l'analyse, une fois pour chaque ASMR

	substitutif	
SIMPONI	Rhumatologie	Nouvelle entité
YERVOY	Dermato-oncologie	Nouvelle entité / ATU
CINRYZE	Déficit en inhibiteur C1 estérase	Nouvelle entité
ADCETRIS	Onco-hématologie	Nouvelle entité / ATU
CYRDANAX	Antidote	Nouvelle entité
PERJETA	Oncologie	Nouvelle entité
ZALTRAP	Oncologie	Nouvelle entité
ORENCIA SC	Rhumatologie	Complément de gamme
DIFICLIR	Antibiotique	Nouvelle entité
HERCEPTIN SC	Oncologie	Complément de gamme
KADCYLA	Oncologie	Nouvelle entité
NOVOEIGHT	Facteur VIII coagulation	Nouvelle entité
VONCENTO	Facteur VIII coagulation	Nouvelle entité
INFLECTRA	Rhumatologie	Biosimilaire
REMSIMA	Rhumatologie	Biosimilaire
ROACTEMRA SC	Rhumatologie	Complément de gamme

*Tableau 34 : Médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à avril  
2015*

Variable	Nombre	Fréquence
ATU	10	23,81%
Biosimilaire	2	4,76%
Indication		
Anti-infectieux	3	7,14%
Antidote	1	2,36%
Anti-hémorragique	9	21,43%
EPO	2	4,76%
Immunoglobulines	3	7,14%
Immunostimulant	1	2,36%
Déficit en inhibiteur de C1 estérase	4	9,52%
Oncologie	10	23,81%
Rhumatologie	8	19,05%
Traitement enzymatique substitutif	1	2,38%
Complément de gamme	3	7,14%
Comparateur(s) déjà existants	38	90,48%
Passage en CH	36	85,71%
ASMR		
1	3	7,14%
2	3	7,14%
3	6	14,29%
4	7	16,67%
5	23	54,76%
SMR		
Important	39	92,86%
Modéré	2	4,76%
Faible	1	2,38%

*Tableau 35: Description des fréquences des variables observées pour les médicaments inscrits sur la liste en sus de janvier 2010 à mai 2015*

**Annexes relatives à la procédure d'évaluation accélérée par l'EMA (chapitre III.4)**

Molécule	Indication	Avis du CHMP
Carfilzomib	Myélome multiple	Positif
Alirocumab	Traitement à long terme de l'hypocholestérolémie primaire ou de la dyslipidémie mixte	Négatif
Sacubitril/valsartan	Insuffisance cardiaque de classe NYHA II à IV	Positif
Sebelipase Alfa	Traitement enzymatique substitutif chez les patients atteints de déficit en lipase acide lysosomale	Positif
Lumacaftor/Ivacaftor	Traitement de la mucoviscidose	Positif
Evolocumab	Hyperlipidémie et dyslipidémie mixte	Négatif
Lenvatinib	Traitement du cancer de la thyroïde différencié chez les adultes	Positif
Nivolumab	Traitement du mélanome avancé	Positif
Asfotase alfa	Traitement enzymatique substitutif dans l'hypophosphatasie infantile	Positif
Tamiselteon	Traitement du syndrome libre-cours chez les personnes totalement aveugles	Négatif
Non précisé	Traitement de l'hépatite C chronique génotype 1 et 4	Positif
Non précisé	Traitement de l'hépatite C chronique génotype 1	Positif
Non précisé	Traitement de maintenance de la fibrose pulmonaire idiopathique	Positif
Non précisé	Traitement du syndrome de Cushing	Positif
Non précisé	Traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte génotype 1	Positif

**Tableau 36 : décisions du CHMP concernant les demandes d'évaluation accélérée par l'EMA**

### Annexes relatives aux *Conditional Marketing Authorisations* (chapitre III.5)

Médicament	Date demande d'AMM à l'EMA	Date AMM conditionnelle	Obligation spécifique	Date avis CT	SMR-ASMR	Délai demande – octroi AMM	Délai AMM – avis CT	Délai avis CT – accès au marché	Délai AMM – accès au marché
<b>Xagrid®</b> Thrombocyémie essentielle	26/03/2002	16/11/2004	Données supplémentaires d'efficacité et de tolérance issues d'une étude en cours et étude de tolérance à mener	06/07/2005	Important IV	966	232	202	434
<b>Sutent®</b> Cancer du rein avancé ou métastatique	30/08/2005	19/07/2006	Phase III première ligne	20/09/2006	Important III	323	63	728	791
<b>Diacomit®</b> Epilepsie myoclonique sévère du nourrisson	25/04/2005	04/01/2007	Etude versus placebo à long terme	06/06/2007	Important III	619	153	148	301
<b>Prezista®</b> VIH	04/01/2006	12/02/2007	Analyse finale de l'étude de phase III randomisée, contrôlée, ouverte évaluant l'efficacité et la tolérance	04/07/2007	Important III	404	142	198	340

<b>Isentress®</b> VIH	25/04/2007	20/12/2007	Données cliniques sur 48 semaines (au lieu de 24 semaines, déposées initialement)	02/04/2008	Important III	239	104	216	320
<b>Vectibix®</b> Cancer colorectal métastatique	28/04/2006	03/12/2007	Analyses finales des études de phase III devant fournir une meilleure compréhension de l'interaction entre panitumumab et le statut mutationnel KRAS	30/04/2008 Réévaluations 17/10/2012 et 03/09/2014	Important V	584	149	91	240
<b>Tyverb®</b> Cancer du sein avancé ou métastatique	04/01/2006	10/06/2008	Analyse actualisée des données de survie de l'étude de phase III, randomisée, ouverte Etude de phase III comparative versus Herceptin	16/07/2008	Important III	615	36	111	147
<b>Arzerra®</b> Leucémie lymphoïde chronique	05/02/2009	19/04/2010	Etudes de phase III	06/10/2010	Modéré V	439	170	Prix et inscription sur les listes non publiés au JO	
<b>Votrient®</b> Cancer du rein avancé avancé	27/02/2009	14/06/2010	Etude de phase III	02/02/2011	Insuffisant NA	472	233	1024	1257

toutes lignes de traitement									
<b>Votubia®</b> Astrocytome sous- épendymaire à cellules géantes	23/07/2010	02/09/2011	Suivi à long terme portant sur la durée de réponse et le temps avant progression des patients des études Analyse finale d'une étude de phase II et III	04/01/2012	Important II	406	124	251	375
Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville		13/10/2012	résultat final des études de phase III suivi au long terme des patients des études évaluation du potentiel génétoxique	20/03/2013	Important III				
<b>Intelligence®</b> VIH	26/07/2007	28/08/2008	Données cliniques supplémentaires concernant la durée de la réponse virologique et l'utilisation en association aux inhibiteurs de protéase	07/01/2009	Important III et V (patients dont les caractéristi ques diffèrent de celles observées dans les	399	132	216	348

					études cliniques)				
<b>Fampyra®</b> Amélioration de la capacité de marche chez les patients atteints de sclérose en plaque	23/12/2009	20/07/2011	Etude de phase III en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'efficacité à long terme et la tolérance	11/04/2012	Faible V	574	266	345	611
<b>Xalkori®</b> Cancer du poumon non à petites cellules	18/07/2011	23/10/2012	Etude comparative versus chimiothérapie standard dans l'indication Données mises à jour de sécurité et efficacité Revue de sécurité des principaux troubles hépatiques grave rapportés dans les études principales	03/04/2013	Important III	463	162	153	315
<b>Adcetris®</b> Lymphome hodgkinien et lymphome anaplasique à grandes cellules	31/05/2011	25/10/2012	Données complémentaires d'études de phase II 2 études simple bras dans une population de patients pour chaque	06/03/2013	Important III	513	132	547	679

			indication Etude de sécurité post autorisation dans 2 populations de patients						
<b>Caprelsa®</b> Cancer médullaire de la thyroïde	01/09/2010	17/02/2012	Etude évaluant l'efficacité selon le statut mutationnel RET	20/06/2012	Important IV	534	124	251	375
<b>Pixuvri®</b> Lymphome non hodgkinien	28/10/2010	10/05/2012	Etude de phase III randomisée et contrôlée versus comparateur (gemcitabine)	10/07/2013	Faible V	560	426	JO inscription collectivités non publié	
<b>Erivedge®</b> Carcinome baso-cellulaire	01/12/2011	12/07/2013	Mise à jour des données de sécurité de la population de tolérance groupée Analyse finale de l'étude pivot de phase II non comparative Analyse intermédiaire puis finale d'une étude de phase II non comparative évaluant la tolérance	18/12/2013	Important IV	589	159	En attente	
<b>Bosulif®</b> Leucémie	28/07/2011	27/03/2013	Fin de l'étude de sécurité post-autorisation PASS	19/02/2014	Important V	608	329	370	699

myéloïde chronique			non comparative ouverte						
<b>Remodulin® IV</b> Hypertension artérielle pulmonaire		29/03/2013	Plan de Gestion de Risques	02/04/2014	Insuffisant Sans objet		369	Non remboursable	
<b>Cometriq®</b> Cancer médullaire de la thyroïde	29/10/2012	21/03/2014	Etude de comparaison des doses	03/12/2014	Important IV	508	257	Prix et inscription sur les listes non publiés au JO	
<b>Translarna®</b> Dystrophie musculaire de Duchenne	29/10/2012	31/07/2014	Fin de l'étude de phase III contrôlée versus placebo	21/01/2015	Modéré IV	640	174	Prix et inscription sur les listes non publiés au JO	
<b>Moyenne des délais</b>						Délai demande – octroi AMM 523	Délai AMM – avis CT 185	Délai avis CT – accès au marché 336	Délai AMM – accès au marché 474

Tableau 37 : AMM conditionnelles en France depuis 2005

# Bibliographie

- <sup>1</sup> DiMasi J, Hansen R, Grabowski H. *The price of innovation: new estimates of drug development costs*. Journal of Health Economics; 2003; n°22; 151–185.
- <sup>2</sup> Polton D. *Réforme des modalités d'évaluation des médicaments : Projet de rapport final*. Septembre 2015. 84 pages.
- <sup>3</sup> IMS *LifeCycle R&D Focus – 2012 -*  
[http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Technology/Syndicated%20Analytics/Lifecycle%20and%20Portfolio%20Management/IMS\\_LifeCycle\\_R&D\\_Focus\\_Global\\_Brochure\[1\].pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Technology/Syndicated%20Analytics/Lifecycle%20and%20Portfolio%20Management/IMS_LifeCycle_R&D_Focus_Global_Brochure[1].pdf). Consulté le 7 août 2015.
- <sup>4</sup> CNAMTS. *Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2016. Rapport au ministre chargé de la sécurité sociale et au Parlement sur l'évolution des charges et des produits de l'Assurance Maladie au titre de 2016 (loi du 13 août 2004)*. Version V21 du 29 juin 2015. 176 pages.
- <sup>5</sup> Commission des comptes de la Sécurité Sociale. *Les comptes de la Sécurité Sociale : résultats 2014, prévisions 2015*. Juin 2015. 207 pages.
- <sup>6</sup> Commission Européenne. *Prévisions économiques du printemps 2015: la reprise portée par des vents favorables*. Disponible sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-15-4903\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-15-4903_fr.htm). Consulté le 04 août 2015
- <sup>7</sup> DREES. *Dossier de synthèse: la protection sociale en France et en Europe en 2013*. Edition 2015. 23 pages.
- <sup>8</sup> EFPIA. *The value of innovation – The Patient WAIT Indicator*. Juin 2013. Disponible via [https://www.apifarma.pt/eventos/Documents/Lisbon%20-%20Apifama%20Conference%20-%202013%2006%2028%20w-o%20\(2\).pdf](https://www.apifarma.pt/eventos/Documents/Lisbon%20-%20Apifama%20Conference%20-%202013%2006%2028%20w-o%20(2).pdf). 22 pages.
- <sup>9</sup> *Accord-cadre du 5 décembre 2012 entre le Comité Economique des Produits de Santé et les Entreprises du Médicament*. 24 pages.
- <sup>10</sup> Ministère des Affaires sociales et de la Santé et Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. *Plan Cancer 2014-2019 : Guérir et prévenir les cancers : donnons les mêmes chances à tous, partout en France*. 4 février 2014. 152 pages.
- <sup>11</sup> Ministère de l'Economie et des Finances, Ministères des Affaires sociales et de la Santé, Ministère du Redressement productif. *Lettre d'orientation des Ministres de l'Economie et des Finances, des Affaires Sociales et de la Santé, du Redressement Productif du 2 avril 2013 au Président du CEPS*. 6 pages.
- <sup>12</sup> Etienne Marie. *Prévisibilité et rapidité des procédures d'évaluation des produits de santé – compte rendu de la conduite de projet confiée à l'IGAS*. Rapport IGAS, avril 2014. 69 pages.
- <sup>13</sup> Illustration issue de la vidéo « *Les étapes de développement du médicament* » disponible sur <http://www.roche.fr/medias/videos.html>. Consulté le 2 novembre 2014
- <sup>14</sup> LEEM. *Le brevet et la marque, deux précieux sésames – 3 mai 2006*. Disponible sur <http://www.leem.org/article/brevet-marque-deux-precieux-sesames-0>. Consulté le 28 août 2015
- <sup>15</sup> *Traité sur le fonctionnement de l'Union Européenne*, Titre XIV article 168. Journal Officiel de l'Union Européenne du 26 octobre 2012
- <sup>16</sup> *Directive 2011/24/EU du Parlement Européen et du Conseil du 9 mars 2011 sur les droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers* – Journal Officiel de l'Union Européenne du 04 avril 2011
- <sup>17</sup> *Directive 89/105/CEE du Conseil 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 de l'Union Européenne du 11 février 1989
- <sup>18</sup> The Innovative Medicines Initiatives. Disponible sur <http://www.imi.europa.eu/>. Consulté le 15 mai 2015.
- <sup>19</sup> European Commission. *STAMP Commission Expert Group*. 1<sup>st</sup> meeting, 27/01/2015. STAMP 1/007 Record
- <sup>20</sup> Site de l'EunetHTA. Disponible sur <http://www.eunetha.eu/about-us>. Consulté le 15 mai 2015.

- <sup>21</sup> Health Technology Assessment Network. [http://ec.europa.eu/health/technology\\_assessment/policy/network/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/technology_assessment/policy/network/index_en.htm). Consulté le 15 avril 2015
- <sup>22</sup> ISPOR. *Value and outcomes spotlight*. Janvier/février 2015. Vol.1, n°1. 36 pages.
- <sup>23</sup> SEED. *SEED Consortium: 14 European HTA Agencies*. Disponible sur <http://www.earlydialogues.eu/has/?p=66>. Consulté le 14 avril 2015
- <sup>24</sup> EMA. *Questions and answers following the initial experience of the Adaptive Licensing Pilot project*. 10 septembre 2014. 5 pages.
- <sup>25</sup> EMA. *Adaptive pathways to patients: report on the initial experience of the pilot project*. 15 décembre 2014. 6 pages.
- <sup>26</sup> Binder-Foucard F. *Systèmes de santé de l'Union européenne*. 2011 - Faculté de médecine - Université de Strasbourg.
- <sup>27</sup> IQWiG. *Le process AMNOG*. Disponible sur <https://www.iqwig.de/en/about-us/10-years-of-iqwig/amnog-since-2011.6333.html>. Consulté le 15 avril 2015
- <sup>28</sup> Paris V. *La politique du médicament en Allemagne*. Revue française des affaires sociales, 2007/3 (n° 3-4) ; 279-308
- <sup>29</sup> Les Comptes de la Sécurité Sociale. *4.4 La régulation du prix des médicaments en Allemagne*. Juin 2014. 4 pages.
- <sup>30</sup> Les Comptes de la Sécurité Sociale. *4.5 La réforme du National Health Service*. Juin 2014. 4 pages.
- <sup>31</sup> Site du NICE. Disponible sur <http://www.nice.org.uk/>. Consulté le 13 avril 2015.
- <sup>32</sup> Site du Cancer Drug Fund. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/cancer-drugs-fund>. Consulté le 13 avril 2015.
- <sup>33</sup> Ferré F, Giulio de Belvis A, Valero L et al. *Italy, Health system review*. Health systems in Transition, 2014 (volume 16 n°4). 200 pages.
- <sup>34</sup> Site de l'AIFA. Disponible sur <http://www.agenziafarmaco.gov.it/en>. Consulté le 14 avril 2015
- <sup>35</sup> Jakubowski E, Saltman R, *The Changing National Role in Health System Governance*. European Observatory on Health and policies, 2013 ; 50-59.
- <sup>36</sup> Garcia-Armesto S, Begoña abadia-Taira M et al, *Spain, Health system review*. Health systems in Transition, 2010 (volume 12 n°4). 331 pages.
- <sup>37</sup> AEMPS. *How are medicines and medical devices regulated in Spain ?* 2014. 46 pages.
- <sup>38</sup> AEMPS. *Comités techniques de l'AEMPS*. Disponible sur <http://www.aemps.gob.es/en/laAEMPS/comites/home.htm>. Consulté le 16 avril 2015.
- <sup>39</sup> ISPOR. *Spain – Pharmaceutical*. Novembre 2009. Disponible sur <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Spain.asp>. Consulté le 14 avril 2015.
- <sup>40</sup> ISCIII. *Organisation*. Disponible sur <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-investigacion-terapia-celular-medicina-regenerativa/fd-centros-unidades/agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias.shtml>. Consulté le 16 avril 2015.
- <sup>41</sup> HAS. *Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS*. Octobre 2011. 83 pages.
- <sup>42</sup> Article L.161-41 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 23 décembre 2011
- <sup>43</sup> Article R.161-71 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 16 novembre 2014.
- <sup>44</sup> Article L.161-37 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 25 décembre 2014.
- <sup>45</sup> Article L.182-2-1 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 23 juillet 2009.
- <sup>46</sup> Article L.182-2-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 9 décembre 2005.
- <sup>47</sup> Article L.162-17-3 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 12 février 2005.
- <sup>48</sup> Article L.162-21-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 22 décembre 2006.
- <sup>49</sup> Article R. 163-18-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 5 octobre 2012.
- <sup>50</sup> Article R. 163-18-4 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 5 octobre 2012.

- <sup>51</sup> Article R. 163-18-5 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 5 octobre 2012.
- <sup>52</sup> Décret du 30 décembre 2004 relatif à la participation de l'assuré prévue à l'article L. 322-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 31 décembre 2004.
- <sup>53</sup> Article R. 322-1 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 24 juillet 2015.
- <sup>54</sup> Article R. 163-3 I du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 janvier 2005.
- <sup>55</sup> Articles L.322-2 et R.322-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 23 décembre 2011.
- <sup>56</sup> Articles L. 162-22-7, R. 162-22-7 et R. 162-32-1 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 janvier 2015 et du 2 janvier 2012.
- <sup>57</sup> Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. Journal Officiel de la République Française du 4 octobre 2012.
- <sup>58</sup> Article L.162-16-4 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 19 mars 2014.
- <sup>59</sup> Article L.162-17 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 31 décembre 2011.
- <sup>60</sup> Article L.163-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 mai 2012.
- <sup>61</sup> Article L. 5123-2 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 25 décembre 2013.
- <sup>62</sup> Article L. 5126-4 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 6 septembre 2005.
- <sup>63</sup> Article R.163-5-I-2° du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 janvier 2005.
- <sup>64</sup> Recommandation n° 2015-20 en date du 20 février 2015 relative à la liste des spécialités pharmaceutiques facturées en sus des prestations d'hospitalisation
- <sup>65</sup> Article R.163-9 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française
- <sup>66</sup> Directive européenne 89/105/CEE du Conseil 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 d'assurance-maladie
- <sup>67</sup> Décret n° 2015-501 du 30 avril 2015 relatif à la procédure de demande d'inscription d'une spécialité pharmaceutique, d'un produit ou d'une prestation sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. Journal Officiel de la République Française du 4 mai 2015.
- <sup>68</sup> EFPIA. *Patients WAIT Indicator*. Août 2011. 5 pages.
- <sup>69</sup> ANSM. *Autorisations temporaires d'utilisation*. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0). Consulté le 18 mars 2015.
- <sup>70</sup> Arrêté du 23 mars 2007 pris pour l'application de l'article D. 162-8 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 18 mars 2009.
- <sup>71</sup> Article R5126-103 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 5 septembre 2015.
- <sup>72</sup> Article R5126-104 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 21 janvier 2013.
- <sup>73</sup> Article L162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 janvier 2014.
- <sup>74</sup> Article R 5126-108 du Code de la Santé Publique. Journal Officiel de la République Française du 20 janvier 2013.
- <sup>75</sup> Annexe avis du Collège de la HAS n° 2014.0009/SEM du 5 mars 2014 – Identification d'alternatives d'un médicament post-ATU, pré-inscription
- <sup>76</sup> HAS. *Avis de la Commission de la Transparence Adempas®*. 23 juillet 2014. 30 pages.
- <sup>77</sup> HAS. *Rapport d'activité 2012*. Juillet 2013. 76 pages.
- <sup>78</sup> ANSM. *Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain – Avis aux demandeurs*. Septembre 2014. 52 pages.
- <sup>79</sup> European Commission. *The Centralised Procedure*. [http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-centralised_en.htm). Consulté le 14 avril 2015.
- <sup>80</sup> EMA. *Guideline on the procedure for accelerated assessment pursuant to article 14 (9) of regulation (EC) n° 726/2004*. 7 pages.

- <sup>81</sup> Article 3 du règlement CE n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004
- <sup>82</sup> Ades A, Zardavas D, Senterre C. *Hurdles and delays in access to anti-cancer drugs in Europe*. *ecancer* 2014, 8:482.
- <sup>83</sup> CHMP. *Opinions on annual re-assessments, renewals of marketing authorisations and accelerated assessment procedures* sur l'année 2014
- <sup>84</sup> Conférence de l'Association Française des Affaires Réglementaires du 2 juillet 2015 : « L'Accès précoce aux médicaments : de l'autorisation à l'accès au marché »
- <sup>85</sup> CHMP - EMA. *EPAR Lenvima – Assessment report*. 26 mars 2015
- <sup>86</sup> Article 14(7) du règlement de la Commission Européenne n° 726/2004
- <sup>87</sup> Article 11 du Règlement de la Commission Européenne n°507/2006
- <sup>88</sup> AFSSAPS. *Liste des spécialités ayant fait l'objet d'une ATU de cohorte avant 2010*. 15 pages.
- <sup>89</sup> HAS. *Notice de dépôt - Modalités de dépôt d'un dossier de demande auprès de la Commission de la Transparence*. Juin 2015. 9 pages.
- <sup>90</sup> Article L.162-17-4 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 25 décembre 2014.
- <sup>91</sup> CEPS. *Rapport d'activité 2013*. Septembre 2014. 158 pages.
- <sup>92</sup> Article R. 163-5-I-2 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 janvier 2005.
- <sup>93</sup> Article L.162-16-6 du Code de la Sécurité Sociale. Journal Officiel de la République Française du 1 janvier 2015.
- <sup>94</sup> CEPS. *Rapport d'activité 2010*. Septembre 2011. 97 pages.
- <sup>95</sup> CEPS. *Rapport d'activité 2011*. Septembre 2012. 121 pages.
- <sup>96</sup> CEPS. *Rapport d'activité 2012*. Septembre 2013. 141 pages.
- <sup>97</sup> Cabinet du Premier Ministre. Commissariat général à la stratégie et à la prospective. *Les médicaments et leurs prix : comment les prix sont-ils déterminés ?* Mars 2014. Disponible sur <http://www.strategie.gouv.fr/sites/strategie.gouv.fr/files/archives/2014-03-04-Prixdumedicaments-NA101.pdf>. Consulté le 23 février 2015.
- <sup>98</sup> Garrison L, Towse A, Briggs A et al. *Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force*. *Value in Health*; 2013; 16: 703-719.
- <sup>99</sup> Ferrario A, Kanavos P et al. EMINET. *Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience*, 2013. 150 pages.
- <sup>100</sup> Lhoste F, Mégerlin F. *Contrat de performance et accès au marché de l'innovation thérapeutique*. Elsevier Masson, 2014 ; 21-39
- <sup>101</sup> De Pourville G, Mongrédien L. *L'accès au marché remboursé pour les médicaments : les contrats de partage de risque fondés sur les résultats*. Note de travail préparée à la demande du LEEM. ESSEC – CES. 44 pages.
- <sup>102</sup> Le Monde. *Satisfait ou remboursé : le nouveau credo des labos*. 1 avril 2015. Disponible sur [http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/04/01/satisfait-ou-rembourse-le-nouveau-credo-des-labos\\_4607305\\_3234.html#DkqJsfWMEpF9uVS3.99](http://www.lemonde.fr/economie/article/2015/04/01/satisfait-ou-rembourse-le-nouveau-credo-des-labos_4607305_3234.html#DkqJsfWMEpF9uVS3.99)
- <sup>103</sup> HAS. *Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes) – Principes et méthodes*. 2011. 42 pages.
- <sup>104</sup> HAS. *Critères de qualité et recevabilité des études PEP – Bilan des études post-inscription à la HAS*. 2015. Disponible sur [http://www.afcros.com/images/ColloquePEP/PEP2015/PEP2015\\_23\\_HAS\\_ADAndon.pdf](http://www.afcros.com/images/ColloquePEP/PEP2015/PEP2015_23_HAS_ADAndon.pdf). Consulté le 7 août 2015.
- <sup>105</sup> Launois R, Ghabri S, Le Moine JG et al. *Innovation et prix du médicament : contrats d'accès au marché des médicaments remboursables : choix des schémas d'étude et des critères de jugement*. REES 2014. 37 pages.
- <sup>106</sup> Toumi M, Zard J, Duvillard R, Jommi C. *Contrat de performance et accès au marché de l'innovation thérapeutique*. Elsevier Masson, 2014 ; 61-101.
- <sup>107</sup> Trueman, P, DL Grainger, and KE Downs. 2010. *Coverage with Evidence Development: Applications and issues*. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 26 (1):79-85.
- <sup>108</sup> Hurwitz H, Fehrenbacher L, Hainsworth J. *Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer*. *JCO*; 2005; 23 (n°15); 3502-3508
- <sup>109</sup> Sandler A, Gray R, Perry M et al. *Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer*, *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.

- 
- <sup>110</sup> EMA. *Résumé des caractéristiques du produit Herceptin®*. Version du 28 août 2015. 152 pages.
- <sup>111</sup> HAS. *Avis de la Commission de la Transparence Sovaldi®*. 14 mai 2014. 39 pages.
- <sup>112</sup> HAS. *Guide parcours de soins – Diabète de type 2 de l'adulte*. Avril 2014. 71 pages.
- <sup>113</sup> HAS. *Recommandation de bonne pratique : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 », Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France*. Janvier 2013. 332 pages.
- <sup>114</sup> Maisonneuve H, Babany G. *Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ?* Presse Med. (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.02.005>
- <sup>115</sup> Document interne Roche
- <sup>116</sup> LEEM. *Bilan économique*. Edition 2015. 3 pages.
- <sup>117</sup> Script de la table ronde : *Quelles perspectives en matière de financement des médicaments et l'innovation de rupture* – 29 et 30 janvier 2015 – 12èmes journées LEEM/IFIS du droit de la santé et du médicament. 17 pages.
- <sup>118</sup> LEEM. *Analyse de la loi n° 2014-1554 du 22 décembre 2014 de financement de la sécurité sociale pour 2015, publiée au Journal Officiel du 24 décembre 2014*. 6 janvier 2015. 80 pages.
- <sup>119</sup> Cour des Comptes. *Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale*. Septembre 2015. 765 pages.
- <sup>120</sup> Service Public. *Crédit d'Impôt Recherche*. 5 janvier 2015. Disponible sur <http://vosdroits.service-public.fr/professionnels-entreprises/F23533.xhtml>. Consulté le 27 juillet 2015
- <sup>121</sup> APMnews. *La Cour des Comptes écorne le crédit impôt recherche*. Dépêche du 29 mai 2015
- <sup>122</sup> CAP sur une nouvelle économie du médicament – Propositions de GSK France 2014-2015. 14 pages.
- <sup>123</sup> LEEM. *Fiscalité du secteur pharma: positionnement de la France vis-à-vis des principaux pays européens*. 1 décembre 2012. Disponible sur <http://www.leem.org/fiscalite-du-secteur-pharma-positionnement-de-france-vis-vis-des-principaux-pays-europeens>. Consulté le 15 avril 2015.
- <sup>124</sup> Direction générale de compétitivité de l'industrie et des services. *Étude comparative sur la fiscalité des brevets en Europe*. Novembre 2012. 102 pages.
- <sup>125</sup> LEEM. *L'industrie du médicament, un moteur toujours plus actif de la croissance industrielle en France*. 26 septembre 2012. Disponible sur <http://www.leem.org/l-industrie-du-medicament-un-moteur-toujours-plus-actif-de-croissance-industrielle-en-france>. Consulté le 31 août 2015.
- <sup>126</sup> Gallois L. *Pacte pour la compétitivité de l'industrie française – Rapport au Premier Ministre*. 5 novembre 2012. 74 pages.
- <sup>127</sup> APMnews. *CSF santé : le LEEM salue la relance du « partenariat stratégique » avec l'Etat mais reste vigilant avant le PLFSS 2016*. Dépêche du 26 mai 2015
- <sup>128</sup> Ministère de l'Economie et des Finances, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. *Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2014 – Annexe 7 : ONDAM et dépense nationale de santé*. Décembre 2013. 53 pages.
- <sup>129</sup> Ministère de l'Economie et des Finances, Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. *Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2014 – Annexe 9 : Tableau Patrimonial – Justification des besoins de trésorerie – Impact des mesures nouvelles sur les comptes*. Décembre 2013. 54 pages.





**ACCELERATION DE L'ACCES A L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE:**

**ETAT DES LIEUX ET PERSPECTIVES**

**RÉSUMÉ**

Les coûts liés à la recrudescence de l'Innovation pharmaceutique depuis quelques années engendrent deux problématiques qui semblent incompatibles. La première concerne l'industriel du médicament, qui doit assurer un retour sur l'investissement en Recherche et Développement; la deuxième intéresse le payeur, qui, dans un contexte de déficit de l'Assurance Maladie, doit maîtriser le budget collectif. Les délais d'Accès au Marché du médicament s'en trouvent d'autant plus rallongés, privant les patients d'un accès précoce à ces Innovations, enjeu prioritaire pour l'ensemble des parties prenantes. Ainsi, des initiatives en vue d'une harmonisation de l'évaluation du médicament à travers l'Europe ont été prises ; néanmoins, les systèmes de santé européens sont encore très différents et cette harmonisation sera longue à atteindre. En France, les délais d'Accès au Marché de l'Innovation sont trop longs, principalement en raison du délai de négociation du prix avec les Autorités. Il existe, certes, des mécanismes applicables en France en vue d'accélérer l'Accès, mais les délais observés montrent qu'ils ne sont pas suffisants. Il convient donc de réfléchir à d'autres modes de financement, permettant de fixer un juste prix, reflétant la réelle valeur du produit. L'objectif est de motiver et de pérenniser l'investissement industriel dans l'Innovation tout en assurant sa soutenabilité financière par le budget de Santé collectif, afin d'offrir aux patients un traitement qui peut améliorer leur qualité de vie, allonger leur survie, voire aboutir à leur guérison, le plus précocement possible. Le modèle de prix personnalisé est alors une piste prometteuse.

**Mots-clés :** AMM conditionnelle, Autorisations Temporaires d'Utilisation, Contrats de partage de risque, Délais d'Accès au Marché, Données en vie réelle, Harmonisation européenne, Health Technology Assessment, Innovation pharmaceutique, Liste en sus, Medicines Adaptive Pathways to Patients, Prix personnalisé

**ACCESS ACCELERATION TO PHARMACEUTICAL INNOVATION:**

**OVERVIEW AND PERSPECTIVES**

**ABSTRACT**

Pharmaceutical innovation-related costs, which upsurge for a number of years, lead to two challenges that seem incompatible. The first one concerns the pharmaceutical industry, which has to ensure a return on investment concerning Research and Development; the second one affects the payer, who, in a health insurance deficit context, has to keep the social budget under control. The drugs Market Access delays are therefore even more increased, depriving patients of an early access to these innovations, which is a priority issue for all the stakeholders. Thus, initiatives for the purpose of harmonizing health technology assessment across Europe have been taken; nevertheless, European health systems still remain very different and this harmonization is a long way from being achieved. In France, Innovation Market Access delays are still too long, mainly due to the price negotiation process with the authorities. Certainly, mechanisms, which are applicable in France in order to accelerate the Access, do exist, but the observed delays show that they are not sufficient. Other methods of financing should be considered, enabling to establish a fair price, reflecting drug's true value. The aim is to motivate and maintain the investment in Innovation, while ensuring its financial sustainability by the health budget, in order to provide a treatment for the patients that may improve their quality of life, prolong their survival, even lead to their healing, as early as possible. Thus, the personalized pricing model seems to be a promising route.

**Keywords :** Conditional marketing authorization, Costly drug list, European harmonization, Health Technology Assessment, Market Access delays, Medicines Adaptive Pathways to Patients, Personalized pricing, Pharmaceutical Innovation, Real World Data, Risk sharing agreements, Temporary Utilization Authorization