

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 10 octobre 2019  
Par Madame Céline RENARD**

---

**INNOVATION PHARMACEUTIQUE : QUELS CHALLENGES ET  
NOUVEAUX HORIZONS POUR UN ACCES AU MARCHÉ PRECOCE DES  
MEDICAMENTS ?**

---

**Membres du jury :**

**Président et directeur, conseiller de thèse :**

Monsieur Éric SERGHERAERT, professeur des Universités – Législation – Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseurs :**

Monsieur Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences – Législation – Faculté de Pharmacie de Lille

Monsieur Édouard RALITERA, Pharmacien titulaire à Paris ; ancien Directeur *Business Strategy et Market Access* chez Menarini





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation

Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie



***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur SERGHERAERT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Lille qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse et qui m'a prodigué ses précieux conseils. Qu'il soit également remercié pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Je remercie Monsieur MORGENROTH, Maître de conférence à la Faculté de Pharmacie de Lille de faire partie des membres de ce jury de thèse.

J'adresse tous mes remerciements à Monsieur RALITERA, ancien directeur *Business Strategy et Market Access* chez Menarini, non seulement pour me faire l'honneur de faire partie de ce jury mais également pour l'apprentissage de qualité qu'il m'a apporté sur l'univers du Market Access.

J'exprime ma gratitude à ma maman et à Jérémy qui m'auront grandement soutenue, non seulement, pendant mes études de pharmacie, mais également tout au long de ce travail grâce à leurs conseils et à leur relecture attentive.

Enfin, je remercie toutes les personnes de ma famille, et de mon entourage amical qui se reconnaîtront en lisant ces quelques lignes et qui m'ont aidée à conforter mes choix et à surmonter mes doutes. J'ai une pensée pour chacun d'entre vous.



# Table des matières

<b>Table des figures.....</b>	<b>14</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>15</b>
<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>16</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>19</b>
<b>Partie I. : État des lieux de l'accès au marché et stratégies d'accès précoce à l'innovation médicamenteuse .....</b>	<b>21</b>
<b>1. Qu'appelle-t-on innovation pharmaceutique ?.....</b>	<b>21</b>
1.1. Une hétérogénéité de positionnement sur la définition de l'innovation selon les pays.....	21
1.2. Exemples d'innovations pharmaceutiques actuelles .....	23
1.3. Les critères définissant l'innovation sont-ils pris en compte dans l'évaluation du remboursement et du prix ? .....	26
<b>2. Une diversité de moyens permettant un accès rapide à l'innovation en vue de l'obtention de l'AMM .....</b>	<b>28</b>
2.1. Essais cliniques .....	29
2.2. Programmes de mise à disposition précoce avant l'AMM .....	33
2.2.1. Programmes d'usage compassionnel .....	33
2.2.2. L'ATU : mode d'accès spécifique à la France, pionnière en Europe .....	35
2.3. Outils d'anticipation et d'accélération de l'AMM.....	38
2.3.1. Exemples de rencontres anticipées avec les autorités .....	39
2.3.2. Des possibilités pour faciliter et accélérer l'obtention de l'AMM .....	40
<b>3. Des systèmes de prix et de remboursement différents mais mobilisés pour l'accès à l'innovation en Europe.....</b>	<b>42</b>
3.1. Systèmes de santé des pays EU-5.....	42
3.1.1. Espagne .....	43
3.1.2. Italie.....	47
3.1.3. Royaume-Uni .....	53
3.1.4. Allemagne.....	56
3.1.5. France.....	59
3.2. Vers une collaboration entre pays européens.....	63
3.2.1. Cadre réglementaire européen.....	63
3.2.2. HTA Network (57).....	63
3.2.3. EUnetHTA (58) (59) .....	64
3.2.4. L'initiative Beneluxa (60) .....	64
<b>Partie II : Difficultés rencontrées pour un accès optimal aux médicaments innovants .....</b>	<b>66</b>
<b>1. Une diminution de l'attractivité des essais cliniques .....</b>	<b>66</b>
1.1. Une confiance mitigée en la sécurité des essais cliniques et un manque d'information.....	66
1.2. Un cadre réglementaire de la recherche clinique changeant.....	68

<b>2.</b>	<b>Des procédures administratives lourdes et séquencées : une « succession de haies » .....</b>	<b>70</b>
2.1.	Les haies de l'accès au marché .....	70
2.1.1.	L'autorisation de commercialisation : l'AMM .....	70
2.1.2.	L'évaluation de l'admission au remboursement .....	70
2.1.3.	L'évaluation de l'efficacité d'une innovation .....	71
2.1.4.	L'inscription sur la liste en sus des médicaments innovants.....	72
2.1.5.	L'étape de fixation du prix .....	73
2.2.	Des délais souvent longs d'accès au marché et une disponibilité des médicaments moyenne en France	74
<b>3.</b>	<b>Des politiques nationales qui tentent de contenir l'explosion budgétaire des dépenses de produits de santé .....</b>	<b>81</b>
3.1.	Existe-il une hausse des dépenses des médicaments remboursables liée à l'arrivée des innovations en France ?.....	81
3.2.	Un cadre budgétaire restreint .....	82
3.2.1.	L'ONDAM .....	83
3.2.2.	La clause de sauvegarde .....	86
3.2.3.	La régulation économique par les remises produits.....	87
<b>4.</b>	<b>Une demande et une évaluation du remboursement en décalage avec le contexte actuel de l'innovation .....</b>	<b>88</b>
4.1.	La nécessité de distinguer les innovations entre elles .....	88
4.2.	La tentation pour les industriels de demander le remboursement dès les premiers résultats encourageants.....	88
4.3.	Les forces d'un dossier pour évaluer l'innovation à sa juste valeur.....	90
4.4.	Un durcissement de l'évaluation par la CT .....	93
4.5.	Une méthodologie de la CEESP non adaptée à l'innovation .....	104
4.6.	Des conflits d'intérêt rendant le recrutement d'experts difficile .....	104
4.7.	Impact de l'évaluation sur l'inscription sur la liste en sus .....	105
<b>5.</b>	<b>Des négociations de prix longues voire une rupture de dialogue.....</b>	<b>107</b>
5.1.	Les considérations des industriels .....	107
5.1.1.	Le retour sur investissement (94).....	107
5.1.2.	Exemples de stratégies pour restaurer une croissance .....	110
5.2.	Une responsabilité grandissante du CEPS pour générer des économies .....	111
5.3.	Les désaccords entre le laboratoire et le CEPS .....	112
5.4.	Une « frilosité » face à la négociation de contrats de performance .....	113
<b>Partie III : Perspectives pour favoriser un accès à l'innovation plus précoce et efficient ...</b>		<b>115</b>
<b>1.</b>	<b>L'accès facilité aux traitements innovants : le « leitmotiv » commun ... ..</b>	<b>115</b>
1.1.	... du Gouvernement (99) (97) .....	115
1.2.	... et des industriels (96) .....	116
1.3.	... dans l'attente d'un nouvel accord-cadre (14) (100) .....	117
1.4.	... mais également de la communauté scientifique .....	118
1.5.	... et des patients.....	119

<b>2. Améliorer l'accès précoce des innovations par les essais cliniques.....</b>	<b>120</b>
2.1. Accélérer les procédures administratives des essais cliniques au niveau de l'ANSM .....	120
2.2. Rendre plus efficace le fonctionnement des CPP .....	121
2.3. Poursuivre la simplification de la convention unique .....	121
<b>3. Renforcer l'utilisation du modèle d'ATU .....</b>	<b>122</b>
3.1. Autoriser les initiations de traitement en post-ATU nominative.....	122
3.2. Revoir le calcul de la remise de l'indemnité versée par les industriels.....	123
<b>4. Réformer l'évaluation du remboursement du médicament.....</b>	<b>123</b>
4.1. Poursuivre l'accompagnement de l'évolution des critères d'évaluation de la CT .....	124
4.2. Recourir davantage à la procédure « <i>fast-track</i> » pour les médicaments présumés innovants.	126
4.3. Développer l'évaluation médico-économique en tenant compte des économies générées par les innovations .....	127
<b>5. Mieux répondre aux incertitudes des innovations grâce aux données de santé en vie réelle (98) (90) (112).....</b>	<b>128</b>
5.1. Mieux connaître les outils à disposition.....	128
5.2. Être proactif sur l'utilisation des données de vie réelle .....	131
<b>6. Financer différemment l'innovation .....</b>	<b>135</b>
6.1. Redynamiser le financement des médicaments onéreux .....	135
6.2. Adapter les modes de financement aux médicaments innovants .....	136
<b>Conclusion .....</b>	<b>140</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>142</b>

## Table des figures

Figure 1 : Principe de la thérapie par les CAR-T (8).....	24
Figure 2 : Mécanisme d'action du facteur VIIIa (A) et de l'emicizumab (B) dans l'hémostase (11).....	25
Figure 3 : Résumé des modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU (31) .....	38
Figure 4 : Processus de pricing et remboursement en Espagne .....	45
Figure 5 : Système de prix et de remboursement de l'Italie .....	48
Figure 6 : Synthèse des contrats en vue du remboursement conditionnel en Italie .....	50
Figure 7 : Système de remboursement du Royaume-Uni.....	54
Figure 8 : Processus de prix et de remboursement de l'EBA en Allemagne .....	58
Figure 9 : Processus de prix et de remboursement en France.....	61
Figure 10 : Réponse à la question du sondage IFOP "Vous, personnellement, seriez-vous prêt à participer à un essai clinique ? » (63).....	67
Figure 11 : Évolution du délai médian entre la soumission et l'avis des CPP (jours).....	69
Figure 12 : Délais moyens d'accès au marché (prix et remboursement en nombre de jours) ne tenant pas compte des produits sous ATU/Post-ATU pour la période 2015-2017 (77) .....	75
Figure 13 : Délais médians d'accès au marché (prix et remboursement en nombre de jours) ne tenant pas compte des produits sous ATU/Post-ATU pour la période 2015-2017 (77) .....	76
Figure 14 : Taux de médicaments disponibles (%) en Europe (77) pour la période 2015-2017 .....	77
Figure 15 : Délai de traitement des dossiers d'inscription 2017 des médicaments de ville (nombre de jours) (79).....	78
Figure 16 : Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription en 2017 des médicaments de ville (nombre de jours) (79).....	79
Figure 17 : Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription en 2017 pour les médicaments à l'hôpital selon le circuit de distribution (nombre de jours).....	80
Figure 18 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU (82).....	81
Figure 19 : Niveaux et dépassements de l'ONDAM depuis 2004 (87) – en abscisses : niveau de dépenses constaté en milliards d'euros ; en ordonnées : taux d'évolution associé.....	83
Figure 20 : Qualité de la démonstration par la comparaison selon la CT ; SMRi : SMR insuffisant (4).....	92
Figure 21 : Évolution du nombre d'avis de transparence entre 2009 et 2018 - Toutes aires thérapeutiques (inscriptions et extensions d'indication) .....	96
Figure 22 : Évolution de la proportion des SMRi par rapport aux avis totaux par an - Toutes aires thérapeutiques.....	97
Figure 23 : Proportion de SMRi (exclusifs ou non) par rapport aux avis totaux .....	97
Figure 24 : Évolution annuelle de la proportion des SMRi par rapport aux avis totaux - Oncologie.....	98
Figure 25 : Cycle de vie du médicament - investissements et diffusion - années 1980 versus aujourd'hui (94) .....	109
Figure 26 : La régulation du médicament par les études en vie réelle .....	132

## Table des tableaux

Tableau 1 : Algorithme d'évaluation du degré d'innovation des médicaments en Italie (3).....	22
Tableau 2 : Taux de remboursement selon le niveau de SMR attribué .....	27
Tableau 3 : Présence ou absence du CUP au sein de l'Union Européenne .....	34
Tableau 4 : Bilan des ATU nominatives octroyées entre 2013 et 2017 ; *nombre de spécialités (30) .....	36
Tableau 5 : Bilan des ATU de cohorte octroyées entre 2013 et 2017 ; * nombre de spécialités (30) .....	36
Tableau 6 : Niveaux de décision du GBA.....	57
Tableau 7 : Réponse de l'InEK pour la demande de NUB.....	59
Tableau 8 : Agrégats de l'ONDAM 2019 ; les soins de ville incluant notamment les médicaments (86) .....	84
Tableau 9 : Économies attendues en 2019 (87) .....	85
Tableau 10 : Produits en oncologie ayant obtenu exclusivement un SMR insuffisant en 2018 (CCR : carcinome des cellules rénales).....	103
Tableau 11 : Quelques finalités des études en vie réelle .....	134

## Liste des abréviations

AAD	Antirétroviraux à Action Directe
AEMPS	<i>Agencia Espanola del Medicamento y Productos Sanitarios</i>
AETS	Agence d'Évaluation des Technologies Sanitaires
AIFA	<i>Agenzia Italiana del FArmaco</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASL	<i>Azienda Sanitaria Locale</i>
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
AT-MP	branche Accident du Travail et Maladies Professionnelles
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AUnETS	Agences Unies d'Évaluation des Technologies Sanitaires
BfArM	Institut fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux
CAHT	Chiffre d'Affaires Hors Taxe
CAR-T	Récepteur Antigénique Chimérique – T
CCG	<i>Clinical Commissioning Group</i>
CCP	Comparateur Cliniquement Pertinent
CCR	Carcinome des Cellules Rénales
CDF	<i>Cancer Drug Fund</i>
CEESP	Commission Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CESE	Conseil Économique, Social et Environnemental
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CISNS	<i>Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud</i>
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Sociaux
CPIM	<i>Comision Interministerial de Precios de los Medicamentos</i>
CPIM	Comité des Perspectives des Innovations Pharmaceutiques
CPP	Comité de Protection des Personnes
CPPC	Comité de Pilotage de la Politique Conventiennelle
CPR	<i>Comitato Prezzi e Rimborso</i>
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
CST	Comité Scientifique Technique
CT	Commission de Transparence
CTJ	Coût de Traitement Journalier
CUP	<i>Compassionate Use Program</i>
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins

<i>DGFPS</i>	<i>Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios</i>
DGS	Direction Générale de la Santé
DMP	Dossier Médical Partagé
DSS	Direction de la Sécurité Sociale
<i>EBA</i>	<i>Early Benefit Assessment</i>
<i>EFPIA</i>	<i>European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations</i>
EMA	European Medicines Agency
EPI	Etude Post-Inscription
<i>ERG</i>	<i>Evidence Review Group</i>
EU-5	5 principaux marchés européens
EUnetHTA	<i>EUropean network for Health Technology Assessment</i>
<i>FAAH</i>	<i>Fatty Acid Amide Hydrolase</i>
FDA	Food and Drug Administration
FFIP	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
GBA	<i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
GHS	Groupe Homogène de Santé
GKV	<i>Gesetzliche Kranken Versicherung</i>
GKV-SV	<i>GKV-Spitzenverband</i>
GPR	Groupe de Prix de Référence
HAS	Haute Autorité de Santé
<i>ICER</i>	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
IFOP	Institut Français d'Opinion Publique
INCa	Institut National du Cancer
InEK	l'Institut de régulation du système de rémunération hospitalier
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<i>ISCIII</i>	<i>Instituto de Salud Carlos III</i>
ITR	Index Thérapeutique Relatif
JA3	<i>Joint Action 3</i>
JO	Journal Officiel
JORF	Journal Officiel de la République Française
KK	<i>KrankenKassen</i>
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MHRA	<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MSC	<i>Ministerio de Sanidad y Consumo</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NIE	Note d'Intérêt Economique
<i>NPP</i>	<i>Named Patient Program</i>
<i>NUB</i>	<i>Neue Untersuchungs – und behandlungsmethoden</i>
ONDAM	Objectif National de Dépenses de l'Assurance Maladie
OMEDIT	Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

<i>PAS</i>	<i>Patient Access Schemes</i>
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxe
<i>PFN</i>	<i>Prontuario Farmaceutico Nazionale</i>
PIM	Promising Innovative Medicine
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
<i>PPRS</i>	<i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme</i>
<i>PRIME</i>	<i>PRiority Medicine</i>
<i>PRM</i>	<i>Personal Reimbursed Model</i>
<i>PSN</i>	<i>Piano Sanitario Nazionale</i>
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
<i>QALY</i>	<i>Quality-Adjusted Life Year</i>
<i>NICE</i>	<i>National Institute for health and Care Excellence</i>
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SEESP	Service Évaluation Économique et Santé Publique
SEM	Service Évaluation des Médicaments
<i>SMC</i>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMR	Service Médical Rendu
SMRi	Service Médical Rendu insuffisant
SNC	Système Nerveux Central
SNDS	Système National des Données de Santé
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie
<i>SNS</i>	<i>Sistema Nacional de la Salud</i>
<i>SSN</i>	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>
T2A	Tarifification à l'activité
TR	Tarif de Responsabilité
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
URSSAF	Unions de Recouvrement des cotisations de Sécurité Sociale et d'Allocations Familiales
VTR	Valeur Thérapeutique Relative
<i>ZE</i>	<i>Zusatzentgelte</i>

## Introduction

Ces dernières années ont vu les progrès pharmaceutiques bouleverser la prise en charge des patients atteints de maladies graves en leur offrant des taux de survie supérieurs et une meilleure qualité de vie. Mais ces progrès ont un coût et se pose alors la question de soutenabilité financière des produits innovants par le système d'assurance maladie sur le long terme. En effet, l'équilibre entre l'accès précoce de ces thérapies et la capacité à prendre en charge financièrement ces médicaments coûteux est, dès lors, fragilisé.

La France est dotée d'un prestigieux système d'accès précoce aux innovations médicamenteuses : il s'agit notamment des essais cliniques dont l'excellence médicale française est mondialement reconnue et des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) qui permettent la délivrance d'un produit innovant à un patient avant même sa commercialisation.

Outre la problématique de coût, l'attente pour l'accès aux médicaments innovants après l'obtention de leur AMM est parfois pesante voire insoutenable pour les patients atteints de maladies graves tels que cancers, maladies rares, ainsi que pour leur entourage et leur médecin. C'est pourquoi, en Europe comme aux États-Unis, des outils ont été mis en œuvre pour favoriser l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de manière anticipée et accélérée. Ainsi, des dialogues précoces ont pour but d'obtenir des conseils scientifiques sur le développement des médicaments comme le PRIME (PRiority MEdicine) de l'*European Medicines Agency* (EMA), par exemple. Par ailleurs, des évaluations accélérées débouchent sur un avis du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en seulement 150 jours (au lieu de 210 jours maximum), des AMM conditionnelles permettent un compromis en cas d'incertitudes persistantes autour d'un produit innovant, à condition de fournir des données supplémentaires pour s'assurer de ses effets bénéfiques pour le patient.

De même, des mesures existent pour faciliter l'obtention du remboursement et du prix et/ou du financement en Europe. Nous pouvons citer l'exemple italien des mécanismes de prise en charge conditionnelle, tels que les contrats de performance, ou le *Cancer Drug Fund* (CDF) au Royaume-Uni qui permet le financement de médicaments anticancéreux dans l'attente des recommandations du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ou en cas de recommandation positive partielle avec la collecte de données de vie réelle requise en vue d'une réévaluation ultérieure. L'Allemagne a opté pour un accès rapide avec des procédures d'évaluation conjointement au début de la commercialisation d'une thérapie. En effet, les

médicaments sont disponibles dès l'obtention de l'AMM avec un prix librement fixé par l'industriel pendant un an. En parallèle, le produit est évalué en vue de son admission au remboursement et de la détermination de son prix.

Cependant, nous constatons aujourd'hui des *challenges* rencontrés pour un accès optimal aux médicaments innovants.

En effet, en France, la gestion des essais cliniques n'y est plus si attractive, les lourdeurs et la succession des procédures administratives se fait ressentir sur une accessibilité qui devient donc tardive, voire, se retrouve en difficulté. De manière préoccupante, les délais d'accès des nouveaux médicaments aux patients sont conséquents en France, parmi les plus longs en Europe. Une étude sur le « *Patients W.A.I.T. Indicator* » révèle qu'après l'obtention de l'AMM, le délai d'accès au marché était de 498 jours en moyenne en France sur la période 2015-2017 (hors médicaments ayant disposé d'une ATU/post-ATU). Ce délai fixé à 180 jours par une directive européenne en 2001 est donc loin d'être respecté.

En cause, une évaluation du remboursement du médicament obsolète pour les innovations, des politiques de santé qui posent les questions de la soutenabilité financière avec des répercussions sur les négociations de prix avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), étape la plus complexe du processus d'accès au marché, avec des délais particulièrement longs. Les contrats de performance figurent comme un réel espoir pour faciliter l'accès aux thérapies innovantes sur base de résultats probants obtenus en vie réelle. Malheureusement, ce type de négociation n'est pas encore suffisamment attrayant pour les parties prenantes étant données les positions de « négociations délicates » ou de « contentieux » entre le CEPS et les industries.

Après avoir dressé un état des lieux sur l'accès au marché dans certains pays européens et aux États-Unis, et identifié les barrières qui empêchent l'accès optimal des traitements innovants, ce travail consiste en l'analyse de pistes de réflexions et de perspectives pour permettre un accès plus précoce et plus efficient aux innovations dans le contexte français. Si ces perspectives ne sont en aucun cas exhaustives, elles permettent d'identifier les axes importants de développement du système français pour garantir cet accès optimal.

# Partie I. : État des lieux de l'accès au marché et stratégies d'accès précoce à l'innovation médicamenteuse

## 1. Qu'appelle-t-on innovation pharmaceutique ?

Au cours de ces dernières années, l'actualité pharmaceutique nous a fait part de résultats révolutionnaires et sans précédent de molécules afin de traiter ou de soulager des pathologies à fort impact sur la santé publique. Nous parlons alors d' « innovation pharmaceutique » ou d' « innovation médicamenteuse ». Mais quels sont les critères qui la définissent ? Tout d'abord, il est important de constater que l'innovation pharmaceutique n'est pas systématiquement définie selon les pays et si elle l'est, chaque système de santé possède ses propres critères de définition, pouvant conduire à une évaluation qui diffère entre pays et donc à des accès sur le marché inégaux.

### 1.1. Une hétérogénéité de positionnement sur la définition de l'innovation selon les pays

Aujourd'hui, trois pays ont émis des **critères standards et clairs** de définition de l'innovation pharmaceutique : les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Italie.

Aux États-Unis, un médicament innovant peut obtenir le statut de « *Breakthrough therapy* » (thérapie de pointe) qui sera développé par la suite. Celui-ci doit permettre de traiter, seul ou en combinaison, une maladie grave ou mortelle. De plus, il doit exister des indicateurs préliminaires, lors de phases précoces de développement, montrant des bénéfices significatifs par rapport à l'existant, sur un ou plusieurs critères cliniques significatifs (1).

Au Royaume-Uni, un produit innovant est susceptible d'être qualifié comme « *Promising Innovative Medicine* » (PIM) par la « *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* » (MHRA) lorsqu'il est candidat pour le traitement de maladies mortelles ou sérieusement invalidantes, et qu'il répond à un besoin médical non couvert. Le produit doit également offrir un avantage majeur par rapport aux méthodes actuellement utilisées et la balance bénéfice/risque doit être positive (2).

En Italie, l' « *Agenzia Italiana del Farmaco* » (AIFA) a mis en place un algorithme de jugement du caractère innovant d'une spécialité, basé sur 3 critères : le besoin médical non couvert, la valeur ajoutée thérapeutique et la qualité de preuves (Tableau 1).

Besoin médical non couvert	Valeur thérapeutique ajoutée	Qualité de preuves
Maximal	Maximale	Importante
Important	Importante	Modérée
Modéré	Modérée	Faible
Faible	Faible	Très faible
Absent	Absente	-

Tableau 1 : Algorithme d'évaluation du degré d'innovation des médicaments en Italie (3)

Cette évaluation des critères du médicament potentiellement innovant est indépendante de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et des processus de remboursement.

Ces différents niveaux d'appréciation des critères italiens rappellent ceux de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France, qui attribuent indirectement une appréciation sur le caractère innovant d'un produit par le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Dans la nouvelle version de sa doctrine, la Commission de la Transparence (CT) a, à son niveau, définit des éléments caractérisant l'innovation en santé tels que la **nouveauté du mécanisme d'action** dans l'indication concernée, accompagnée de l'existence d'un **besoin médical insuffisamment couvert** ainsi que de la réponse au besoin médical grâce à une **efficacité supérieure pertinente et démontrée** (4).

L'Institut National du Cancer (INCa) a mené une enquête auprès de plusieurs catégories d'experts (régulateur, organisme de financement, représentants de patients, représentants d'industriels et sociétés savantes) français et internationaux afin d'évaluer leur positionnement sur des critères qui caractériseraient l'innovation en oncologie (5). Les résultats ont montré que deux principaux critères participent de manière significative à la définition de l'innovation, il s'agit de la **réponse à un besoin médical non ou mal couvert** et de l'**amélioration de la survie globale**. A l'inverse, la notion de coût/efficacité, l'absence d'effet sévère pour le patient, l'évolution d'un médicament dans la stratégie thérapeutique se démarquent en participant faiblement à la définition de l'innovation médicamenteuse en cancérologie.

En conclusion, nous pouvons constater que **l'innovation est marginalement définie**, en effet, tous les systèmes de santé n'attribuent pas clairement le statut « innovant » à un produit susceptible de l'être. Cependant, les différentes parties s'accordent sur le fait que les critères de **plus-value thérapeutique** (notamment la survie globale en

oncologie) et de **réponse à un besoin médical non ou mal couvert** sont prépondérants que ce soit pour définir officiellement ou non une innovation, dans le cadre d'une AMM, d'une demande de remboursement ou de manière plus générale.

## 1.2. Exemples d'innovations pharmaceutiques actuelles

Parmi toutes les révolutions thérapeutiques de ces dernières années, la mise à disposition de la nouvelle génération d'antirétroviraux d'action directe (AAD) dans le traitement de l'Hépatite C constitue le « cas d'école » qui a provoqué un véritable bouleversement dans la stratégie thérapeutique et dans la prise en charge de la pathologie. En effet, les traitements précédemment proposés permettaient d'obtenir la disparition de la virémie dans environ la moitié des cas, au prix d'un traitement prolongé (6 à 12 mois) et souvent mal toléré. Les ADD ont permis d'augmenter la réponse virale des patients naïfs de traitement à plus de 90%, laissant apparaître l'espoir d'éradiquer l'Hépatite C (6). En 2014, Sovaldi<sup>®</sup>, premier AAD s'était vu attribuer un Service Médical Rendu (SMR) important et une ASMR II (importante) par la Commission de la Transparence (CT) de la HAS.

L'approche plus récente et plus complexe des médicaments CAR-T (Récepteur Antigénique Chimérique, CAR en anglais) consiste à créer des cellules immunitaires plus puissantes en les modifiant génétiquement *ex vivo*. Pour cela, les lymphocytes T d'un patient sont modifiés pour leur faire exprimer un récepteur spécifique à leur surface. Les cellules viables positives pour le CAR-T contre le récepteur spécifique de la cellule cancéreuse sont amplifiées et seront reperfusées au patient pour activer une cascade d'évènements conduisant à l'apoptose et à la nécrose des cellules cibles cancéreuses (7) (Figure 1).

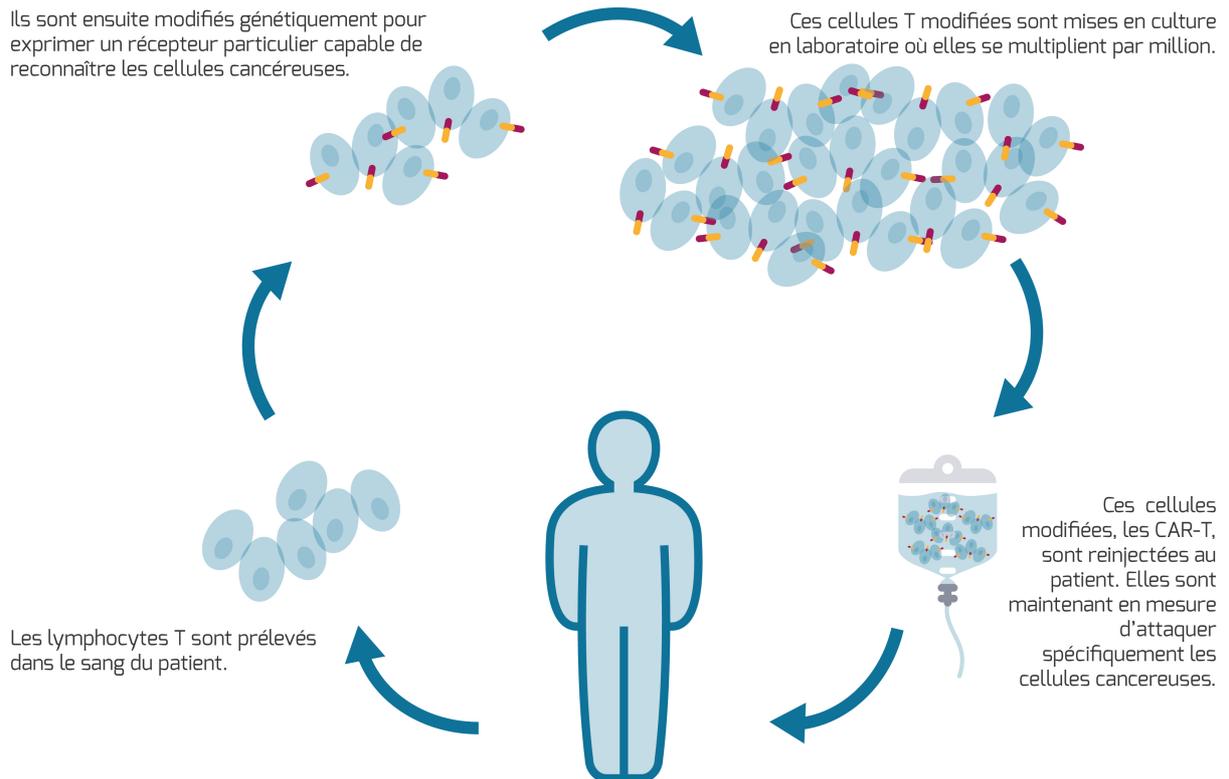


Figure 1 : Principe de la thérapie par les CAR-T (8)

On parle également de « transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés » (8). Deux traitements, Yescarta® du laboratoire Gilead et Kymriah® du laboratoire Novartis, ont été approuvés par l' « *European Medicines Agency* » (EMA) en 2018. Yescarta® est actuellement indiqué pour « le traitement du lymphome diffus à grandes cellules B et du lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B réfractaire ou en rechute ». Kymriah® est indiqué dans le « traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus du lymphome diffus à grandes cellules B réfractaire ou en rechute » et également dans « le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques à cellules B réfractaires, en rechute après greffe ou après la 2<sup>ème</sup> rechute ou plus ». Yescarta® s'est vu attribuer un SMR important et une ASMR III (modérée) et Kymriah® a obtenu un SMR important et une ASMR IV (mineure) par la CT en décembre 2018 (7) (9). Le coût de Yescarta® est conséquent : 327 000€ l'injection.

Par ailleurs, l'AMM initiale du premier anticorps monoclonal dans l'hémophilie A chez des patients ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII a été octroyée en 2018. Il s'agit de Hemlibra® du laboratoire Roche. Il a obtenu, en 2019, une extension d'indication dans la prophylaxie des patients hémophiles A sans inhibiteur. Cet anticorps humanisé bispécifique, l'emicizumab, imite la fonction coagulatrice du FVIII en se liant au facteur IXa et au facteur X pour ainsi restaurer la fonction du facteur

VIIIa nécessaire à une hémostase efficace (10), comme illustré dans la partie B de la Figure 2.

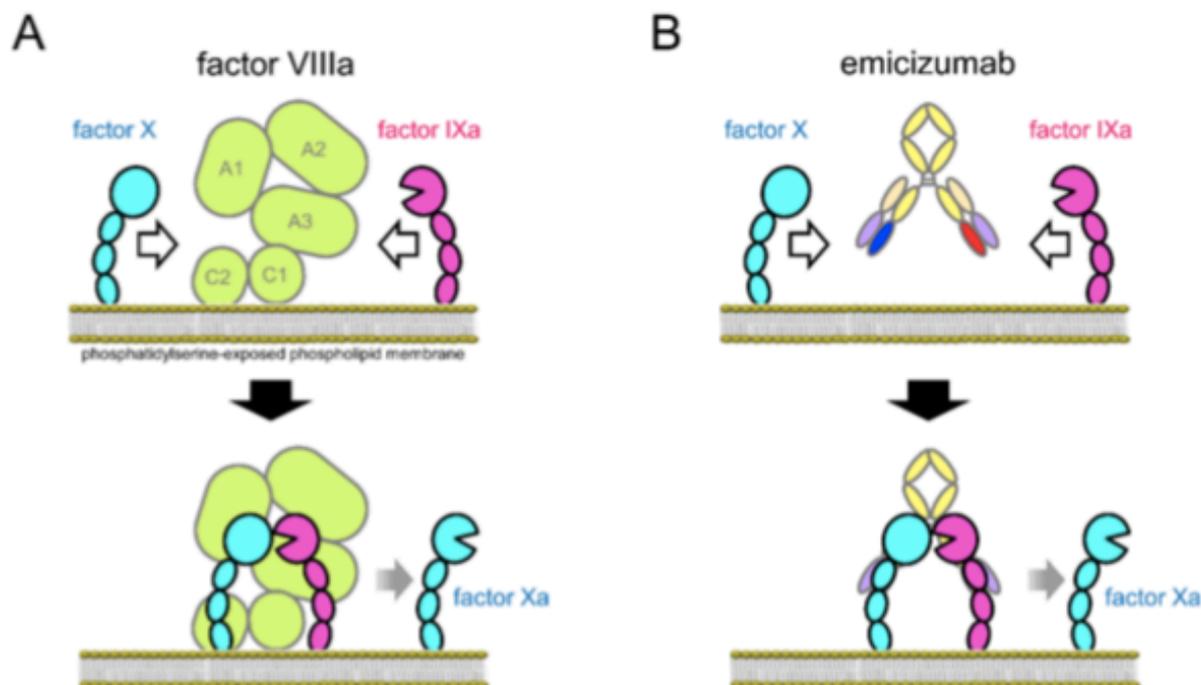


Figure 2 : Mécanisme d'action du facteur VIIIa (A) et de l'emicizumab (B) dans l'hémostase (11)

La CT a estimé que le médicament présentait un SMR important en particulier chez les patients « de type fort répondeur », et lui a attribué une ASMR II (importante) dans cette sous-population par rapport aux agents « by-passants » (facteurs de coagulation). Celle-ci était justifiée par un **besoin médical que très partiellement couvert**, des données suggérant une **efficacité supérieure** à celle d'une prophylaxie par agents « by-passants » et un **bénéfice important attendu en termes de qualité de vie** notamment (10).

**Il s'agit de la seule ASMR II accordée en 2018.** En tenant compte qu'aucune n'ait été attribuée en 2017 et seulement deux en 2016, ceci reflète la **reconnaissance de la CT d'une telle innovation dans un contexte où de grandes révolutions médicamenteuses ont d'ores et déjà été réalisées, et où démontrer un progrès supplémentaire devient ardu.**

Un quatrième exemple est celui d'un médicament orphelin, Spinraza<sup>®</sup>, des laboratoires Biogen, premier produit spécifiquement indiqué dans le traitement étiologique de l'amyotrophie spinale 5q. Cette maladie neuromusculaire progressive d'origine génétique est caractérisée par une dégénérescence des motoneurones et entraîne une atrophie des muscles des membres et du tronc affectant la fonction respiratoire. Elle est liée, dans 95% des cas, à une diminution de la production d'une protéine, la protéine SMN. Cette nouvelle thérapie, premier oligonucléotide antisens augmente la

production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage (maturation) du gène SMN2.

La CT a considéré lors de l'évaluation du médicament, que Spinraza® constitue un traitement de première intention chez les patients qui présentent une maladie de type I et de type II. Elle a ainsi attribué un SMR important et une ASMR III dans ces populations. La CT s'est appuyée sur la démonstration d'une supériorité par rapport à l'injection factice sur des critères d'amélioration des fonctions motrices et sur la survie sans ventilation et le taux de survie, malgré un handicap moteur et respiratoire persistant et des incertitudes sur le bénéfice clinique et la tolérance à long terme (12).

Le 12 décembre 2018, le Prix Galien France a distingué Hemlibra® et Spinraza® en tant que **médicaments les plus innovants et les plus performants au service de la santé** (13). Il est probable que les laboratoires Gilead et Novartis n'aient pas candidaté au prix Galien 2018 pour Yescarta® et Kymriah® respectivement car ils n'avaient pas encore obtenu leur AMM à la clôture des dépôts de dossiers.

### **1.3. Les critères définissant l'innovation sont-ils pris en compte dans l'évaluation du remboursement et du prix ?**

Au Royaume-Uni, le « *National Institute of Clinical Evidence* » (NICE), institut indépendant chargé d'émettre des recommandations sur l'efficacité et l'efficience des technologies de santé en vue de leur remboursement, n'intègre pas l'innovation comme critère pour l'évaluation du médicament (5). Il est à noter que la méthode d'évaluation du NICE a notamment été sujette à controverses avant la mise en place en juillet 2016 du *Cancer Drug Fund* puisque l'institut rejetait bon nombre de médicaments pourtant innovants notamment en cancérologie. En conséquence, à défaut d'une prise en charge par le *National Health Service* (NHS), certains patients anglais ne pouvaient pas être traités par ces thérapies prometteuses. Aujourd'hui, le financement par le *Cancer Drug Fund* permet de palier en partie à ce rejet d'une thérapie jugée trop coûteuse.

En France, le médicament est évalué pour son éligibilité au remboursement en fonction de deux composantes : le SMR et l'ASMR.

Avant l'année 1999, le niveau de SMR n'existait pas encore, cependant, des conditions de remboursement des médicaments étaient définies. Selon l'article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale, un médicament pouvait être inscrit sur la liste des médicaments remboursables s'il avait démontré qu'il apportait :

- Soit une ASMR en termes d'efficacité thérapeutique ou, le cas échéant, d'effet secondaire ;
- Soit une économie dans le coût du traitement médicamenteux.

Depuis, les conditions de remboursement sont beaucoup plus élaborées et se durcissent.

Selon la dernière doctrine de la CT (4), l'ASMR est déterminée par :

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

**eu égard au besoin médical.**

L'ASMR peut être qualifiée de majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V).

L'évaluation du SMR d'un médicament a été introduite en 1999, et est définie juridiquement. L'appréciation du SMR, selon l'article R163-3 du Code de la Sécurité Sociale, 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,
- **Son intérêt pour la santé publique.**

Les quatre niveaux de SMR conditionnent le taux de remboursement :

Niveau de SMR	Taux de remboursement
Important	65%
Modéré	35%
Faible	15%
Insuffisant	Non pris en charge

Tableau 2 : Taux de remboursement selon le niveau de SMR attribué

Même si il est vrai que la CT définit l'innovation dans sa doctrine entre les paragraphes « ASMR » et « SMR », la prise en compte de ces critères de définition ne sont pas explicitement utilisés dans l'évaluation du remboursement. Nous pouvons cependant constater que des critères de l'innovation et de détermination de l'ASMR et du SMR se confondent (tels que la quantité d'effet par rapport au(x) comparateur(s) et le besoin médical) et que **l'innovation est en fait étudiée au travers de ces deux critères.**

De plus, le **niveau d'ASMR est facteur de décision sur le prix du médicament.** En considérant les médicaments ayant obtenu une ASMR I à III (médicaments considérés comme les plus innovants) et sous condition qu'un accord sur le prix net soit conclu, l'Accord Cadre 2016-2018 entre le Leem et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) prévoit que le CEPS accepte :

- Une « garantie de prix européens » (en se référant à l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne et le Royaume-Uni) et,
- Une durée de stabilité de ce prix sur 5 ans (14).

L'innovation est marginalement définie dans les différents systèmes de santé, cependant plusieurs constats peuvent être faits. Tout d'abord, les différents experts français et internationaux interrogés dans l'enquête de l'INCa s'accordent sur les critères les plus ou les moins pertinents pour définir l'innovation. D'autre part, si le caractère innovant n'est pas évalué en tant que tel dans l'évaluation du prix et du remboursement, celui-ci est considéré, par les instances comme déjà pris en compte dans le processus d'évaluation standard utilisé (par exemple, au travers des critères de SMR et d'ASMR en France).

## **2. Une diversité de moyens permettant un accès rapide à l'innovation en vue de l'obtention de l'AMM**

Les patients ont la chance de pouvoir bénéficier d'un accès aux médicaments avant l'obtention de l'autorisation de commercialisation de ceux-ci principalement par le biais de la recherche clinique lorsque le produit est en développement. Les patients peuvent également avoir accès à un produit par les programmes d'usage compassionnel en vue de l'obtention de l'AMM. Par ailleurs, il existe de nombreux mécanismes en place afin de faciliter et d'accélérer l'obtention de l'AMM, notamment dans le cadre d'innovations, dont la mise à disposition rapide est indispensable pour traiter les patients dont la survie peut en dépendre.

## 2.1. Essais cliniques

Les essais cliniques, ayant pour objectif d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique et de la sécurité des traitements, sont une chance pour les patients d'avoir un accès le plus précoce possible aux médicaments innovants de façon sécurisée, avant l'obtention de l'AMM. Bien entendu, les sujets étant sélectionnés *via* des critères d'inclusion et d'exclusion mentionnés dans le protocole de l'essai, l'accès au traitement n'est donc pas permis pour tous les patients atteints de la maladie que l'on cherche à traiter. Cependant, pour les études internationales, les agences d'autorisation, dont principalement la « *Food and Drug Administration* » (FDA) obligent les sponsors à ouvrir le protocole d'étude au plus grand nombre de patients. En effet, ces sponsors doivent justifier avec des données supportives, l'exclusion d'une population. De plus, il est nécessaire de confondre le plus possible la population de l'étude avec la population réelle pour souhaiter prétendre à une commercialisation et un remboursement.

Après la phase pré-clinique sur modèles animaux ou cellulaires, le développement du médicament comporte plusieurs phases cliniques :

- La phase I évaluant la tolérance de l'organisme afin de déterminer la dose recommandée et définissant le devenir du médicament dans l'organisme. Le nombre de patients inclus est restreint au cours de cette phase ;
- La phase II déterminant l'efficacité et la tolérance du traitement ;
- La phase III comparant le traitement étudié avec celui de référence (lorsque celui-ci existe) ou un placebo (lorsqu'aucune option thérapeutique n'est disponible sur le marché), sur une population plus importante ;
- La phase IV, réalisée après la commercialisation afin de mieux connaître le produit à long terme (dont les effets indésirables rares), dans des conditions proches de la prise en charge habituelle.

**Les phases I à III sont donc les moyens d'accès au traitement innovant lors de son développement pré-AMM, alors que la phase IV permet un accès à l'innovation après la commercialisation et permettra, entre autres, de récolter des données en vue du maintien du remboursement du médicament et/ou des conditions de prix.**

Après une phase de préparation de l'essai clinique consistant à formuler la question scientifique à laquelle les chercheurs souhaitent répondre et à rédiger le protocole, celui-ci doit être autorisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et recevoir l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP). L'ANSM

est l'autorité compétente pour instruire l'évaluation scientifique de la demande d'autorisation de l'essai clinique en parallèle du CPP ou en séquentiel (avant ou après). Depuis 2012, la loi Jardé a confié l'analyse éthique de la recherche au CPP. Ceux-ci sont tirés au sort depuis 2016 afin de réguler le plus finement possible l'attribution des dossiers et leur examen dans les délais prévus par la réglementation. Le CPP veille également à la protection des participants de l'étude clinique : il s'agit de l'information prévue, du recueil du consentement, d'un délai de réflexion etc... ainsi que de la pertinence de cette recherche. Le rapport bénéfice/risque doit être satisfaisant et la méthodologie adaptée (15) (16).

Le délai réglementaire d'autorisation initiale de l'essai est fixé à 60 jours par l'article R1123-32 du Code de la Santé Publique, transposant la Directive européenne 2001/20/CE. En pratique, ces délais d'autorisations ont été réduits depuis un an, comme constaté lors de la journée sur l'accès à l'innovation en cancérologie, organisée par le département de l'innovation thérapeutique et des essais précoces de Gustave-Roussy. En effet, en Décembre 2017, le délai d'autorisation des essais cliniques par l'ANSM était de 63 jours. Entre Janvier et Septembre 2018, ce délai a diminué à 49,8 jours et en septembre et octobre 2018, il avait davantage diminué à 45,6 jours (17). Du côté des CPP, le délai moyen d'instruction d'un dossier est encore supérieur au délai réglementaire, puisqu'il oscille entre 70 et 85 jours (16).

Force est de constater la présence des **mesures qui permettent de faciliter l'accès aux produits innovants dans les essais cliniques**. Elles simplifient **les instructions de demande d'autorisation des essais** par la mise en place du Règlement Européen et **accélèrent les évaluations des demandes** par la mise en place d'une phase pilote «*fast-track*» en France, mais également en Europe et aux États-Unis.

Le Règlement Européen (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la Directive européenne 2001/20/CE, s'applique à tous les essais cliniques conduits dans l'Union Européenne et ne concerne pas les études non interventionnelles. L'objectif de sa mise en place est d'encourager la participation du plus grand nombre possible d'États membres. En conséquence, dans le but de simplifier les procédures de dépôts de dossiers, il est jugé nécessaire **d'éviter la communication répétée d'informations en grande partie identiques** et de ne soumettre qu'un seul dossier de demande transmis *via* un **portail unique** (18). Dès lors qu'un essai est conduit dans au moins un État membre, il est prévu que l'évaluation de la demande d'autorisation ainsi que leurs modifications soit rapide, centralisée et coordonnée. Tous les échanges *a posteriori* de la demande entre le promoteur, les autorités

administratives des états participant à un essai et les comités d'éthique transiteront vers ce portail (15). Les informations et données relatives à cet essai seront pour partie, accessibles au public *via* une base de données créée par l'agence européenne. L'examen de la demande se fait en 2 parties : la partie I, scientifique, est une évaluation coordonnée entre États membres concernés et aboutit à une décision unique, la partie II, éthique, est une évaluation par État membre et conduit à une décision au niveau national (19).

En attendant la mise en place du portail européen en 2019 et de l'application du règlement européen sur les essais cliniques au plus tard en 2020 (20) (15), l'ANSM se prépare à être ainsi plus réactive par le lancement de phases pilotes : une phase pilote de 2 ans a été menée de septembre 2015 à septembre 2017 simulant la nouvelle organisation du règlement européen et une phase pilote « *fast-track* » de 3 mois à partir de mi-octobre 2018 réduisant le délai d'autorisation des essais. L'enjeu principal de cette procédure « *fast-track* » est clairement de **permettre un accès plus rapide** :

- **aux traitements innovants** pour les patients, dite procédure « Accès à l'innovation » (*fast-track* 1),
- à la mise en place de nouveaux essais avec une molécule déjà connue, dite procédure « soutien au développement » (*fast-track* 2) (21).

Ainsi, les délais d'instruction seront au maximum de 40 jours pour la procédure « accès à l'innovation » et 25 jours pour la procédure « soutien au développement » contre les 60 jours de délais réglementaires.

Une troisième procédure de « *fast-track* » sur les médicaments dits de thérapie innovante (thérapie cellulaire et génique), bénéficiant d'un caractère « *très innovant* » au sens de la réglementation, est mise en place début 2019 avec un objectif d'octroi de la demande de 110 jours maximum (le délai réglementaire étant de 180 jours).

Nous pouvons également noter qu'au-delà de ces divers plans d'action de l'ANSM élaborés dans le but de diminuer les délais d'accord pour la validation d'un essai clinique, celle-ci a fait évoluer son organisation par la mise en place d'une cellule dédiée aux essais précoces (phases I ou phases I-II dès lors que la phase I se déroule sur le sol français) depuis décembre 2017 (22). Cette cellule répond à 2 enjeux : la centralisation de l'évaluation des demandes d'autorisations des essais cliniques de phases précoces et de leurs modifications substantielles et l'optimisation de la prise en charge des signaux de vigilance sur ces essais cliniques.

La « **convention unique** », précédemment nommée le « contrat unique » de 2014 à 2016 est également un outil pour simplifier les autorisations des essais cliniques

impliquant la personne humaine (types 1 et 2). En effet, elle a pour vocation d'être **pilotée par un établissement coordonnateur, celui-ci négociant le montant de coûts et surcoûts hospitaliers avec le promoteur**, les mêmes pour tous les établissements de santé participant à l'essai. Cette convention est signée sous un délai de **60 jours**. Cette évaluation financière s'impose par la suite en l'état aux autres établissements. Avant 2014, chaque établissement devait signer une convention particulière avec les industries pharmaceutiques, ce qui retardait les signatures de contrats avec des délais de 8 mois en moyenne à 2 ans et demi (15) (23).

Comme illustration de cette volonté d'accéder au plus vite à l'innovation, le programme AcSé « Accélérer l'accès aux thérapies ciblées » propose aux patients atteints de cancers et en situation d'échec thérapeutique des thérapies ciblant spécifiquement les mutations génétiques dans leur tumeur, indépendamment de l'organe touché, par l'intermédiaire d'un essai clinique de phase II. Ce programme a été mis en place en 2013 par l'INCa à la suite de plusieurs constats :

- un médicament innovant peut être efficace pour des patients atteints de différents cancers dans différents organes mais présentant la même anomalie génétique. A l'époque, l'INCa évoquait les stratégies de traitement basées sur le « profil biologique » de la tumeur,
- les essais cliniques sont un moyen d'accès aux innovations dans un contexte de sécurité assurée et de recueil de données,
- les axes de développement dans les cancers rares étaient encore trop peu envisagés,
- trop peu d'essais cliniques étaient proposés aux patients en échec thérapeutique.

Le programme se déroule en plusieurs essais cliniques, chacun portant sur une molécule. La première molécule étudiée a été crizotinib (de son nom commercial Xalkori®) autorisée en 2012 dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients présentant une altération du gène ALK. Proposée à des patients adultes et enfants présentant cette même altération génétique (24), cette molécule est également active sur deux autres cibles moléculaires : MET et ROS1, celles-ci étant retrouvées dans plus d'une quinzaine d'autres cancers. Au total, le médicament a été administré à 235 patients porteurs d'un cancer du poumon non à petites cellules, qui présentaient d'autres mutations que celles indiquées dans l'AMM. Crizotinib a également été utilisé chez des patients présentant des glioblastomes, des cancers du côlon, de l'œsophage, de l'ovaire, du rein, des lymphomes anaplasiques de l'adulte et de l'enfant et des sarcomes inflammatoires. Des résultats de taux de réponse élevés ont été reportés : 54% dans les lymphomes anaplasiques et cancer présentant une

translocation de ROS1, un taux de 37% dans les cancers œsogastriques avec amplification de MET et des taux plus faibles mais significatifs dans les autres situations ce qui démontre ainsi le succès du programme (25).

Le programme a également permis aux patients atteints de cancers rares de pouvoir bénéficier d'un traitement par immunothérapies : nivolumab et pembrolizumab, (commerciallement identifiés sous les noms de Opdivo® et Keytruda®, respectivement) depuis 2017 (26).

Ce type de programme est donc un réel espoir pour ces patients, souvent exclus des essais cliniques classiques, leur permettant ainsi d'accéder à ces innovations.

## 2.2. Programmes de mise à disposition précoce avant l'AMM

### 2.2.1. Programmes d'usage compassionnel

L'usage compassionnel ou « *Compassionate Use Program* » (CUP) en Anglais, est une option permettant l'utilisation d'un médicament qui n'est pas autorisé et est défini par l'article 83 du Règlement Européen N° 726/2004 (27). Sous certaines conditions, le produit peut être rendu disponible à un groupe de patients ayant une maladie **sans thérapie autorisée satisfaisante et ne pouvant pas être inclus dans un essai clinique**. Le médicament candidat pour l'usage compassionnel est susceptible d'avoir un impact positif chez les patients qui ont des **maladies mortelles, graves, chroniques ou sérieusement incapacitantes**. Le produit doit, bien entendu, être en développement avec des essais cliniques en cours ou doit être en procédure d'évaluation pour son AMM bien que les résultats d'études précoces soient disponibles mais ne permettent pas tout à fait de conclure sur le profil de sécurité et le dosage optimal.

L'Agence européenne du médicament (EMA) apporte ses recommandations au travers du « *Committee for Medicinal Products for Human Use* » (CHMP), mais en aucun cas n'est impliqué dans un cadre juridique pour cette utilisation exceptionnelle. En effet, ces programmes d'usage sont coordonnés et implémentés par les différents États membres, ayant chacun leurs propres procédures et règles.

Au niveau législatif européen, l'usage compassionnel n'est pas à confondre avec un traitement qui serait donné à un patient particulier, parfois appelé « *Named Patient Program* » (NPP). En effet, dans ce cas, le médecin obtient le traitement directement auprès du fabricant avant l'autorisation. Ceci relève de la responsabilité du médecin sans que l'agence européenne n'ait besoin d'être informée (28).

Au sein de l'Union Européenne, la majorité des États membres a recours à des programmes d'accès précoces, souvent appelés de manière différente : CUP, programme d'accès spécial, NPP, autorisation temporaire d'utilisation (ATU), etc... En effet, 20 États membres (71%) ont adopté le CUP pour un accès précoce des médicaments à leurs patients avant l'AMM. Parmi eux, 18 États définissent clairement l'utilisation du CUP dans leur réglementation (Tableau 3).

Pays	Adoption du CUP	Réglementation nationale sur le CUP	Adoption du NPP uniquement	Absence de CUP ou manque d'information
Allemagne	X	X		
Autriche	X	X		
Belgique	X	X		
Bulgarie	X	X		
Chypre				X
Croatie	X	X		
Danemark	X	X		
Espagne	X	X		
Estonie			X	
Finlande	X	X		
France	X	X		
Grèce				X
Hongrie	X	X		
Irlande			X	
Italie	X	X		
Lettonie	X			
Lituanie				X
Luxembourg				X
Malte	X			
Pays-Bas	X	X		
Pologne				X
Portugal	X			
République Tchèque	X	X		
Roumanie	X	X		
Royaume-Uni	X	X		
Slovaquie				X
Slovénie	X	X		
Suède	X	X		

Tableau 3 : Présence ou absence du CUP au sein de l'Union Européenne

Par ailleurs, il n'y a pas de CUP en Estonie ni en Irlande, cependant, les NPP y existent. Le Luxembourg, la Pologne, la Slovaquie, Chypre, et la Lituanie n'ont, quant

à eux, pas de programme CUP. Le manque d'information sur le CUP en Grèce ne nous permet pas de conclure sur sa mise en place officielle (29).

### **2.2.2. L'ATU : mode d'accès spécifique à la France, pionnière en Europe**

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation est le programme d'usage compassionnel **attractif, élaboré, propre à la France**, qui permet l'utilisation exceptionnelle d'un produit ne bénéficiant pas d'AMM et qui ne fait pas l'objet d'essai clinique. Ce type de programme a été le premier mis en place en Europe puisqu'il existe depuis 1994 et est le seul dispositif à **permettre le remboursement du produit en Europe, donnant aux patients français un accès privilégié à l'innovation**.

L'ATU est délivrée par l'ANSM dans le cas de pathologies graves ou rares à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer, lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché, que l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un produit sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Il existe 2 catégories d'ATU :

- L'ATU de cohorte est sollicitée par le laboratoire. Elle est destinée à un groupe ou sous-groupe de patients en impasse thérapeutique, qui seront suivis selon un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). L'industriel s'engage alors à déposer une demande d'AMM dans l'année après l'octroi de l'ATU conformément au décret n°2017-707 du 2 mai 2017.
- L'ATU nominative est demandée par le médecin prescripteur au bénéfice du patient nommément désigné et ne pouvant pas participer à une recherche biomédicale. Elle vise à prendre en compte une situation thérapeutique de patients isolés au cas par cas.

Les ATU sont accordées pour une durée déterminée ne pouvant dépasser un an et elles ont la possibilité d'être renouvelées. Le dispositif ATU est un dispositif à part entière car il ne peut se substituer à un essai clinique et n'a pas vocation de permettre la prolongation d'un traitement initié dans le cadre d'un essai clinique. Les médicaments sont délivrés aux patients hospitalisés par les pharmacies hospitalières ou peuvent être, dans certaines conditions, délivrés au public par la rétrocession hospitalière.

Selon le rapport d'activité 2017 de l'ANSM, 23 000 ATU nominatives ont été octroyées, correspondant en moyenne à plus de 16 600 patients (Tableau 4).

Année	2013	2014	2015	2016	2017
Octrois	27 550	25 521	24 791	27 095	22 295
Médicaments mis à disposition par an	241	208	219	205	253*
Patients inclus	19 982 dont 12 713 en initiation de traitement	18 831 dont 12 822 en initiation de traitement	17 829 dont 12 175 en initiation de traitement	19 625 dont 14 029 en initiation de traitement	16 621* dont 11 390 en initiation de traitement

Tableau 4 : Bilan des ATU nominatives octroyées entre 2013 et 2017 ; \*nombre de spécialités (30)

Le nombre de patients traités par le biais d'une ATU de cohorte était de 8 250 en 2017 (Tableau 5).

Année	2013	2014	2015	2016	2017
Octrois	9	33*	22	23*	13
Médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu une AMM	7	26*	25	25*	13
Patients inclus	6 136	12 111	10 216	11 909	8 250

Tableau 5 : Bilan des ATU de cohorte octroyées entre 2013 et 2017 ; \* nombre de spécialités (30)

Une attractivité évidente de l'ATU en France réside dans le financement possible de celle-ci. En effet, alors que les produits des CUP sont fournis gratuitement au Royaume-Uni et en Allemagne, **l'ATU est prise en charge à 100% par l'assurance maladie**. Le laboratoire titulaire des droits d'exploitation fournit le médicament à l'établissement à titre gracieux ou moyennant une indemnité fixée librement par le laboratoire. Depuis 2017, la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) a introduit le fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) pour le remboursement des médicaments sous ATU ou en post-ATU (le principe de ce dernier dispositif est expliqué par la suite).

Comme évoqué précédemment, **le montant de l'indemnité de l'ATU est fixé librement** par le laboratoire et doit être déclaré auprès du (CEPS), même si le produit est donné à titre gracieux. Cependant, cette liberté de générer un chiffre d'affaires en

période d'ATU et post-ATU est limitée par le fait que le laboratoire titulaire devra effectuer des versements obligatoires sous forme de **remises** s'il est jugé que cette indemnité est trop importante, c'est à dire :

- Pour les médicaments dont le chiffre d'affaires hors taxes dépasse 30 millions d'euros lors de l'année précédente, une remise est envisagée pour toute indemnité dépassant 10 000€ par patient et par an, cette remise correspondant à la différence entre l'indemnité facturée aux établissements de santé et ce seuil de 10 000€ pour chaque patient ;
- Lorsque le prix ou le tarif de remboursement (TR) fixé ultérieurement par le CEPS dans le cadre de l'AMM est inférieur à l'indemnité demandée par le laboratoire, une remise doit être effectuée sur toute ou une partie de la différence entre l'indemnité et le prix net de référence calculé par le CEPS.

Le produit de cette remise, collecté par les unions de recouvrement des cotisations de sécurité sociale et d'allocations familiales (URSSAF) est ensuite affecté directement aux régimes d'assurance maladie.

Le dispositif post-ATU ou dispositif pérenne, expérimenté depuis 2011, officiellement en place depuis 2014 et établi par l'article L.162-16-5-2 du code de la sécurité sociale, permet, aux patients ayant bénéficié de l'ATU de **poursuivre le traitement. Celui-ci sera toujours pris en charge, dans l'attente de la fixation de son prix ou de son TR et de sa commercialisation.** Ce dispositif prend effet à la date de délivrance de l'AMM sous réserve que le laboratoire exploitant ait fait une demande d'inscription sur les listes de prise en charge des médicaments auprès du ministère chargé de la sécurité sociale dans le mois qui suit l'octroi de l'AMM. Concernant les initiations de traitement pendant la période post-ATU, elles sont prises en charge dans le cadre d'ATU de cohorte sous réserve que l'indication soit mentionnée dans l'AMM, ou dans des indications autres que celles de l'ATU de cohorte dans le cadre d'une AMM plus large, s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques ou si le patient présente une contre-indication à ces alternatives. Cependant, les initiations de traitement en post-ATU nominative ne sont pas prises en charge (31).

La Figure 3 ci-dessous résume la prise en charge en post-ATU d'un médicament ayant fait l'objet d'une ATU.

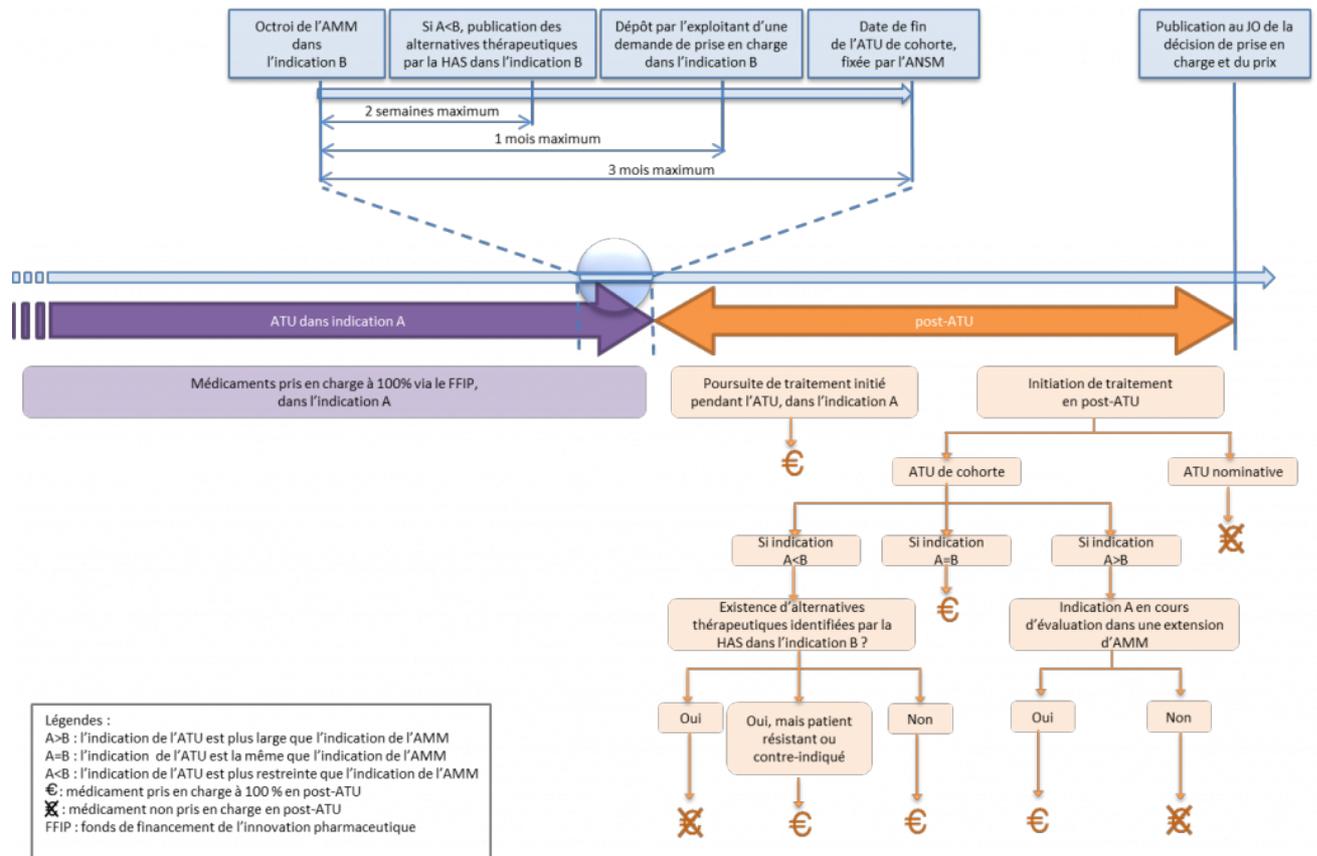


Figure 3 : Résumé des modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU (31)

Ces dispositifs ATU et post-ATU uniques en Europe, permettent donc non seulement un **accès précoce** à l'innovation lorsque les alternatives thérapeutiques sont manquantes, mais également un **accès continu** jusqu'à la commercialisation du médicament, ceci étant un **réel gain de chance** pour traiter plus efficacement le patient.

### 2.3. Outils d'anticipation et d'accélération de l'AMM

Dans la perspective de l'obtention de l'AMM et dans une volonté de commercialisation plus rapide des traitements les plus innovants, les exploitants ont la possibilité de rencontrer précocement les autorités et d'anticiper leurs exigences. Une centralisation européenne de la demande d'AMM ainsi que des outils d'évaluation prioritaire et d'octroi d'AMM provisoire permettent de faciliter et d'accélérer la mise à disposition de ces traitements aux patients.

## 2.3.1. Exemples de rencontres anticipées avec les autorités

### 2.3.1.1. Le « *fast-track designation* » aux États-Unis

Un premier mécanisme identifié aux États-Unis pour **faciliter le développement d'un médicament prometteur** et **accélérer l'examen** de celui-ci est le « *fast-track designation* ». Cette désignation est attribuée à des médicaments pouvant traiter ou diagnostiquer des maladies graves ou mortelles et pour lesquelles le besoin médical est non couvert. Le laboratoire exploitant le médicament est alors admissible pour des rencontres fréquentes avec la FDA afin de discuter du développement de la molécule et de s'assurer de la collecte appropriée des données nécessaires pour l'obtention de l'AMM. Cette désignation permet également au produit d'être **éligible pour une autorisation accélérée et un examen prioritaire** (ou « *Priority Review* », en Anglais). Le laboratoire pourra aussi soumettre des parties de dossier de demande d'AMM au fil de l'eau, ainsi, le dossier même incomplet commencera à être examiné, ce mécanisme de « *Rolling Review* » représentant un gain de temps pour l'obtention de l'AMM puisque l'évaluation ne débute que lorsque les dossiers sont déposés complets dans la procédure classique (32).

### 2.3.1.2. Le « *Breakthrough therapy* » des États-Unis

Aux États-Unis, un médicament jugé innovant au sens de la *Food and Drug Administration* (FDA) et recevant le statut de « *Breakthrough therapy* » (statut existant depuis 2012) sera éligible pour toutes les caractéristiques du « *fast-track designation* ». Pour rappel, un médicament recevant la désignation de « *Breakthrough therapy* » est un médicament utilisé seul ou en association pour traiter une maladie grave ou mortelle et dont les résultats cliniques préliminaires laissent entendre que la thérapie montrera un bénéfice important comparé aux thérapies déjà existantes sur un ou plusieurs critères cliniques, comme observé dans la recherche biomédicale. Au-delà de ce qui est proposé pour le « *fast-track* », un **accompagnement intensif sur le développement**, à partir de la phase I est mis en place et un senior manager et un gestionnaire de projet expérimenté et multidisciplinaire sont mobilisés pour assurer la liaison entre les interlocuteurs et **faciliter la coordination de l'étude du dossier** (1).

### 2.3.1.3. Le PRIME de l'EMA

Au niveau européen, le schéma PRIME (*Priority Medicine*) vise à favoriser les **dialogues précoces, proactifs incluant les conseils scientifiques pour le développement des médicaments** qui présentent un bénéfice thérapeutique majeur et qui ciblent un besoin médical non couvert. Ainsi, les design d'essais cliniques sont discutés afin de générer des données appropriées et robustes pour l'évaluation du

dossier. Un médicament sélectionné pour le PRIME pourra être éventuellement évalué de manière accélérée par l'EMA (33).

#### 2.3.1.4. Les « Adaptive pathways » de l'EMA

Les critères d'éligibilité ainsi que l'accompagnement proposé sont relativement proches de ceux des mécanismes décrits ci-dessus. Les « *adaptive pathways* » se basent sur 3 principes :

- Développement itératif : **autorisations par étapes**, d'abord dans une population restreinte puis à une population plus large ; tout en confirmant le rapport bénéfice/risque, suivant une autorisation conditionnelle basée sur des données précoces ;
- Regroupement de données en vie réelle (registres, outils de pharmacovigilance) avec celles de données complémentaires d'essais cliniques ;
- Implication en amont des patients et des organismes chargés de l'évaluation des technologies de santé.

Ce concept s'applique dans les aires thérapeutiques pour lesquelles le besoin médical est important et où la collecte de données traditionnelles et la mise en place d'essais cliniques de grande envergure seraient susceptibles d'exposer inutilement des patients qui ne bénéficieraient probablement pas du médicament (34). Il inclut des avis scientifiques ainsi qu'un usage compassionnel.

### 2.3.2. Des possibilités pour faciliter et accélérer l'obtention de l'AMM

#### 2.3.2.1. AMM centralisée européenne

**Procédure communautaire** au sein de l'Union Européenne, la procédure centralisée consiste en la soumission d'un **dossier unique** par le laboratoire. Elle est obligatoire pour les médicaments innovants (issus des biotechnologies, nouvelle substance active...) en oncologie, dans les maladies neurodégénératives, dans le diabète, le SIDA, les maladies auto-immunes et virales ainsi que pour les médicaments orphelins. Cependant, à titre facultatif, une firme peut choisir cette procédure en dehors des critères ci-dessus, à la condition qu'elle démontre le caractère innovant du médicament.

Le dossier d'AMM est évalué par le comité scientifique de l'EMA (*Committee for Medicinal Products for Human Use* ; CHMP) en 210 jours maximum hors périodes de réponses aux questions, puis, l'AMM centralisée sera délivrée définitivement par l'EMA sur base d'un avis positif du CHMP. Cette AMM étant donc valable dans les 28

pays de l'Union Européenne, le médicament sera donc simultanément autorisé dans tous les États Membres, avec une surveillance centralisée de la tolérance du médicament. Par ailleurs, les informations sur le produit telles que Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et notice seront disponibles simultanément dans toutes les langues des différents pays concernés (35).

### 2.3.2.2. L'évaluation accélérée

L'évaluation accélérée au niveau européen permet la réduction du temps d'évaluation du dossier par le CHMP à **150 jours** hors « *clock-stop* » (période de réponses aux questions), lorsque le demandeur peut justifier de cette accélération. En effet, le médicament est éligible à cette procédure s'il présente un **intérêt de santé publique majeur**, particulièrement du point de vue de **l'innovation thérapeutique**.

Cette demande particulière doit d'effectuer en amont du dépôt officiel du dossier d'AMM, c'est-à-dire, au moins 2 à 3 mois avant celui-ci. Une préparation à l'accélération de l'évaluation du dossier est fortement recommandée sous forme de pré-rencontre avec l'EMA afin que le demandeur présente les données qu'il souhaite inclure dans le dossier (36). Via le schéma PRIME existant depuis 2016, l'EMA peut confirmer au laboratoire demandeur l'éligibilité du dossier pour être évalué de manière accélérée.

### 2.3.2.3. L'AMM conditionnelle

Toujours dans le cadre de maladies mortelles ou sérieusement invalidantes, une AMM conditionnelle peut être octroyée par l'EMA dans le cas où le CHMP considère les exigences suivantes réunies : la balance bénéfice-risque du médicament est positive, lorsque le demandeur est susceptible de fournir des données exhaustives et complémentaires, si le besoin médical n'était pas comblé jusqu'à présent. Celle-ci est valable pendant 1 an et peut être renouvelée tous les ans. Le laboratoire devra fournir *a posteriori* des données permettant de confirmer la balance bénéfice/risque positive, afin de transformer l'AMM conditionnelle en AMM standard (37).

De juillet 2006 à Juin 2016, seulement 30 médicaments ont reçu une AMM conditionnelle dont aucune n'a été révoquée ou suspendue. Seulement quelques aires thérapeutiques ont été concernées par ces autorisations telles que l'oncologie, les maladies infectieuses, la neurologie et l'ophtalmologie. Si dans la moitié des cas, les données de phase III figuraient parmi les principales données garantissant l'accès à ce type d'AMM, **57% des études pivotales utilisées pour cette AMM étaient en ouvert** (et jusqu'à 76% des études en oncologie) et **53% des études définissaient le**

**taux de réponse comme critère de jugement principal** (38). Or, le taux de réponse n'est pas considéré comme un critère primaire optimal d'évaluation en oncologie. En oncologie, les **études monobras permettant l'accès à l'AMM conditionnelle était de l'ordre de 52%**.

**Compte tenu de la part d'incertitude restante sur l'effet du produit dans le cas d'études dont le design n'est pas idéal** (monobras, en ouvert, critère de jugement principal moyennement pertinent...), **mais dans un souci de donner l'accès à un médicament présumé prometteur, ce type d'AMM est un bon compromis et conditionne la récolte de données supplémentaires pour confirmer la balance bénéfice/risque positive.**

Cet octroi d'autorisation conditionnelle peut être proposé par le CHMP, même si elle n'a pas été initialement demandée par le laboratoire, elle peut être cumulée avec l'évaluation accélérée, ce permet un accès reconnu comme étant toujours plus rapide pour les patients.

### **3. Des systèmes de prix et de remboursement différents mais mobilisés pour l'accès à l'innovation en Europe**

La comparaison des modèles étrangers, notamment en Europe est toujours utile à la réflexion, cependant, les organisations de système de santé et leur mode de régulation sont si différentes, qu'il est bien évidemment quasi-impossible d'envisager toute transposition d'un pays vers d'autres. Néanmoins, l'Europe a mis en place des dispositions depuis 1988 qui encouragent la collaboration entre pays afin d'éviter que les États membres ne fassent obstacle, par leurs décisions politiques, à l'accès pharmaceutique.

#### **3.1. Systèmes de santé des pays EU-5**

En Europe, nous nous intéresserons principalement aux systèmes de santé des 5 plus gros marchés, c'est à dire l'Allemagne, le Royaume-Uni, l'Italie, la France et l'Espagne. Pour chaque pays, il existe des mécanismes qui laissent place à l'innovation sur son marché.

### 3.1.1. Espagne

#### 3.1.1.1. Présentation du système (39) (40)

Le système national de santé espagnol (*Sistema Nacional de la Salud* ; SNS) est coordonné et supervisé par le Ministère de la Santé et du consommateur (*Ministerio de Sanidad y Consumo* ; MSC). La Constitution espagnole de 1978 a instauré la décentralisation du système de santé vers les 17 communautés autonomes. Chaque représentant des différentes régions font partie du conseil interterritorial du système de santé national (*Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud* ; CISNS) permettant de coordonner ces régions.

Le niveau d'implication des gouvernements national et régionaux dépend de la technologie évaluée et du niveau de couverture (niveau national ou régional). La fixation du prix maximum et le remboursement des médicaments demeurent de la responsabilité du gouvernement au niveau national. L'inclusion d'un produit pharmaceutique dans un panier de soin incombe, quant à elle, au conseil interterritorial. En revanche, la distribution des ressources, la gestion du budget et l'organisation des services de santé en fonction des besoins de la population ainsi que **l'addition de conditions d'inclusion d'un médicament dans un panier de soins** ou encore **la négociation de rabais supplémentaires** est de la responsabilité des communautés autonomes. Le budget des régions est financé par les impôts, prélevés au niveau national.

Une fois le médicament autorisé sur le marché au niveau national par l'*Agencia Espanola del Medicamento y Productos Sanitarios* (AEMPS) ou au niveau européen par l'EMA, la Direction Générale de Pharmacie et de Produits Sanitaires (*Direccion General de Farmacia y Productos Sanitarios* ; DGFPS) initie une procédure afin de déterminer le statut de remboursement du nouveau produit sur la liste de remboursement nationale ainsi que son prix. L'Agence d'Évaluation des Technologies Sanitaires (AETS) au niveau national, est rattachée à l'*Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII), institution publique autonome faisant partie du MSC. L'AETS travaille conjointement avec les Agences Unies d'Évaluation des Technologies Sanitaires (AUnETS) au niveau interrégional, sur l'évaluation du dossier pour l'inclusion du médicament dans le panier de soins. L'ISCIII rend des rapports sur ces évaluations au CISNS, ultime décisionnaire pour l'inclusion du médicament dans le panier de soins. Il existe également des agences d'évaluation des technologies de santé régionales pouvant décider de l'inclusion d'un médicament dans le panier de soins local sur des critères de coût-efficacité, et également renégocier le prix de celui-ci. Ces agences

peuvent s'opposer ou limiter l'usage de services ou médicaments onéreux au niveau local.

En Espagne, les médicaments hospitaliers sont remboursés à 100%, les médicaments pour les maladies chroniques (par exemple le diabète, l'asthme et l'épilepsie) à 90% et la majorité des produits délivrés uniquement sur prescription à 60%. Plusieurs critères permettent d'attribuer le statut de remboursement :

- La sévérité de la maladie,
- La valeur thérapeutique et l'efficacité du produit,
- Le prix du produit,
- L'impact budgétaire pour le SNS par rapport aux alternatives.

Le demandeur est simultanément invité à fournir les informations nécessaires pour permettre à la *Comision Interministerial de Precios de los Medicamentos* (CIPM), gérée par le MSC de statuer sur le prix.

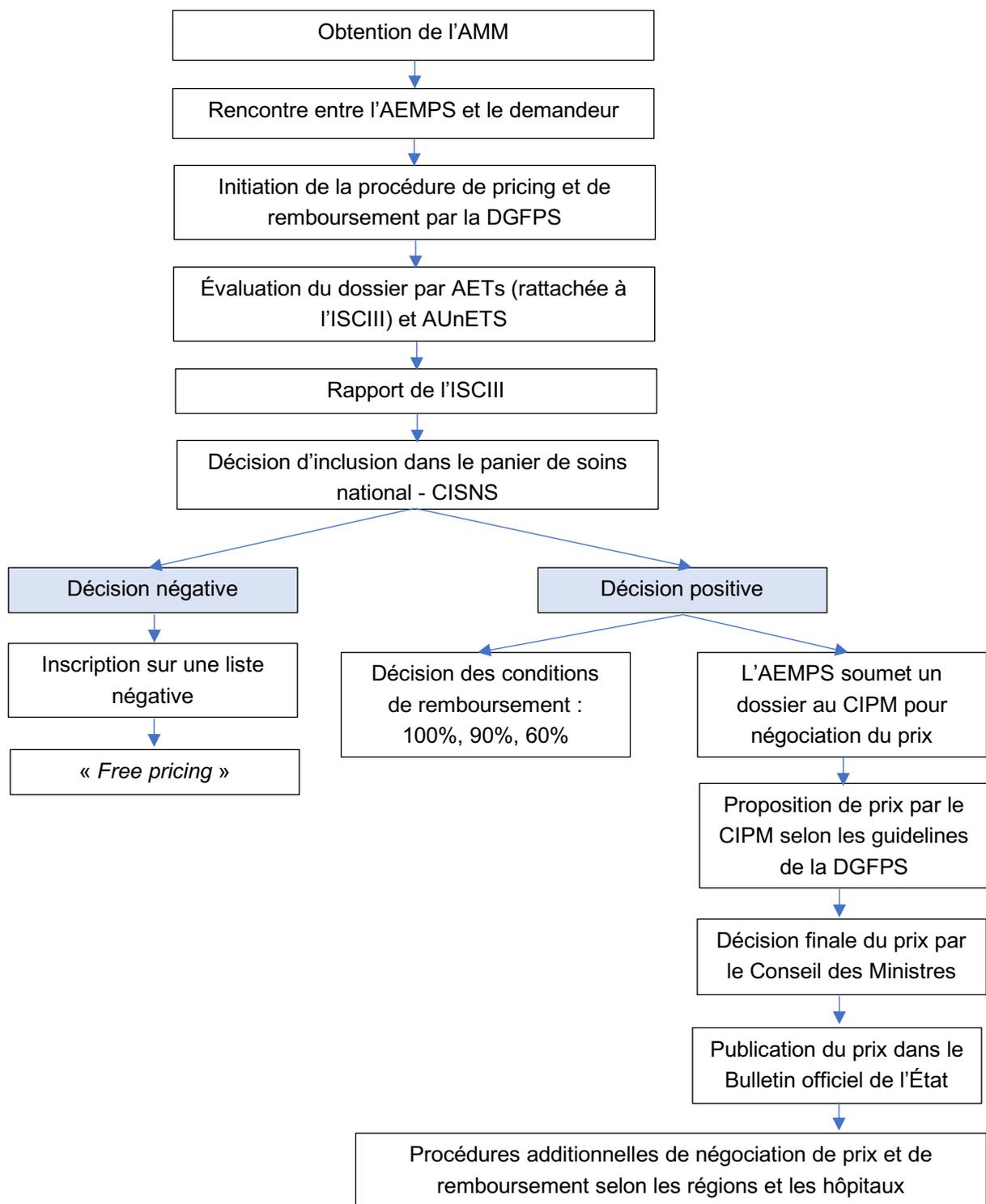


Figure 4 : Processus de pricing et remboursement en Espagne

Il est à noter que **le caractère innovant du médicament** (amélioration thérapeutique importante et amélioration par un nouveau mode d'administration, par exemple) **est pris en compte dans la fixation de prix**. Lorsque que le comparateur de celui-ci est absent du marché espagnol, le prix le plus bas de ce médicament au sein de l'Union

Européenne sert de référence. Le prix appliqué en Espagne sera même plus bas que le prix le plus faible dans la zone euro si le ratio coût-efficacité n'est pas favorable et si l'impact sur le budget est important. En cas de démonstration de la valeur thérapeutique additionnelle, le médicament pourra recevoir un prix plus important que son concurrent sur le marché espagnol. Il existe divers outils de négociation de prix : *risk-sharing* aussi bien au niveau national que régional, remises, *capping*, dualité de prix (prix « net » confidentiel inférieur au prix « liste » visible pour le grand public).

Quatrième sur le marché pharmaceutique européen avec 22,7 milliards de dollars, l'Espagne applique des prix figurant parmi les plus bas en Europe, conférant ainsi un accès aux médicaments innovants aux patients espagnols.

### 3.1.1.2. Laisser place à l'innovation : détermination de l'obsolescence d'une technologie (41)

La détermination de l'obsolescence d'une technologie de santé en vue de son déremboursement **pour laisser place à de nouvelles technologies** (dont médicamenteuses) **plus récentes, innovantes et prometteuses**, est un mécanisme que l'Espagne a souhaité adopter en vue de mettre à jour le panier de soins.

En effet, la loi sur la Consistance et la Qualité du système de santé espagnol (16/2003) envisage l'exclusion d'une technique, procédure, technologie du panier de soins par manque d'efficacité, d'efficience, de balance bénéfice-risque non favorable, par perte d'intérêt de cette technologie.

En s'inspirant des initiatives internationales (NICE au Royaume-Uni, Australie, Canada...), l'agence Galicienne d'évaluation des technologies médicales et des médicaments, Avalia-t, a cherché à développer un outil sur l'évaluation des technologies obsolètes.

La technologie obsolète a ainsi été définie comme étant une technologie utilisée pour une ou plusieurs indications, dont les bénéfices cliniques, de sécurité et de coût-efficacité ont été significativement remplacés par d'autres alternatives disponibles. De plus, le processus proposé contient 3 étapes :

- Identification de la technologie potentiellement obsolète,
- Confirmation de la technologie obsolète,
- Évaluation de la technologie obsolète.

L'évaluation est basée sur les critères de l'outil « PriTec Tool » suivants auxquels est attribuée une note de 1 à 9 :

- Population/consommateur final : fréquence de la maladie, fardeau de la maladie, fréquence d'utilisation de la technologie, préférence des patients,

- Bénéfice/risque : efficacité/validité (dans la littérature scientifique), effets indésirables, risques,
- Coûts : efficience (par les études d'évaluation des coûts), coûts d'entretien, autres implications (sphère éthique, culturelle et/ou légale).

Ce mécanisme permet donc de fournir des données sur le possible retrait d'un médicament (ou dispositif médical ou procédure) d'une pratique clinique pour cause d'effets indésirables trop importants ou d'efficacité non suffisante par rapport aux nouvelles thérapies. Ceci aura un bénéfice direct sur le système de santé, sur la prise en charge thérapeutique du patient et réduira le temps dédié à une telle technologie obsolète. Enfin, cela aura l'avantage d'optimiser les ressources et l'allocation de l'investissement en santé.

### 3.1.2. Italie

#### 3.1.2.1. Présentation du système (42) (43)

Le système de santé italien (*Servizio Sanitario Nazionale* ; SSN), sous la responsabilité du Ministère de la santé, est décentralisé en 3 niveaux :

- Niveau national : le ministère de la santé formule tous les 3 ans un plan de santé (*Piano Sanitario Nazionale* ; PSN),
- Niveau régional : 21 régions implémentent le PSN avec leurs propres ressources, celles-ci pouvant être ajustées aux besoins des régions,
- Niveau local : des unités locales de santé (*Azienda Sanitaria Locale* ; ASL) fournissent des services de santé.

Le SSN est financé par des fonds publics (impôts sur les sociétés et TVA) et privés. Ces fonds sont ensuite distribués aux régions qui ont la possibilité de générer des revenus additionnels à leur niveau.

Lorsque l'AMM est octroyée au niveau européen ou au niveau national par l'Agence du Médicament italienne (*Agenzia Italiana del Farmaco* ; AIFA), le laboratoire dépose un dossier de demande **d'inscription sur le formulaire pharmaceutique national** (*Prontuario Farmaceutico Nazionale* ; PFN). Le médicament est alors assigné à une classe par le Comité Scientifique Technique (CST) de l'AIFA :

- Classe A : produits indispensables, produits pour les maladies chroniques, remboursés à 100% par le SSN,
- Classe H : produits uniquement délivrés à l'hôpital et pris en charge à 100%,
- Classe C : autres produits qui ne présentent pas les caractéristiques des produits de classe A et non remboursés.

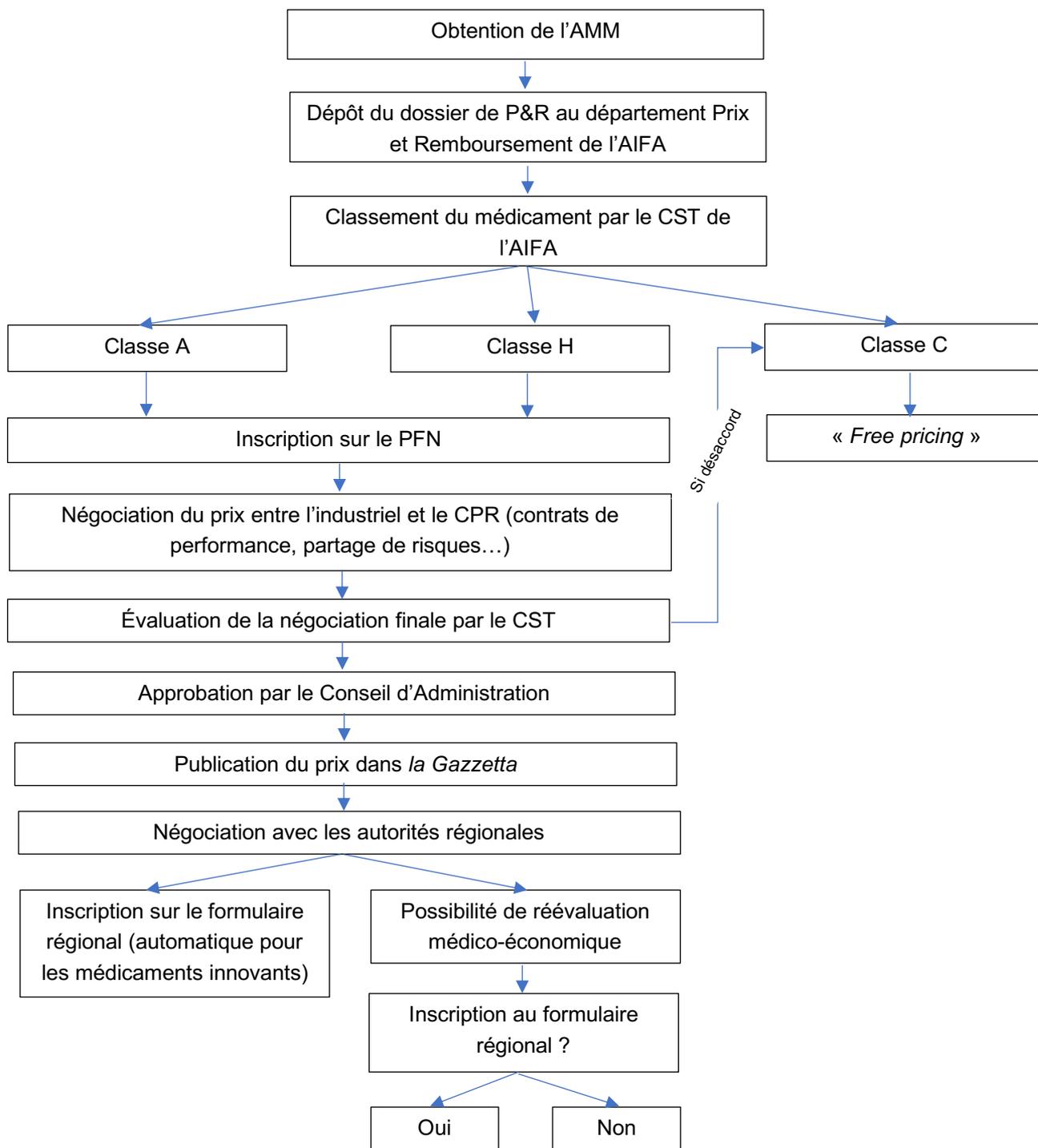


Figure 5 : Système de prix et de remboursement de l'Italie

Le prix du médicament est enfin négocié entre le laboratoire et le Comité de Prix et Remboursement (« *Comitato Prezzi e Rimborso* » ; CPR), tandis que les produits de la catégorie C, non remboursés par le SSN, sont libres. Il est à noter que les régions négocient localement le prix des médicaments en fonction du degré d'innovation de

celui-ci (évalué par l'AIFA). Pour la classe A, le reste à charge peut être différent selon les régions, ce qui peut générer des disparités entre régions.

Au même titre que pour la demande d'un prix « *premium* », le laboratoire a la possibilité de déposer **un dossier spécifique pour un produit innovant** (en parallèle du processus de remboursement et de pricing), dont le statut sera étudié selon l'algorithme de l'AIFA. La première étape consiste en la détermination du degré de la **gravité de la maladie** :

- I : Traitements pour les maladies graves – maladies causant la mort, nécessitant une hospitalisation, mettant en danger ou causant une invalidité permanente (exemples : cancers, maladie de Parkinson, SIDA),
- II : Traitements réduisant ou éliminant le risque de maladie grave (exemples : hypertension, obésité et ostéoporose),
- III : Traitements pour les maladies non-graves (exemple : rhinite allergique).

Par la suite, pour chacune de ces catégories, le degré d'innovation sera investigué en en tenant compte de la **disponibilité des traitements existants** et de **l'étendue du bénéfice** :

- A : Médicaments indiqués pour les maladies sans thérapie actuellement adéquate (médicaments orphelins...), ou destinés à des patients ayant des contre-indications vis-à-vis des thérapies existantes,
- B : Médicaments indiqués pour le traitement de patients résistants ou non-répondeurs à une première ligne de traitement (anti-VIH...),
- C : Médicaments indiqués pour le traitement de maladies pour lesquelles des alternatives thérapeutiques reconnues existent,
  - C1 : meilleure tolérance et efficacité ou meilleur profil pharmacocinétique,
  - C2 : Innovation pharmacologique telle qu'un nouveau mode d'action, sans aucune amélioration par rapport à une thérapie existante,
  - C3 : innovation technologique (nouvelle modalité d'administration, nouvelle présentation...) sans avantage thérapeutique par rapport à une thérapie existante.

Enfin, l'AIFA évalue les **critères de jugement cliniques principaux ou de substitution** du médicament et attribue une ultime classification au produit :

- A. : bénéfice majeur sur les critères de jugement cliniques (réduction de la mortalité ou de la morbidité),

- B. : bénéfice partiel sur la maladie ou faible preuve de bénéfice majeur (non concluant),
- C. : bénéfice mineur ou temporaire sur certains aspects de la maladie (par exemple, soulagement symptomatique partiel d'une maladie grave).

Tous les scores de ces différentes échelles sont pris en considération afin de déterminer **si le produit constitue une innovation thérapeutique importante (A+A, B+A), modérée (A+C, B+B) ou faible (B+C)**. Ainsi, la note A+A définit une thérapie innovante. Les médicaments innovants seront automatiquement inscrits sur les formulaires régionaux.

En Italie, il existe une multitude de mécanismes pour financer l'innovation. Au même titre qu'en France, on retrouve la mise en place d'une **enveloppe dédiée** aux dépenses des nouvelles thérapies dans l'**Hépatite C**. De plus, l'Italie permet un **remboursement provisoire** en cas d'innovation présumée, le laboratoire s'engageant à fournir des données dans un délai inférieur à 3 ans mais aussi une **décision de prix et de remboursement accélérée** (100 jours au lieu de 180 jours).

### 3.1.2.2. Laisser place à l'innovation : contrats financiers et de performance (5) (43)

Outre les outils de financement de l'innovation en place cités ci-dessus, **l'Italie est pionnière en matière de mécanismes de prise en charge conditionnelle** (contrats financiers et contrats de performance entre le payeur et le laboratoire). C'est pourquoi, nous détaillerons ces différents contrats dans cette partie (Figure 6), bien que ceux-ci ne soient pas exclusifs à l'Italie.

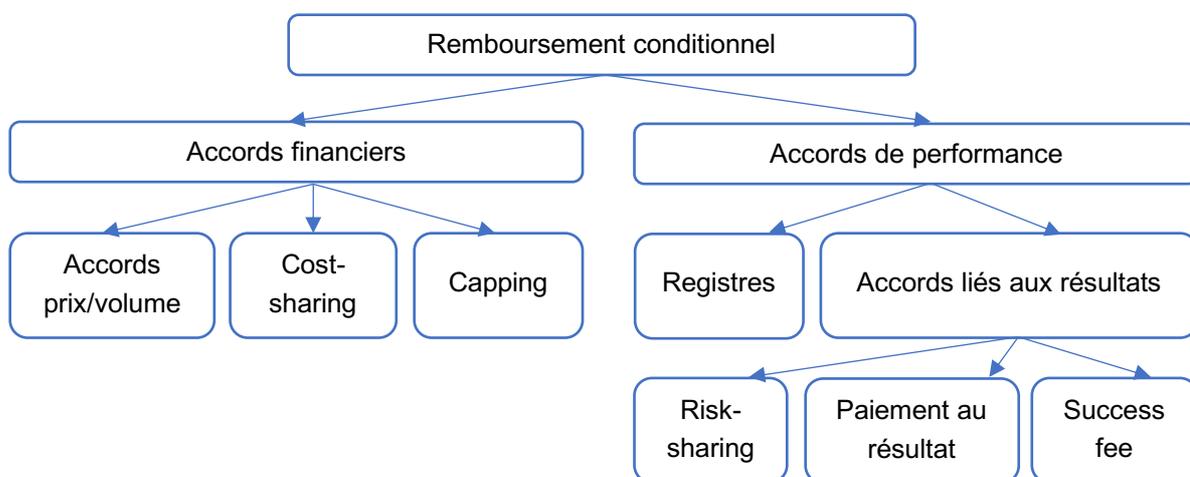


Figure 6 : Synthèse des contrats en vue du remboursement conditionnel en Italie

Parmi les contrats financiers, les **accords prix/volume** consistent à réguler conjointement les prix et les volumes. Ainsi, le laboratoire et le payeur se mettent d'accord sur un volume de ventes au-delà duquel le laboratoire s'engage à baisser le prix ou à reverser des remises.

Le **cost-sharing** est un outil de négociation d'un rabais tarifaire sur le prix pour tous les patients au début de leur traitement. L'efficacité du traitement est ensuite évaluée par la réponse au traitement du patient ; si celui-ci répond, le traitement est poursuivi et le prix appliqué est alors complet et adopté ; si celui-ci ne répond pas, le traitement est arrêté. Ce type d'accord est privilégié lorsque la durée de traitement d'un médicament est variable, ou lorsque les résultats de celui-ci sont attendus à long terme.

Le **capping** également appelé *budget cap* ou plafond budgétaire est un mécanisme optionnel souvent utilisé afin d'éviter une réduction de prix facial (puisque l'Italie peut être choisie comme pays de référencement de prix en Europe). Il existe un plafond au niveau national des dépenses de santé en ambulatoire (maximum de 14% des dépenses totales de santé nationales) et également à l'hôpital (2,4% des dépenses de santé totales). Chaque région est chargée de garantir le respect de ces seuils et de financer les dépenses excédentaires. Depuis 2007, chaque laboratoire se voit attribuer un budget que le SSN est en mesure de payer par entreprise. En cas de dépassement budgétaire au niveau national, les entreprises doivent rembourser les régions de manière proportionnelle à l'excédent. En revanche, les médicaments orphelins et médicaments innovants sont exemptés de remboursement, celui-ci étant effectué par les autres laboratoires.

Parmi les accords de performance, il existe les accords de **risk-sharing** (accords de partage de risques) pour lesquels le traitement est proposé à l'ensemble des patients éligibles, puis l'efficacité clinique est évaluée (patients répondeurs ou non). Dans le cas où le patient ne répond pas au traitement après plusieurs cycles, un *discount* (rabais fixe) de 50% est appliqué sur les traitements engagés. Le risque est ici partagé à part égales entre l'industriel et le payeur.

Le **paiement au résultat** est un deuxième contrat utilisé dans les accords liés à la performance, nous sommes ici dans le cadre du « satisfait ou remboursé » puisque l'industriel est tenu de rembourser la totalité du traitement si le patient ne répond pas. Le risque pour l'industriel est donc plus important que dans les accords de *risk-sharing*.

Le troisième contrat de performance est le **success fee**, ici le médicament est fourni et financé en premier lieu par le laboratoire et est négocié un échancier avec la SSN sur la récolte de données d'efficacité. Le produit sera remboursé par le SSN si le produit démontre un réel bénéfice pour le patient.

La mise en place d'un registre est un **prérequis pour la négociation et l'instauration de contrats de performance**. Dans ce cadre, les registres, mis en place depuis 2005 en Italie, permettent :

- L'enregistrement des patients par les cliniciens pour ainsi valider leur éligibilité et leur suivi clinique ;
- La dispensation des médicaments par les pharmacies hospitalières ;
- La collecte de données en vie réelle afin de suivre l'efficacité des médicaments et d'assurer la pharmacovigilance ;
- La négociation des accords entre les industriels et l'AIFA.

Ces registres ont été développés dans différentes aires thérapeutiques, le plus connu reste le registre sur les traitements anticancéreux qui couvre ainsi 100 000 patients atteints de cancer.

Si les registres sont garants du suivi des contrats de remboursements conditionnels, ils permettent également le **contrôle des bonnes pratiques médicales** et le **respect des recommandations par les professionnels de santé**. En effet, l'AIFA peut ainsi juger de la cohérence entre les prescriptions, les dispensations, et l'état de santé du patient. Dans le cas d'un écart de pratique, un refus de remboursement peut être décidé, le médicament étant alors à la charge de l'établissement de santé.

De fait, la bonne tenue des registres par les centres de santé est fortement recommandée et encouragée puisqu'elle permet la demande de remboursement auprès de l'AIFA ou auprès des industriels pour un patient qui serait non répondeur. Il est évident que le bon fonctionnement des registres nécessite un travail ardu aussi bien au niveau administratif, que pour la détermination du statut répondeur ou non répondeur du patient ou la gestion des imprévus comme un arrêt de traitement non prévu dans l'accord.

En 2015, 200 millions d'euros ont été reversés au SNS par les laboratoires pour des médicaments anticancéreux jugés non probants en vie réelle, ce qui représente environ 1% des dépenses totales de médicaments. Cependant, de nombreux conflits entre l'AIFA et les laboratoires avec recours à des procédures judiciaires (dans le cas de remise en cause des résultats présentés, par exemple) n'ont pas permis de

recupérer certains remboursements escomptés (soit 30% des remboursements en 2012) (44).

### 3.1.3. Royaume-Uni

#### 3.1.3.1. Présentation du système (45)

Le Royaume-Uni est constitué de l'Angleterre, l'Ecosse, le pays de Galles et l'Irlande du Nord, ainsi que de 14 territoires d'Outre-Mer. Le *National Health System* (NHS) est partout présent au Royaume-Uni, bien que chaque pays de celui-ci ait son propre système de santé. Le NHS est principalement financé par l'impôt et ses budgets sont approuvés par le Parlement.

En 2013, le système de santé a été réformé : le *Health and Social Care Act* (loi sur la santé et les services sociaux) a mis en place la décentralisation du système vers un service plus local. Dans cette réforme ont été créés 211 *Clinical Commissioning Group* (CCG), supervisés par le NHS, qui allouent les budgets décidés par le NHS aux établissements de santé publics et privés par des contrats annuels. Le NHS a en revanche conservé la responsabilité des soins primaires et de l'amélioration de la qualité des soins.

L'évaluation d'un produit en vue de son remboursement n'est pas systématique au Royaume-Uni. En effet, le NICE sélectionne certains produits en fonction de leurs enjeux économiques ou de santé publique. Le dossier est évalué par l'*Evidence Review Group* (ERG) du NICE. L'évaluation peut porter sur un seul produit ou bien sur plusieurs produits d'une même aire thérapeutique ou encore sur plusieurs indications pour un même produit.

L'étude du rapport coût/efficacité a une place importante au Royaume-Uni : l'*Incremental cost-effectiveness ratio* (ICER) mesuré en coût par *Quality-Adjusted Life Year* (année de vie pondérée par la qualité ; QALY) est conditionné par la sévérité de la pathologie, le coût de la pathologie ainsi que le besoin médical. **Un produit ayant un ICER inférieur à £20 000/QALY est considéré comme coût-efficace par le NICE** et se verra généralement attribuer une recommandation positive au remboursement (sauf en cas de faiblesse méthodologique par exemple). Cependant, les technologies ayant un ICER au-delà de £20 000/QALY peuvent toujours être recommandées par le NICE à condition que les laboratoires aient une argumentation convaincante pour sa prise en charge et plus particulièrement pour les médicaments ayant un ICER supérieur à £30 000/QALY (46).

Lorsque le NICE recommande le médicament, le NHS est obligé de le financer. Dans le cas où le produit n'est pas recommandé, le traitement peut être fourni aux CCG qui assurent le financement par leurs propres fonds. Enfin, le médicament peut être temporairement refusé. Ces recommandations ont un poids obligatoire en Angleterre et au Pays de Galle alors qu'en Ecosse, la décision du *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (autre organisation d'évaluation pour le remboursement des médicaments par le NHS) prévaut sur celle du NICE. En Irlande du Nord, en revanche, la décision du NICE doit obtenir une autorisation avant implémentation. En l'absence d'évaluation du NICE, il revient aux CCG de décider de la prise en charge de la technologie médicale.

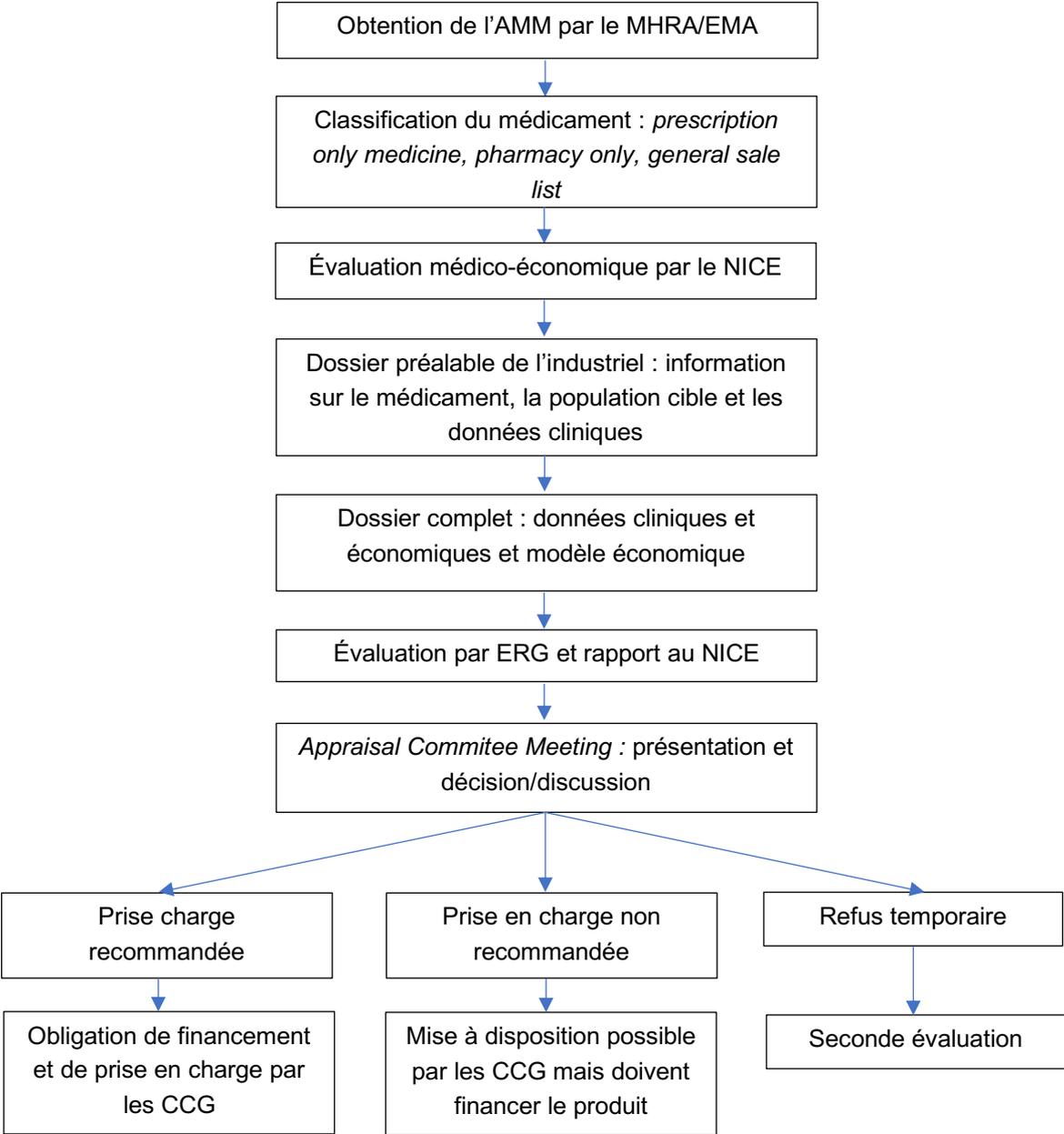


Figure 7 : Système de remboursement du Royaume-Uni

Au niveau *pricing*, la décision se prend entre le NICE, au niveau national et les CCG ou les hôpitaux pour un médicament non évalué par le NICE. Le prix des médicaments brevetés est librement fixé par l'industriel (« *free pricing* ») pour être ensuite indirectement contrôlé par le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS). Ce dernier est un **accord de contrôle volontaire** (non obligatoire) **de la déclaration de prix** faite au NICE par l'industriel ayant obtenu une AMM, opérationnel entre janvier 2014 et décembre 2018. En d'autres termes, le PPRS régule le profit que les industriels peuvent engendrer par les ventes au lieu de réguler les prix directement. La détermination du prix libre par le fabricant permet donc **d'éviter les retards d'accès des traitements pour les patients**, à la différence des pays où le prix doit être négocié avant d'arriver sur le marché. En revanche, si le prix est trop élevé, l'industriel risque de dépasser son plafond de profit. Il est à noter que le NICE évalue le ratio coût-efficacité de nombreux nouveaux produits, avec comme conséquence une restriction supplémentaire sur le *pricing* : un médicament jugé non coût-efficace ne sera pas recommandé pour une prise en charge par le NHS (47).

La mise en place d'un *Value based pricing* est en cours : il s'agit d'élargir le jugement du NICE avec des critères supplémentaires tels que le bénéfice social, les valeurs attendues. Ceci constitue une première approche afin de remplacer le système d'évaluation du remboursement basé sur le seuil du rapport coût-efficacité par un système d'appréciation du prix global.

Depuis 2009, deux mécanismes de *risk sharing* ont été mis en place au Royaume-Uni, il s'agit du *Patient Access Schemes* (PAS) et du *flexible pricing*. Le PAS est généralement proposé par le laboratoire lorsqu'il existe un risque d'évaluation négative par le NICE. La stratégie est alors de proposer une réduction du coût du médicament par des PAS financiers : discounts, rabais, accords prix/volume ou des PAS liés aux résultats : accords sur les résultats cliniques ou l'adhérence du patient. Par ailleurs, le *flexible price* est un accord entre le NICE et le laboratoire, ce dernier devant entreprendre la collecte de données supplémentaires dans le but d'analyser des résultats en vie réelle, le prix est susceptible de varier en fonction de ces résultats.

### 3.1.3.2. Laisser place à l'innovation : le Cancer Drugs Fund

A la suite des critiques faites au NICE par rapport à la non recommandation de prise en charge de médicaments pourtant innovants, notamment en oncologie et dans l'attente de l'instauration du *Value based pricing*, le *Cancer Drugs Fund* (CDF) a été mis en place en 2011. Le CDF a été réformé par la suite, en 2016 puis a été intégré dans le processus NICE.

Le nouveau CDF prévoit une évaluation systématique de tous les nouveaux anticancéreux par le NICE. Une première évaluation transitoire est menée après l'obtention de l'AMM et dans l'attente de la recommandation finale du NICE. Celle-ci permettra éventuellement le financement temporaire des anticancéreux en cas de recommandation à priori positive.

Trois types de recommandations finales peuvent être émis :

- Recommandation pour utilisation standard : médicament coût efficace (£20 000 à £30 000/QALY), financé par le CCG ;
- Non recommandation pour utilisation standard : médicament n'ayant pas démontré d'efficacité clinique et économique ;
- Recommandation de prise en charge par le CDF : prise en charge jusqu'à 2 ans. Chaque médicament dans le CDF sera réévalué sur base de collecte de données en vie réelle financée par l'industriel pour décider si la prise en charge s'effectuera à terme par le CCG, ou de l'absence de prise en charge. Les patients déjà couverts et dont le traitement est finalement retiré de la liste de la prise en charge du CDF, continueront à l'être.

La nouvelle réforme du CDF inclut un meilleur contrôle budgétaire avec un budget maximum de 340 millions de livres et des contrôles financiers importants (utilisation de provisions en cas de dépassement du budget et mesures exceptionnelles de rabais).

### 3.1.4. Allemagne

#### 3.1.4.1. Présentation du système (48)

Le système d'assurance statutaire de l'Allemagne, le *Gesetzliche Krankenversicherung* (GKV) comprend 131 caisses d'assurance publiques (*KrankenKassen* ; KK) réparties dans 17 associations régionales et dans lesquelles 86% des allemands sont assurés. Ce système est financé par les charges sociales. Le GKV-Spitzenverband (GKV-SV) désigne l'association fédérale des caisses de remboursement publiques. Celle-ci représente les intérêts de l'Assurance Maladie au niveau national et participe à la négociation de prix avec le fabricant.

Depuis 2011, le système de régulation du prix des médicaments a fortement évolué en Allemagne. Avant cette période, le prix des médicaments était librement fixé. La loi AMNOG a permis **l'instauration d'un contrôle des prix des médicaments** et de leur prise en charge, mais également d'un **accès sur le marché facilité à l'innovation**. Cette loi a introduit l'évaluation précoce des bénéfices cliniques « *Early Benefit*

*Assessment* » (EBA), ce qui impacte sur le prix des médicaments. Dans ce cadre, l'industriel a la possibilité de demander une rencontre précoce avec le comité fédéral conjoint *Gemeinsame Bundesausschuss* (GBA) lors de la phase de développement du médicament pour un soutien méthodologique sur l'étude à mener. Il ne s'agit pas ici d'une pré-évaluation. Le GBA livre les recommandations sur la prise en charge par l'assurance maladie et pour la pratique clinique. Il est représenté par des payeurs, offreurs de soins et représentants de patients.

Une fois le médicament autorisé sur le marché européen, l'institut fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux (BfArM) enregistre l'autorisation au niveau national. L'industriel dépose ensuite un dossier scientifique au GBA en vue d'un EBA. L'Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* ; IQWiG) est alors en charge de l'évaluation du dossier et a un rôle de conseil du GBA. L'IQWiG est un organisme scientifique indépendant qui est composé du ministère fédéral de la Santé, des représentants des caisses d'assurance maladie (KK), des représentants des hôpitaux, des médecins et à titre consultatif un représentant du GBA et des représentants de patients. Le GBA demande ensuite des informations supplémentaires à l'industriel. Enfin, le GBA prend une décision finale et formelle sur les bénéfices additionnels du traitement. Celui-ci est alors classé du niveau 1 (bénéfices importants) au niveau 6 (bénéfices inférieurs) par rapport à un comparateur.

Bénéfice thérapeutique additionnel	Catégories	Décision du GBA
1	Majeur	Avec bénéfice additionnel
2	Important	
3	Mineur	
4	Non quantifiable	
5	Sans bénéfice additionnel	Sans bénéfice additionnel
6	Inférieur au comparateur	

Tableau 6 : Niveaux de décision du GBA

Le prix du médicament peut être fixé de 2 façons, en fonction de la décision du GBA :

- Des **négociations sur le taux de remboursement** sont entreprises entre le GKV et l'industriel en cas de bénéfice additionnel prouvé au cours desquelles un prix libre est fixé par le laboratoire. Depuis 2016, le temps pendant lequel le prix est libre d'un médicament est passé de 1 an à 3 mois. Un montant maximum de remboursement est alors négocié sur base des prix dans l'Union Européenne, de la valeur ajoutée et de la population cible.
- Le médicament fait partie d'une **procédure de prix de référence** dans le cas d'absence de valeur ajoutée. Le taux de remboursement du traitement sera fixé

en fonction du prix de référence d'un groupe de traitements similaires. Le processus de prix et remboursement est de 12 mois.

Tous les acteurs de la négociation peuvent faire appel de la décision et exiger une analyse médico-économique au GBA.

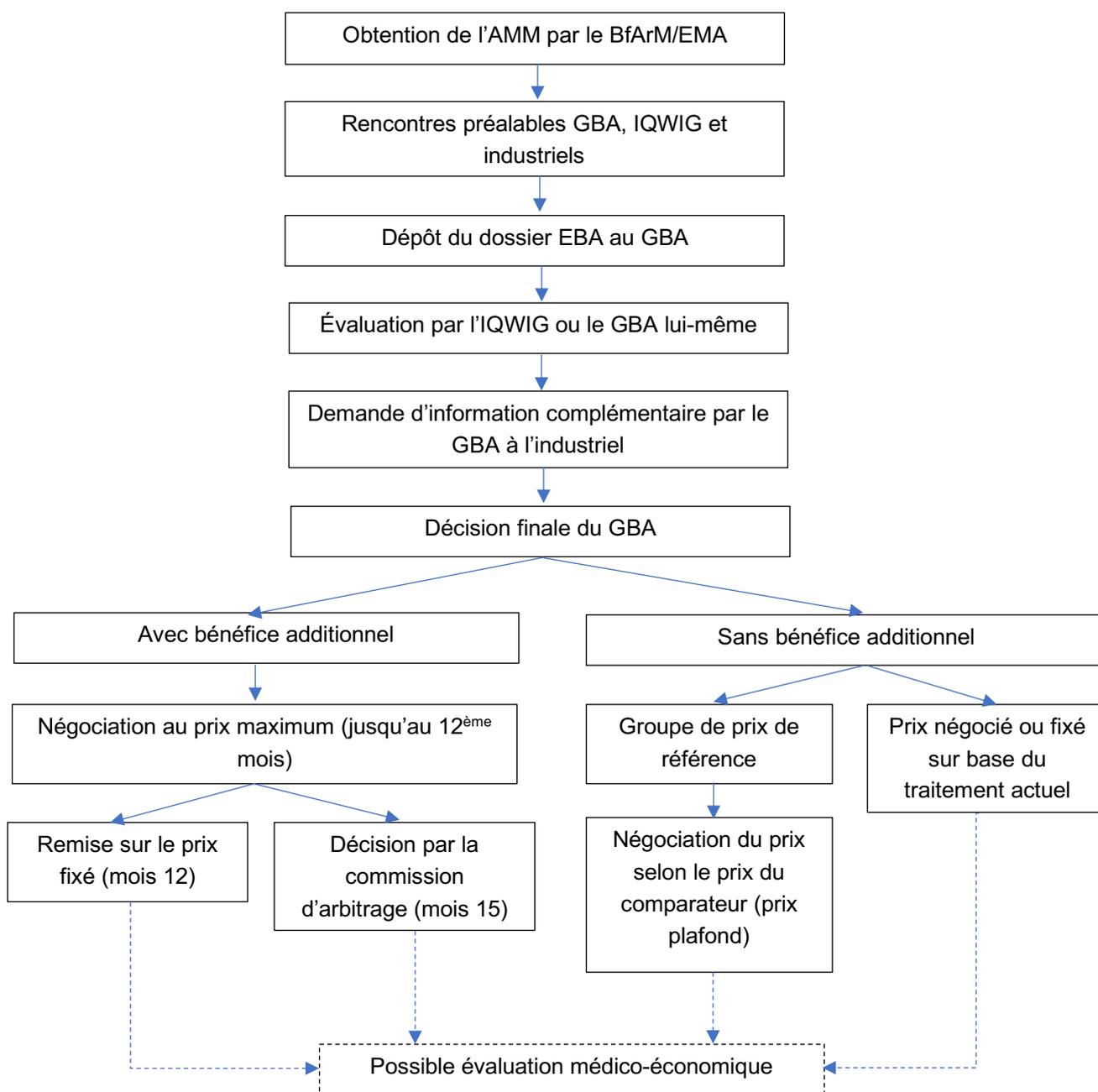


Figure 8 : Processus de prix et de remboursement de l'EBA en Allemagne

### 3.1.4.2. Laisser place à l'innovation : financement des médicaments innovants

En Allemagne, les produits peuvent être utilisés à l'hôpital dès leur AMM, ceux-ci étant pris en charge dans un forfait. Pour les médicaments plus onéreux, le mécanisme de remboursement NUB (*Neue Untersuchungs – und behandlungsmethoden*) est mobilisé. Ainsi, le NUB est un **mécanisme de remboursement temporaire**, à court terme, pour les médicaments innovants dans l'attente de l'inscription de ceux-ci au sein du Groupe de Prix de Référence (GPR) ou du *Zusatzentgelte* (ZE), budget supplémentaire pour les médicaments administrés au sein de plusieurs GPR.

Ce sont les hôpitaux qui sont tenus de faire la demande de remboursement provisoire auprès de l'Institut de régulation du système de rémunération hospitalier (InEK) pour un médicament jugé innovant, autorisé depuis moins de 5 ans en Allemagne, dont l'impact est non négligeable pour une prise en charge classique par l'hôpital. La réponse de l'InEK est constituée par une valeur entre 1 et 4.

Valeur 1	Le médicament remplit les critères	Négociation entre l'hôpital et l'association régionale de KK
Valeur 2	Le médicament ne remplit pas les critères	Rejet de la demande
Valeur 3	L'InEK ne peut pas répondre dans les délais	Négociation locale du taux de remboursement avec le GKV
Valeur 4	Le dossier manque de clarté	Négociation locale du taux de remboursement avec le GKV

Tableau 7 : Réponse de l'InEK pour la demande de NUB

Cette demande s'effectue rapidement et est indépendante de la procédure AMNOG. Cependant, le NUB est limité à 1 an mais renouvelable jusqu'à 3 fois.

L'InEK peut transformer le NUB en ZE, équivalent de la liste en sus. Un médicament n'a pas besoin d'avoir été financé via le NUB pour être financé par le ZE. Le ZE est un autre mode de financement des médicaments onéreux, s'ajoutant au GPR (les coûts non pris en charge par le système seront pris en charge par le ZE), mais à plus long terme que le NUB, et les prix y sont régulièrement renégociés. L'idée étant, à terme, d'inclure le médicament dans le GPR.

### 3.1.5. France

#### 3.1.5.1. Présentation du système

Après obtention de l'AMM, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) examine le dossier de demande d'inscription sur la liste des

produits remboursables et émet un avis de transparence. Cet avis mentionne clairement l'attribution du médicament à un niveau de SMR et d'ASMR. Le niveau de SMR reflète la gravité de la pathologie et les données propres d'efficacité et de sécurité du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt pour la santé publique.

Ainsi, le niveau de SMR majeur ou important, modéré et faible permettent une prise en charge à des taux différents, et un niveau de SMR insuffisant ne permettra pas l'accès au remboursement. Le SMR peut, par exemple, évoluer dans le temps en fonction de l'arrivée d'alternatives thérapeutiques ou bien de nouvelles données disponibles.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique par rapport aux autres médicaments. Ainsi, une ASMR I est majeure, une ASMR II est importante, une ASMR III est modérée, une ASMR IV est mineure et une ASMR V est inexistante et n'apporte pas de progrès thérapeutique. Le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix du médicament remboursable (49).

L'avis de transparence est ensuite transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance-Maladie (UNCAM) afin de déterminer le taux de remboursement à appliquer au médicament, sur base du SMR. En conséquence, un SMR important, modéré, faible assurent un remboursement de 65%, 35%, 15%, respectivement. Le SMR insuffisant implique une décision de non remboursement (50) (51).

En France, le dépôt d'un dossier médico-économique est obligatoire auprès de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) pour les médicaments remplissant les deux conditions suivantes :

- ASMR I à III sollicitée par le laboratoire ;
- L'impact budgétaire est susceptible d'être significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, c'est-à-dire que le chiffre d'affaires toutes taxes comprises du produit est supérieur ou égal à 20 millions d'euros annuels en deuxième année de commercialisation (52).

Dans certains cas, une analyse d'impact budgétaire vient compléter le dossier médico-économique (chiffre d'affaires prévisionnel supérieur ou égal à 50 millions d'euros). La CEEESP rend alors un avis d'efficience, l'enjeu étant de guider les choix de financement par la collectivité et d'aider à définir le « juste prix » d'un traitement innovant. La réponse de la Commission prend la forme d'un ratio : le coût supplémentaire en euros par année de vie gagnée en bonne santé (euros/QALY). Ces

éléments sont donc fournis au CEPS et au ministre de la santé pour la fixation du prix (51).

Le prix fabricant hors taxes (PFHT) des médicaments remboursables inscrits sur la liste sécurité sociale, le prix de cession des médicaments rétrocédables et le tarif de responsabilité (TR) des médicaments pris en charge en sus de la tarification à l'activité (T2A) sont conclus entre le laboratoire et le CEPS par convention. Le TR constitue la base de remboursement du médicament. A défaut d'avoir trouvé un accord, le prix est arrêté par décision du comité. Les médicaments hospitaliers ont un prix libre (hors rétrocession et liste en sus) et les achats de ceux-ci par les établissements publics sont régis par le Code des marchés publics (53).

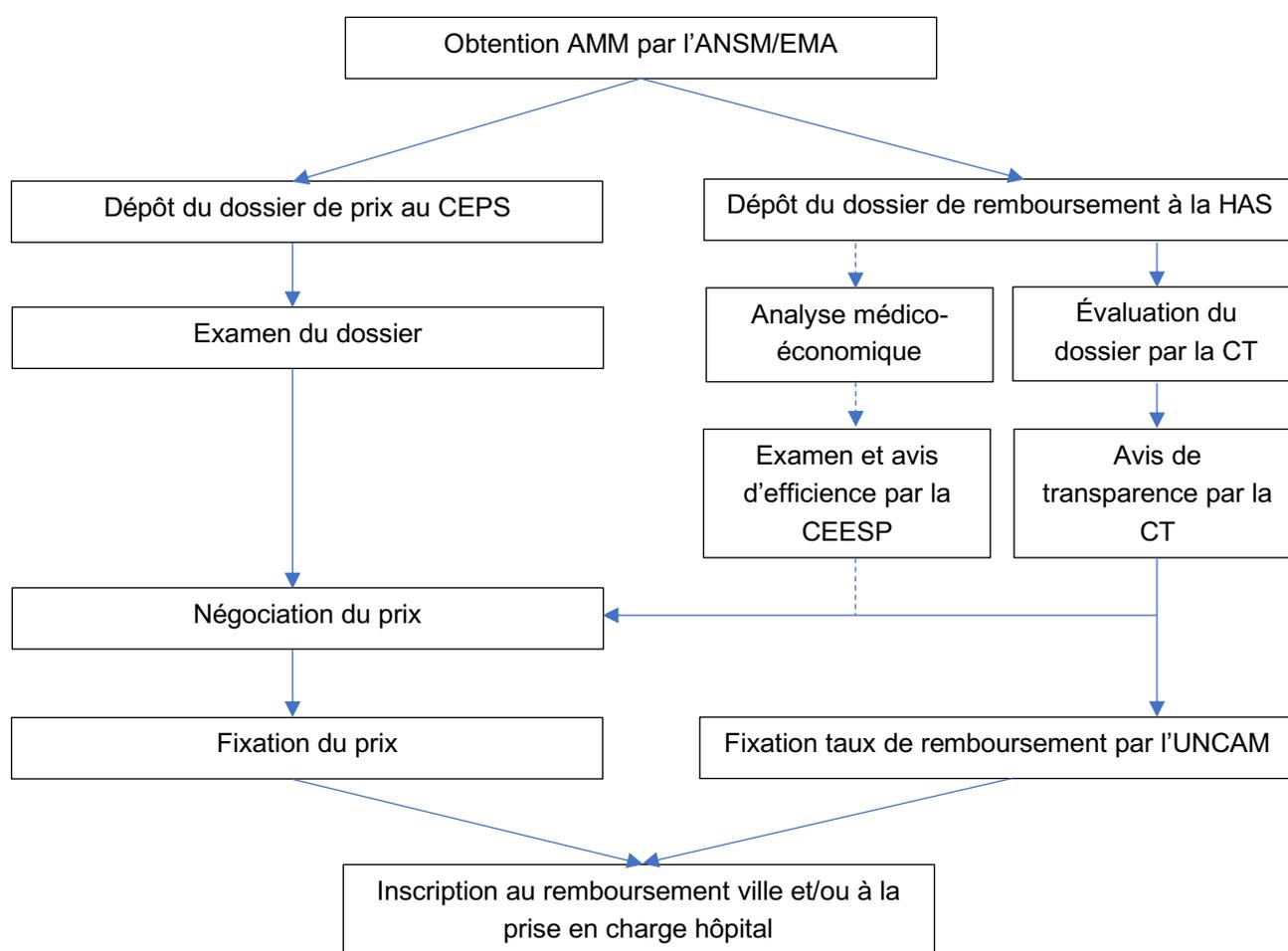


Figure 9 : Processus de prix et de remboursement en France

L'inscription sur les différentes listes des produits remboursables est ensuite publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF). Il existe 4 listes :

- La liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux pour les produits délivrés en ville ;

- La liste des médicaments agréés aux collectivités pour les médicaments disponibles à l'hôpital, hors liste en sus et rétrocession ;
- La liste de rétrocession des médicaments délivrés aux patients ambulatoires par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) ;
- La liste en sus de la T2A pour les spécialités onéreuses.

### 3.1.5.2. Laisser place à l'innovation : la « liste en sus »

Instaurée par la loi de financement de la sécurité sociale en 2004, la « liste en sus » est un dispositif de financement dérogatoire qui permet aux établissements de santé de facturer à l'assurance maladie certaines spécialités pharmaceutiques en sus des tarifs des séjours hospitaliers (ou Groupe Homogène de Santé ; GHS) et d'obtenir un remboursement à 100%. La « liste en sus » est ainsi un **outil indispensable pour assurer l'accès des patients aux progrès thérapeutiques onéreux à l'hôpital.**

Pour être inscrit sur la liste en sus, le médicament devait auparavant faire l'objet d'une recommandation du Conseil de l'Hospitalisation. Depuis 2016, le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 définit réglementairement les conditions d'inscription et de radiation des spécialités pharmaceutiques de la liste en sus.

Pour l'inscription sur la liste en sus, quatre critères cumulatifs doivent être remplis (54) :

- Une utilisation majoritaire à l'hôpital ;
- Le niveau de SMR doit être majeur ou important ;
- Le niveau d'ASMR I, II ou III est requis ou encore ASMR IV lorsque l'indication présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. L'inclusion d'une spécialité avec un niveau d'ASMR IV et V est acceptée si les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste ;
- Le coût du produit dépasse 30% du montant du forfait et ne peut donc pas en moyenne être couvert par ce montant.

Il est à noter que les produits sont inscrits sur la liste en sus indication par indication.

Concernant les radiations, plusieurs situations existent conformément à l'article R. 165-45-10 du code de la sécurité sociale (55) :

- L'un des critères d'inscription n'est plus rempli ;
- La spécialité est administrée dans au moins 80 % des hospitalisations pour les prestations représentant 80 % des administrations de la spécialité dans l'indication ;
- L'utilisation de la spécialité pharmaceutique entraîne des dépenses injustifiées.

## 3.2. Vers une collaboration entre pays européens

### 3.2.1. Cadre réglementaire européen

Malgré des différences parmi les systèmes de santé, de prix et de remboursement européens, le cadre réglementaire de la Directive Transparence 89/105/CEE émet la volonté de **collaborer entre pays**, ceci afin que les décisions et politiques de chaque État membre **ne fassent pas obstacle au commerce pharmaceutique de l'Union Européenne** (UE). Cette directive, applicable depuis le 27 décembre 1988, vise à assurer la transparence des mesures prises par les pays de l'UE pour fixer les prix des médicaments et les rembourser.

En effet, elle énonce que suite à l'AMM d'un médicament, les autorités nationales des pays européens sont tenues d'adopter une décision sur l'inclusion du médicament sur une liste positive de médicaments couverts par le système d'assurance-maladie dans un délai de 90 jours (Article 6) et sur le prix (Article 2) dans un délai de 90 jours suivant la réception de la demande. Lorsque ces deux procédures ne peuvent pas se produire simultanément, l'État membre se doit de respecter un **délai global de 180 jours**, comportant la décision de remboursement et de prix. Les autorités nationales sont également obligées de fournir les motifs fondés sur des critères objectifs et vérifiables pour tout refus de prix et doivent suivre la même procédure lors de l'examen des demandes de majoration du prix, d'exemption de blocage du prix ou d'inclusion dans la liste positive. Elles doivent permettre que les décisions puissent faire l'objet d'un recours devant une instance nationale et informer le demandeur des règles de procédure de ces recours (56).

De plus, la Directive 2011/24/UE, entrée en vigueur le 24 avril 2011, relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers fixe les conditions selon lesquelles un patient peut se rendre dans un pays de l'UE afin de bénéficier de soins de santé sûrs et de qualité élevée, et d'un remboursement par son système d'assurance maladie. Elle favorise donc la **coopération entre les systèmes nationaux de santé**.

### 3.2.2. HTA Network (57)

Le réseau « *Health Technology Assessment* » a été introduit conformément à l'Article 15 de la Directive 2011/24/EU et est effectif depuis juin 2013 afin de fournir des conseils stratégiques et une orientation politique pour la coopération scientifique et technique de l'évaluation des technologies de santé dans l'UE. Il dépend de la

Commission Européenne. L'objectif stratégique global du réseau est de connecter les agences d'évaluation publiques nationales et régionales, les institutions de recherche et les ministères de la santé pour permettre un échange d'information efficace et aussi d'apporter leur aide dans les décisions politiques. Alors que la participation est volontaire, tous les pays de l'UE ont candidaté pour devenir membres et participent. L'Islande et la Norvège sont membres observateurs. Ce réseau développe des documents politiques et discute de sujets de collaboration potentielle qui sont implémentés par « *European Network for Health Technology Assessment* » (EUnetHTA) *Joint Action 3* (JA3).

### **3.2.3. EUnetHTA (58) (59)**

L' EUnetHTA JA3 lancée en juin 2016 jusqu'à 2020 est la composante scientifique et technique de la coopération européenne du *HTA Network*. Cette *Joint Action* augmente l'utilisation, la qualité et l'efficacité des travaux groupés sur l'évaluation des technologies de santé en Europe et supporte les choix durables, équitables et basés sur les preuves dans le domaine de la santé. Ses objectifs stratégiques (similaires à l'*HTA Network*) sont de :

- Développer une collaboration européenne volontaire, durable sur l'évaluation des technologies de santé en permettant aux États Membres de recevoir de l'information pertinente, objective, fiable, opportune, comparable ;
- Faciliter l'utilisation efficace des ressources disponibles pour l'évaluation, créer un système durable de partage des connaissances de l'évaluation et promouvoir les bonnes pratiques dans les méthodes et les *process* de l'évaluation des technologies de santé.

La JA3 se construit à partir des enseignements, succès et produits des anciennes *Joint Actions*.

L'EUnetHTA est maintenant composée de 81 organisations de 29 pays.

### **3.2.4. L'initiative Beneluxa (60)**

Cette initiative collaborative de la Belgique et des Pays-Bas en 2015, puis rejoints par le Luxembourg, l'Autriche et plus récemment par l'Irlande se rapproche de celle de l'EUnetHTA à une échelle plus petite. Leur objectif est de collaborer à un niveau supranational pour l'évaluation conjointe des technologies de santé et pour explorer de nouveaux mécanismes comme par exemple la reconnaissance mutuelle d'évaluations nationales. Cela permettrait également de réduire la charge de travail au niveau de chaque pays. Les types de collaboration ayant été expérimentés ou en cours d'expérimentation sont la réutilisation des rapports d'évaluations, l'écriture conjointe

de rapports, la reconnaissance mutuelle de rapport, l'*Horizon Scanning* (identification des thérapies innovantes), négociation de prix...

## Partie II : Difficultés rencontrées pour un accès optimal aux médicaments innovants

### 1. Une diminution de l'attractivité des essais cliniques

Comme évoqué dans la première partie, les essais cliniques constituent la première voie d'accès précoce à l'innovation thérapeutique. La France se situe au 4<sup>ème</sup> rang européen de participation aux nouveaux essais cliniques. Cependant, selon une étude dont les résultats ont été publiés en 2018 par le Leem, **la participation de la France aux nouveaux essais cliniques initiés dans le monde a diminué** entre 2015 et 2017, passant de 14,2% à 11,9%, soit une baisse de 13% de participation. De plus, il est à noter que **la participation de la France est limitée dans les essais industriels internationaux précoces de phases 1 et 2** : de 6% et 13%, respectivement. **La part des essais de phases 1 et 2 reste faible en France**, en effet, parmi les essais impliquant la France, seulement 49% sont des essais de phases 1 et 2 (*versus* 72% dans le monde). Néanmoins, il est intéressant de noter que l'oncologie représente en France le domaine prédominant de la recherche clinique puisque parmi les essais industriels auxquels la France participe, 45% concernent l'oncologie (*versus* 25% en Europe) (61).

#### 1.1. Une confiance mitigée en la sécurité des essais cliniques et un manque d'information

L'image de l'industrie pharmaceutique reste profondément dégradée ces dernières décennies suite aux scandales sanitaires largement médiatisés. Selon un sondage réalisé par l'Institut Odoxa pour le Figaro en partenariat avec Orange Healthcare et la MNH, seuls 34% des français déclarent avoir « une bonne opinion » de l'industrie pharmaceutique, 5 ans après l'affaire du Médiateur. L'opinion des médecins est beaucoup plus positive puisque 72% d'entre eux ont un avis favorable sur l'industrie pharmaceutique. Cette défiance vis-à-vis des laboratoires constitue selon l'enquête, une spécificité française. En effet, dans les pays voisins, 74% des britanniques, 67% des allemands et 69% des italiens accordent leur confiance à l'industrie pharmaceutique (62).

Le manque de communication sur les essais cliniques est également une problématique récurrente. Un sondage de l'Institut Français d'Opinion Publique (IFOP), réalisé par l'Institut Lilly en 2010 a porté sur le regard d'un échantillon d'environ 2000 français sur la recherche clinique. A l'époque, ce sondage avait mis en avant des

**représentations, souvent erronées, sur la recherche clinique.** En effet, la durée de l'essai avant la commercialisation d'un produit était sous-estimée et les essais dans les populations d'enfants et d'adolescents étaient présumés à tort, interdits par les participants. De plus, 72% des personnes interrogées constataient et dénonçaient le manque manifeste d'information du public, soulignant un besoin de mettre en place des campagnes de sensibilisation. Cependant et en dépit du **déficit évident d'information** sur le sujet, les français semblent, très majoritairement, témoigner d'une **bienveillance à l'égard des essais cliniques** puisque 94% des personnes interrogées estimaient que les essais cliniques sont indispensables pour garantir la fiabilité des médicaments. Pour 9 personnes sur 10, ceux-ci représentent une véritable chance pour des patients de bénéficier de traitements innovants et 74% considèrent que les essais cliniques sont suffisamment encadrés. Bien que minoritaire, la disposition des personnes à participer à un essai clinique est loin d'être négligeable, en effet, ceci concerne 46% des personnes (Figure 10).

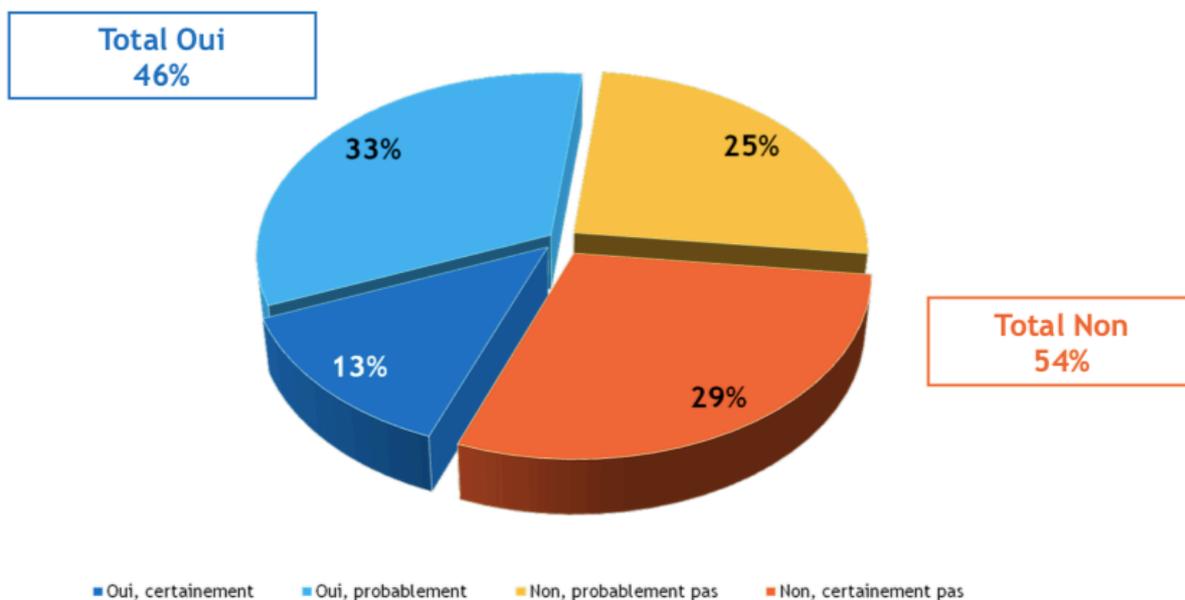


Figure 10 : Réponse à la question du sondage IFOP "Vous, personnellement, seriez-vous prêt à participer à un essai clinique ? » (63)

Si les essais cliniques sont jugés comme étant bien encadrés en général, 61% des personnes interrogées estiment que **les essais cliniques comportent trop de risques**, une crainte constatée notamment chez les personnes peu ou pas diplômées et chez les personnes âgées, pouvant expliquer en partie la réticence à vouloir participer à un essai dans plus de la moitié des cas (63). En outre, les français voient également dans la recherche clinique une expérimentation leur conférant un statut de « cobayes humains » prêtant son corps à la science.

Ainsi, la méfiance en France à l'égard des essais cliniques rend l'inclusion des patients parfois difficile. Certains événements dramatiques n'ont pas contribué à améliorer cette image des essais cliniques. En effet, mené par le centre de recherches rennais Biotrial et le laboratoire portugais Bial, un essai clinique de phase I impliquant 90 patients testait la toxicité de la molécule « BIA 10-2474 », inhibiteur de la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase, enzyme cérébrale), agissant sur le système endocannabinoïde (cannabinoïdes sécrétés par l'organisme) pour soulager la douleur et l'anxiété. Un volontaire sain est décédé en janvier 2016 à la plus forte dose testée suivant des effets indésirables graves touchant le système nerveux central (SNC) et 5 autres ont été hospitalisés en raison de dommages cérébraux (64). Une étude réalisée par des chercheurs néerlandais et italiens avait alors, en juin 2017, confirmée une des hypothèses émises par le comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) de l'ANSM pour expliquer cet effet grave inattendu. En effet, la molécule possède des effets « hors cible », c'est-à-dire, qu'elle peut agir également sur d'autres enzymes de la famille des lipides hydrolases (essentiellement présentes dans les cellules cérébrales). Il est donc possible que la perturbation des réseaux lipidiques cellulaires ait pu contribuer à la neurotoxicité du composé (65).

A la lumière de cet accident, Marisol Touraine, alors ministre des affaires sociales et de la santé était en charge de l'exécution du décret du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine, **sécurisant davantage la recherche clinique** en prévoyant une **notification plus rapide des effets indésirables graves** et des faits nouveaux (passant d' « *au plus tard dans un délai de 7 jours* » à « *sans délai à compter du jour où il en a eu connaissance* ») (66) (67).

Premier accident mortel lors d'un essai clinique en France, cet événement a altéré la confiance accordée à la recherche clinique et notamment dans les phases précoces.

## 1.2. Un cadre réglementaire de la recherche clinique changeant

L'environnement réglementaire, en forte mutation a évolué depuis 2016 avec la mise en place du tirage au sort des CPP dans le cadre de la loi Jardé, ainsi que la mise en place de la convention unique et du règlement européen qui prévoit des délais d'évaluation et d'autorisation administrative ne pouvant excéder 60 jours. Ainsi, de nombreuses conduites du changement ont dû être menées avec des conséquences sur l'activité (68).

Bien que ces mesures aient **pour objectif de réduire les délais de démarrage des essais** tout en maintenant un haut niveau de sécurité pour les patients, la 8<sup>ème</sup> enquête de 2016 (recherche réalisée en 2014 et 2015) et la 9<sup>ème</sup> enquête de 2018 (recherche réalisée en 2016 et 2017) sur l'attractivité des essais cliniques menée par le Leem montraient finalement **le ralentissement des délais d'autorisations**.

Faute de moyens accordés à l'ANSM comme au CPP, le Leem avait prédit début 2017, que les délais administratifs risquaient encore de s'allonger, d'autant plus que l'ANSM se voyait confier, aux termes de la loi Jardé, de nouvelles tâches d'évaluation méthodologique. Par ailleurs, la désignation des CPP par tirage au sort telle que prévue par la Loi Jardé suscite les plus grandes réserves : en effet, ce tirage au sort implique que tous les CPP soient en mesure d'expertiser l'ensemble des protocoles de recherche dans toutes les pathologies (69). L'enquête de l'édition 2018 constatait que l'introduction de la désignation aléatoire des CPP a augmenté le délai entre la soumission du dossier par le promoteur et la date de session du CPP depuis 2010.

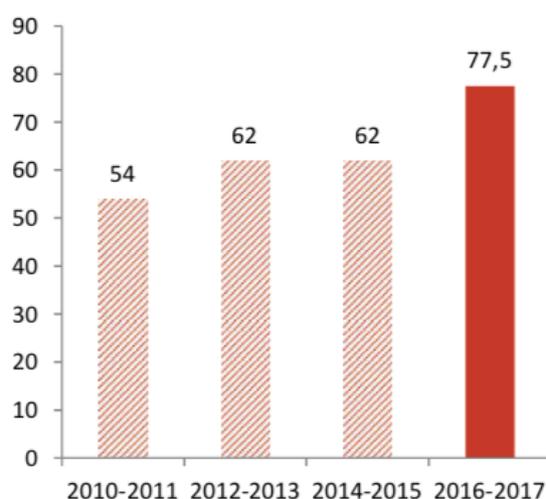


Figure 11 : Évolution du délai médian entre la soumission et l'avis des CPP (jours)

De plus, le délai d'obtention de l'avis des CPP est supérieur pour les phases précoces avec un délai médian de 90 jours pour les phases 2 (61).

Ceci a également fait l'objet d'alertes de la part d'oncologues français. En effet, le tirage au sort des CPP se s'est pas toujours montré concluant puisque ceux-ci n'étaient pas systématiquement compétents pour donner leur autorisation sur les essais cliniques. De plus, la mise en place du contrat unique a eu pour conséquence l'impossibilité de signer des contrats durant 6 mois, selon ces oncologues. En conséquence, ces mesures ont été mal accueillies par les industriels, se traduisant par un désintéressement de la réalisation d'essais cliniques en France (70).

## 2. Des procédures administratives lourdes et séquencées : une « succession de haies »

L'Allemagne a opté pour un accès rapide avec des procédures d'évaluation conjointement au début de la commercialisation. En effet, les médicaments sont disponibles dès l'obtention de l'AMM avec un prix librement fixé par l'industriel pendant un an. En parallèle, le produit est évalué en vue de son admission au remboursement et de la détermination de son prix.

En France, **les procédures administratives pour l'accès au marché du médicament se succèdent presque toutes**. Cependant, il ne faut pas omettre l'existence du système d'ATU permettant l'accès du produit avant l'AMM, même si ce dispositif ne concerne pas tous les produits et ne permet pas leur utilisation pour tout profil de patient. Ces procédures sont indispensables pour définir les conditions de prise en charge des traitements innovants tout en assurant la sécurité du patient.

### 2.1. Les haies de l'accès au marché

#### 2.1.1. L'autorisation de commercialisation : l'AMM

La première haie que le médicament « doit franchir » est celle de l'AMM après avoir fait ses preuves en termes d'efficacité, de sécurité et de rapport bénéfice/risque dans chaque indication donnée. Il existe 4 procédures d'AMM des médicaments : la procédure centralisée, décentralisée, de reconnaissance mutuelle et nationale. Comme évoqué dans la première partie de cette thèse, la procédure centralisée au niveau de l'EMA prévue par le règlement européen 726/2004 de mars 2004 est envisagée et obligatoire pour les thérapies innovantes. Le dossier est évalué par le CHMP de l'EMA, qui va formuler un avis positif ou négatif sur la demande d'AMM. Techniquement, le CHMP désigne un rapporteur et un co-rapporteur lors d'une phase de pré-soumission.

Cette procédure d'évaluation peut prendre jusqu'à 210 jours et peut être interrompue par au moins un « *clock-stop* », pause pendant laquelle l'industriel prépare les réponses aux questions du CHMP. Suivant l'avis du CHMP, la Commission Européenne émet la décision finale dans un délai de 67 jours (71).

#### 2.1.2. L'évaluation de l'admission au remboursement

L'AMM obtenue, le médicament doit franchir une seconde étape, qui est celle de la phase d'évaluation par la HAS, étape lourde mais indispensable en vue de son

remboursement. **L'évaluation scientifique avant l'obtention de l'AMM est donc doublée d'une autre évaluation thérapeutique par la CT** et dans certains cas, d'une évaluation médico-économique par la CEESP lorsque le laboratoire commercialisant le médicament souhaite l'inscrire sur la liste des produits remboursables.

La CT est composée de 22 membres titulaires ayant voix délibérative nommés par décision du collège de la HAS pour une durée de 3 ans renouvelable deux fois (médecins, pharmaciens, scientifiques, adhérents d'association de patients) ainsi que 7 membres suppléants avec voix consultative (dont 6 membres nommés dans les mêmes conditions que les membres titulaires) et 6 membres ayant une voix consultative (directeur de la sécurité sociale, directeur général de la santé, directeur de l'ANSM, etc...).

Les données disponibles sur le médicament sont analysées en interne par un chef de projet nommé par le chef du SEM afin de préparer l'avis de la commission. La commission peut faire appel à un ou plusieurs experts extérieurs spécialisés dans un domaine de compétence particulier, chargés d'éclairer la commission sur sa décision. Le dossier est ensuite présenté aux membres de la commission, puis discuté et le président procède au vote, par indication, sur la qualification du SMR et le niveau d'ASMR. Le projet d'avis est ensuite rédigé et adopté à la séance suivante, puis communiqué à l'industriel.

Pendant cette « phase contradictoire », l'industriel a la possibilité de faire part de ses observations écrites dans un délai de 10 jours ou d'être entendu en audition par la commission dans un délai de 45 jours. Les arguments présentés par l'entreprise lors de cette audition sont susceptibles d'entraîner des modifications de l'avis. Enfin, l'avis définitif est adopté et transmis au CEPS, à l'UNCAM et à l'entreprise (72).

### **2.1.3. L'évaluation de l'efficience d'une innovation**

**L'évaluation médicale peut être complétée par une évaluation médico-économique** pour les médicaments les plus innovants et dont les critères ont été exposés précédemment. Dans certains cas mentionnés en première partie de cette thèse, l'industriel est tenu de fournir une analyse d'impact budgétaire en complément.

Cette mission qui relève de la CEESP depuis 2008 est très différente de celle de la CT puisqu'elle est mobilisée dans l'expertise technique des modélisations déposées. Tout d'abord, la CEESP s'assure de la recevabilité du dossier en vérifiant la présence de nombreuses pièces nécessaires à l'instruction (exhaustivité des documents fournis,

publications, modèle). Le chef du Service Évaluation Économique et Santé Publique (SEESP) désigne une équipe composée de deux chefs de projet, d'un rapporteur économiste de la commission et depuis février 2015, d'un rapporteur non spécialisé en évaluation économique. L'équipe est en charge de l'analyse critique des dossiers en vue de la présentation en sous-commission économie et prépare les avis d'efficience en vue de leur adoption. Au cours de l'analyse de la qualité méthodologique, des questions techniques peuvent être le cas échéant, adressées à l'industriel. Celui-ci dispose d'un délai de 15 jours pour apporter des réponses écrites et de 8 jours pour solliciter une rencontre afin d'apporter oralement les éléments de réponse. Cet échange est l'occasion de justifier les choix méthodologiques effectués, d'apporter des clarifications sur d'éventuelles imprécisions constatées et de présenter ces réponses aux questions techniques. Suite à l'analyse critique et aux réponses apportées par le laboratoire, un projet d'avis d'efficience est discuté et voté en séance de la commission. Le dossier est programmé en séance de la commission le mois suivant l'examen par la sous-commission économie. Le projet d'avis est envoyé au laboratoire qui dispose de 8 jours pour faire d'éventuelles observations ou demander à être entendu par la commission au cours d'une audition. A la suite de cette phase contradictoire, l'avis définitif est adopté et communiqué à l'industriel.

En 2017, 48 demandes ont été enregistrées par la CEESP. Le collège de la HAS a considéré que l'impact était significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie pour 23 de ces produits et donc qu'ils étaient éligibles à l'évaluation médico-économique. Dix-sept de ces produits étaient des traitements dans le domaine de l'oncologie (73).

Depuis 2012, l'avis de la CEESP est pris en compte comme critère de fixation du prix. En effet, l'objectif de l'évaluation économique est d'éclairer la relation entre le coût d'un produit de santé et les résultats de santé qu'il génère. La doctrine de la commission réunit l'ensemble des éléments lui permettant de se positionner sur l'efficience attendue d'un produit de santé en vue d'aider à la négociation du prix par le CEPS.

#### **2.1.4. L'inscription sur la liste en sus des médicaments innovants**

Les produits éligibles à l'évaluation médico-économique sont également éligibles à l'inscription sur la liste en sus au regard des critères du décret du 24 mars 2016 définissant les conditions d'inscription à la liste en sus.

Cette demande est accompagnée d'un dossier comportant les informations nécessaires à l'appréciation des conditions d'inscription dans la ou les indications considérées : l'avis de la CT, les prix pratiqués à l'étranger s'ils sont applicables (en

particulier Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni), les éléments d'impact financier pour l'Assurance Maladie ainsi que le montant de l'indemnité maximale de l'ATU, le cas échéant. Ce dossier peut être complété par d'autres données telles que l'avis de la CEESP. Les représentants des 3 directions concernées au sein du ministère : la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS), la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), la Direction Générale de la Santé (DGS), ainsi que l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) sont en charge de l'instruction du dossier et rendent leur conclusion dans un délai indicatif de 45 jours. Le JO de l'inscription sur la liste en sus mentionnant le Tarif de Responsabilité (TR) est ensuite publié concomitamment à la publication de l'agrément collectivité. Cette procédure a lieu en parallèle des négociations de prix avec le CEPS (74) (75).

### **2.1.5. L'étape de fixation du prix**

La dernière haie à franchir peut être qualifiée de plus complexe, elle consiste en la négociation et fixation du prix entre le laboratoire et le CEPS. Le CEPS est un comité interministériel contribuant à l'élaboration de la politique économique du médicament et mettant en œuvre les orientations des ministres concernés pour assurer le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM).

Le prix de vente ou de cession des médicaments, qu'ils soient vendus en officine, rétrocédés ou inscrits sur la « liste en sus » est fixé par voie de conventions bilatérales entre le CEPS et les entreprises du médicament. Ces conventions ont pour but, entre autres et tout comme le cadre législatif, de préciser les modalités de fixation de prix et de régulation des dépenses de médicaments auxquelles les laboratoires adhèrent. Pour chaque nouvelle spécialité, un avenant à la convention concerné est rédigé. Au-delà du prix négocié et des engagements des entreprises, ces avenants peuvent prévoir des remises spécifiques dites conventionnelles pour chaque produit, versées aux URSAFF pour le compte de l'assurance maladie.

Dans le cas où le CEPS et le laboratoire ne parviennent pas à s'accorder sur le prix d'un médicament, la loi prévoit que le CEPS a la possibilité de le fixer unilatéralement, sauf opposition conjointe des ministres concernés. Cette mesure n'a été utilisée qu'une seule fois depuis 2011 pour procéder à des baisses unilatérales de prix de médicaments compris dans 5 classes thérapeutiques dans le répertoire des génériques (76).

Selon les articles L.162-16-4 et L.162-16-6 du code de la Sécurité Sociale, la fixation du prix tient principalement compte de :

- l'**ASMR**,
- le cas échéant, des **résultats de l'évaluation médico-économique**,
- des **prix des médicaments à même visée thérapeutique**,
- des **volumes de ventes prévus ou constatés**,
- des **conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament**.

Dans son rapport annuel d'activité 2017, le CEPS reconnaît que l'ASMR constitue le critère central de la fixation de prix. Appuyé par les orientations ministérielles et les accords-cadres successifs, il est convenu **qu'une « garantie de prix européens » soit octroyée aux médicaments les plus innovants**, c'est-à-dire, ceux qui possèdent une ASMR égale ou supérieure à III. Il en résulte d'une part, d'un niveau de prix facial cohérent avec ceux pratiqués dans les marchés de référence en Europe (Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni) et d'autre part, d'une stabilité de ce prix sur une durée de 5 ans.

La doctrine du CEPS pour les médicaments d'ASMR IV (amélioration mineure) vise à éviter un surcoût pour l'assurance maladie. En effet, une économie globale étant recherchée au sein d'une classe de produits, la négociation s'est, au fil du temps, **fondue sur le coût net du comparateur le moins cher**. Les médicaments qui possèdent une ASMR V, sont, quant à eux, susceptibles **d'engendrer une économie dans le coût du traitement du patient pour l'assurance maladie**.

La fixation des prix s'articule autour de « **prix faciaux** », également appelés « prix liste » auxquels s'appliquent les « remises conventionnelles » pour obtenir un « **prix net** ». Les prix faciaux sont rendus publics tandis que les prix nets négociés ne le sont pas, étant couverts par le secret des affaires.

**Les dossiers doivent être instruits dans un délai de 180 jours**, prévu à l'article R. 163-9 du Code de la Sécurité Sociale, de la demande d'inscription au remboursement jusqu'à la décision sur le prix.

## **2.2. Des délais souvent longs d'accès au marché et une disponibilité des médicaments moyenne en France**

**De manière préoccupante, les délais longs d'accès des nouveaux médicaments aux patients sont conséquents en France**, parmi les plus longs en Europe. Le calcul des délais présentés ci-dessous (au niveau européen et au niveau national

institutionnel) ne sont pas superposables puisque les données ne portent pas sur le même périmètre de médicament ni sur la même période de référence (sont concernés les médicaments ayant obtenu une AMM sur une période particulière d'une part, et les dossiers traités par la HAS et le CEPS sur une autre période, d'autre part). Ceux-ci apportent, en revanche, une indication sur les lenteurs d'accès au marché en France.

En effet, l' « *European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations* » (EFPIA) a mené une étude sur le « *Patients W.A.I.T. Indicator* », c'est-à-dire sur le taux de disponibilité des médicaments (inscription à une liste de produits remboursés, financement assuré) et le temps moyen entre l'AMM et l'accès au traitement pour le patient.

Celle-ci révèle qu'après l'obtention de l'AMM, le délai d'accès au marché était de **498 jours en moyenne en France** sur la période 2015-2017 (hors médicaments ayant disposé d'une ATU/post-ATU) (Figure 12). **Le délai fixé à 180 jours par la directive européenne de 2001 n'est donc pas respecté.**

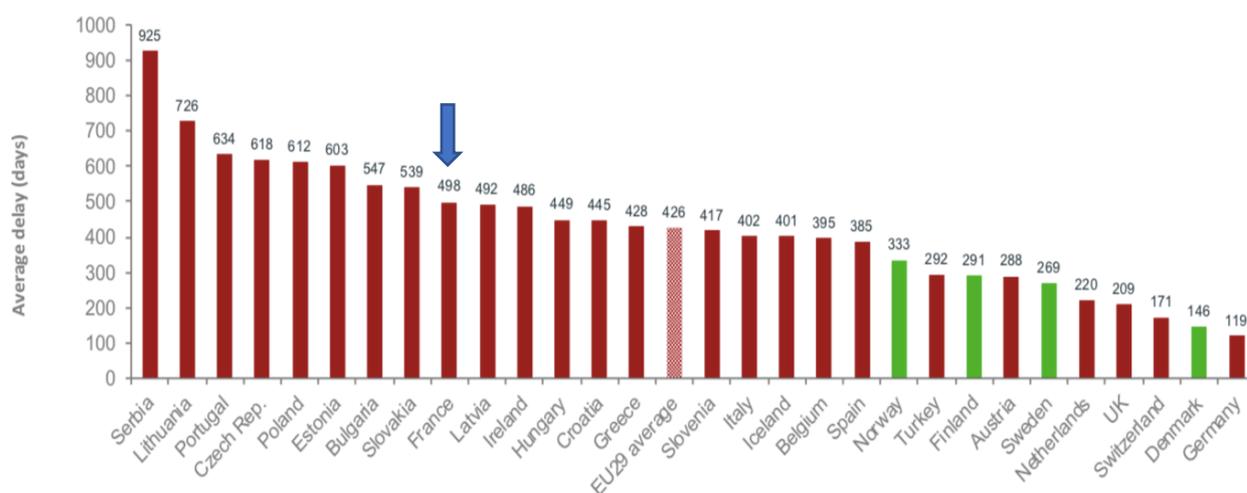


Figure 12 : Délais moyens d'accès au marché (prix et remboursement en nombre de jours) ne tenant pas compte des produits sous ATU/Post-ATU pour la période 2015-2017 (77)

Parmi les médicaments orphelins et médicaments en oncologie, cette étude a montré que les délais d'accès français sont davantage importants, c'est-à-dire de 551 jours et 536 jours en moyenne, respectivement.

Le délai médian d'accès au marché est de 457 jours pour la France, toujours loin de ses principaux pays de référence EU-5.

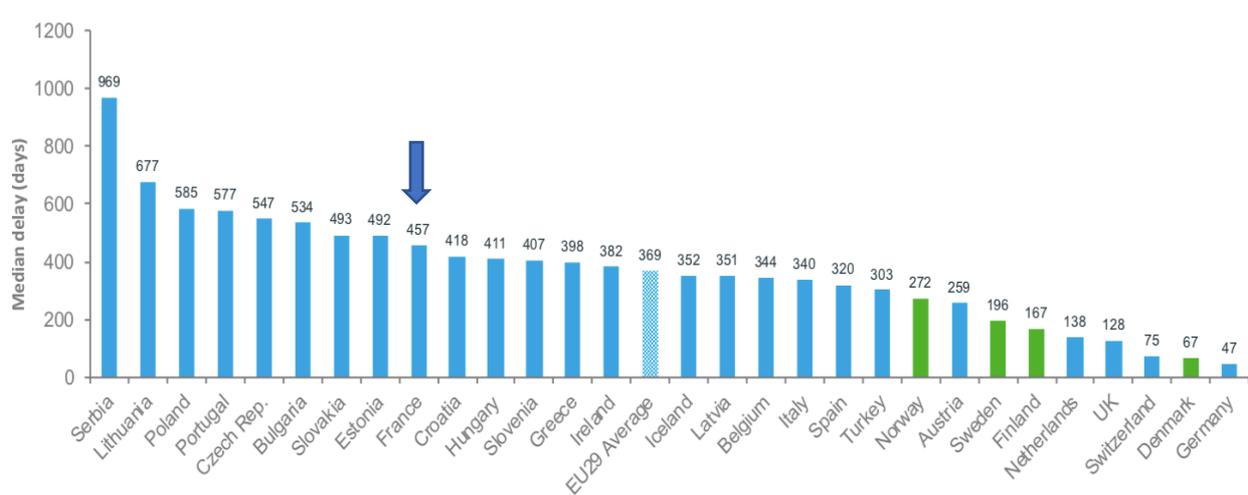


Figure 13 : Délais médians d'accès au marché (prix et remboursement en nombre de jours) ne tenant pas compte des produits sous ATU/Post-ATU pour la période 2015-2017 (77)

Il convient de noter que les médicaments sous ATU et ayant bénéficié du financement post-ATU ne sont pas représentés dans ce classement, contribuant à l'augmentation de ces délais moyens et médians de l'accès au marché en France. Le délai des médicaments sous ATU a été calculé et est présenté plus loin.

De plus, le **taux de disponibilité** des nouveaux médicaments pour cette même période atteint **seulement 60% en France** quand celui-ci est supérieur à 80% au Royaume-Uni, en Allemagne, en Autriche et au Danemark. Parmi les 5 plus gros marchés européens, la France reste le dernier pays en terme de disponibilité des nouveaux médicaments (Figure 14). Nous pouvons toutefois noter que ce taux a augmenté depuis l'étude sur la période 2014-2016 (étude 2017), celui-ci ayant été de 51%.

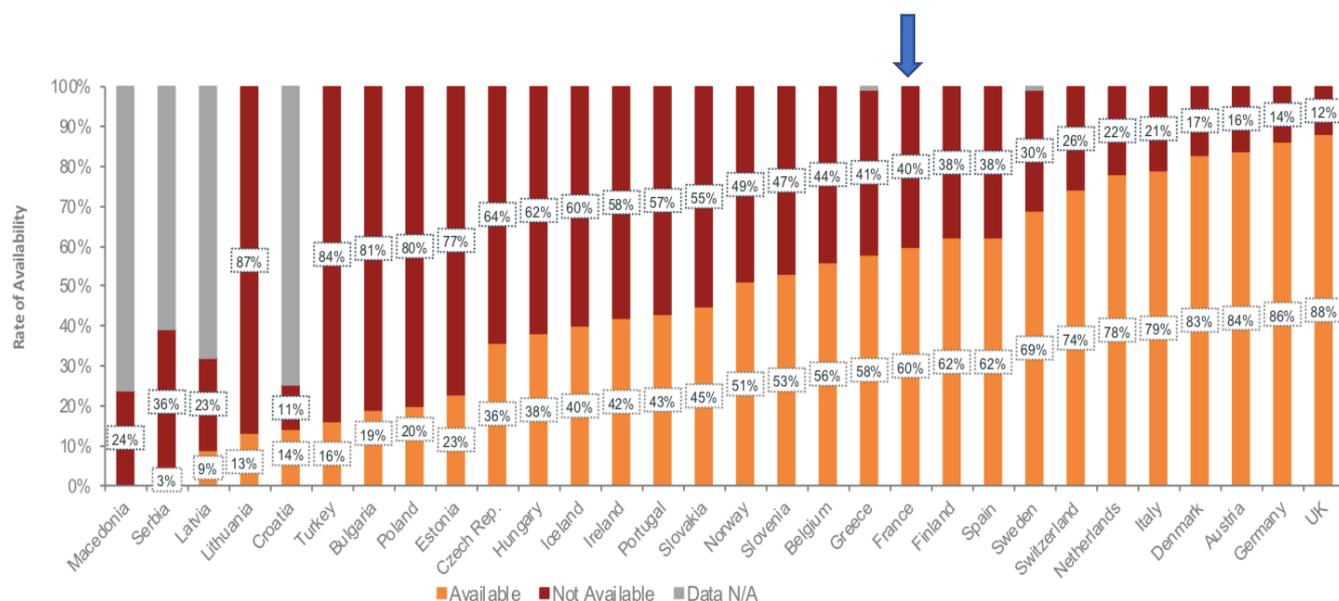


Figure 14 : Taux de médicaments disponibles (%) en Europe (77) pour la période 2015-2017

En France, à son propre niveau, la CT a mis **en moyenne 88 jours en 2017 pour traiter une demande de première inscription** d'un médicament, de la validation du dossier à l'envoi de l'avis définitif aux décideurs. Ce délai s'est amélioré depuis 2016, année pour laquelle il était de 105 jours. Par ailleurs, 64% de ces demandes ont été traitées en moins de 90 jours (78).

De son côté, le CEPS englobe dans son analyse annuelle le traitement du dossier, de son dépôt par l'industriel (en parallèle avec le dépôt du dossier à la CT) à sa conclusion par la clôture du dossier ou la parution du prix au Journal Officiel (JO). Ainsi, le traitement des demandes de première inscription au remboursement des médicaments en ville, s'établissait à 142 jours en 2017 **dont 227 jours de délai moyen pour les médicaments non génériques** (Figure 16) versus 275 jours en 2016. Pour ces médicaments, le délai varie entre 213 jours pour les dossiers ayant abouti à un accord et 309 jours pour ceux n'ayant pas abouti à un accord (abandon, retrait ou rejet).

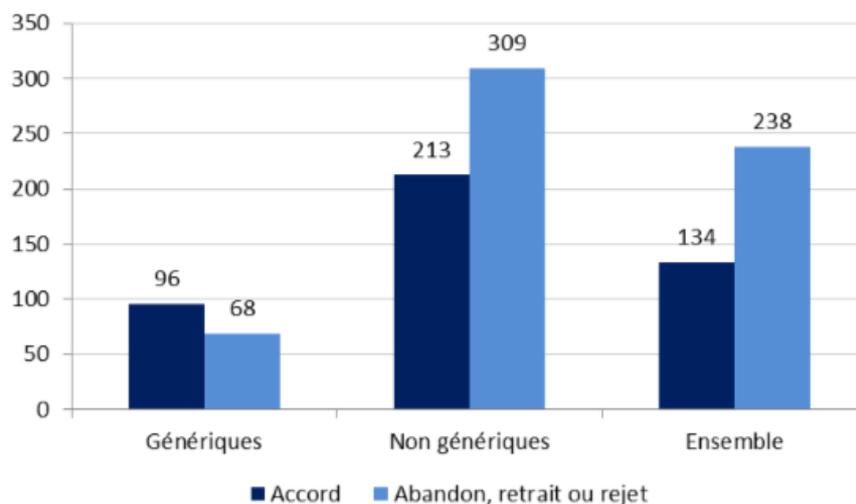


Figure 15 : Délai de traitement des dossiers d'inscription 2017 des médicaments de ville (nombre de jours) (79)

Parmi les différentes classes thérapeutiques, trois d'entre elles affichent un délai moyen de première inscription supérieur à 180 jours : il s'agit de la classe L des antinéoplasiques et immunomodulateurs avec un délai moyen de 301 jours, la classe A des médicaments relatifs aux voies digestives et au métabolisme avec un délai moyen de 292 jours et enfin la classe T des produits de diagnostic avec 211 jours de délai moyen.

La Figure 16 représente les délais intermédiaires de traitement des dossiers, composés de 5 phases : l'évaluation du dossier par la CT, l'instruction du dossier par le CEPS, la négociation (mise au point de la proposition de prix, examen des contre-propositions le cas échéant), la convention (rédaction des clauses, logistique) et enfin la phase entre la signature de la convention par les deux parties et la publication du JO ou la clôture du dossier en cas de retrait, rejet ou abandon.

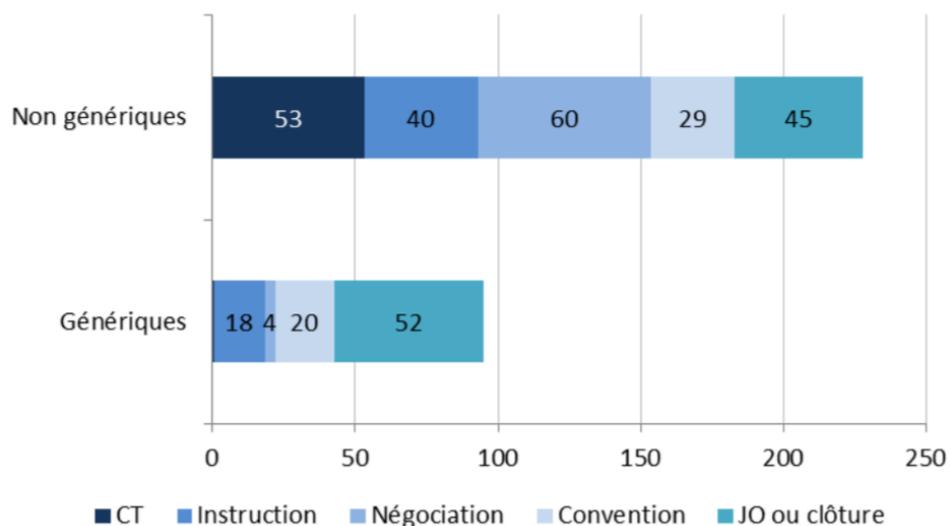


Figure 16 : Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription en 2017 des médicaments de ville (nombre de jours) (79)

Nous pouvons remarquer que le CEPS considère un délai de 53 jours concernant l'évaluation de la CT des médicaments non génériques, celui-ci étant « déconnecté » des données de la HAS en 2017 (soit 88 jours).

Par rapport à 2016, chaque phase d'instruction (exceptée la phase de négociation) a vu son délai diminuer pour les médicaments non génériques (80) (Figure 16).

Concernant les médicaments à l'hôpital, seuls le prix de cession des médicaments de la liste rétrocession et le TR des médicaments de la liste en sus sont fixés par le CEPS. Le délai moyen entre l'inscription sur la liste en sus et la publication au JO est de 121 jours en 2017 versus 114 jours en 2016.

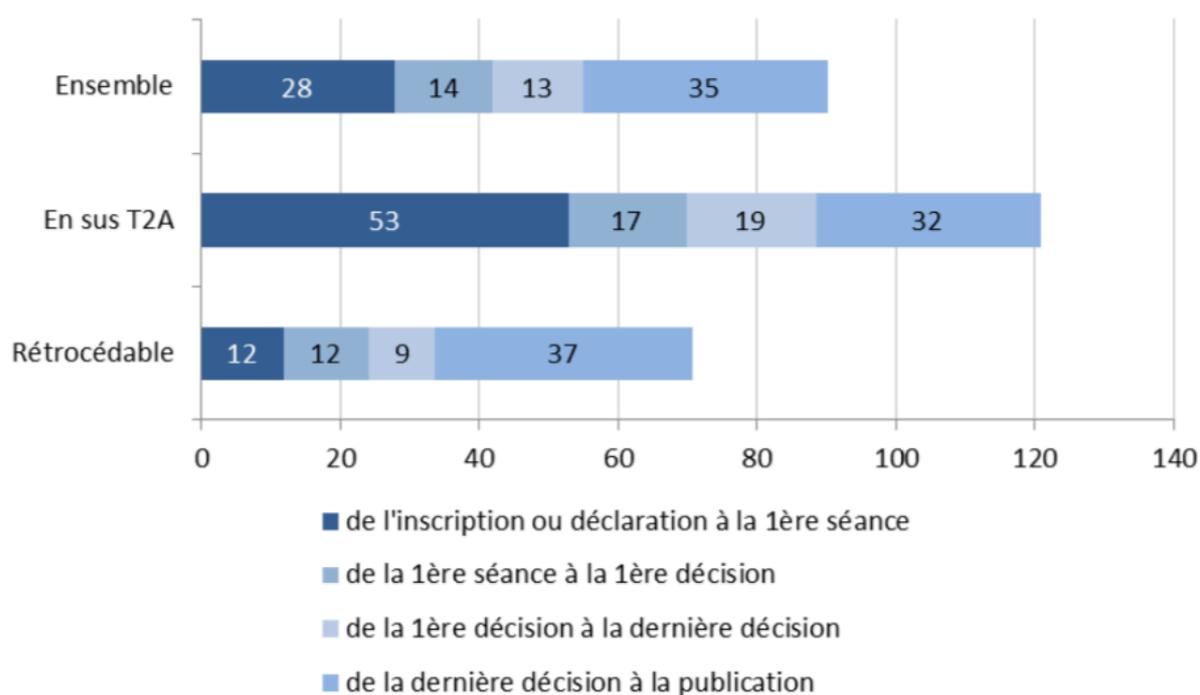


Figure 17 : Délais intermédiaires de traitement des demandes d'inscription en 2017 pour les médicaments à l'hôpital selon le circuit de distribution (nombre de jours)

Selon le bilan économique 2018 du Leem, en incluant les médicaments ayant bénéficié d'une ATU, dans l'analyse 2018 menée par l'EFPIA sur la période 2014-2016, le délai moyen d'accès au marché diminuait de 530 jours à 500 jours (81), permettant d'envisager que l'accès est possiblement plus rapide pour ces produits.

Une enquête menée par le Leem en novembre 2017, portant sur 36 produits ayant fait au préalable l'objet d'une ATU vient confirmer la tendance que l'accès au marché est plus rapide pour ces produits avec 361 jours en moyenne entre le dépôt du dossier par l'industriel et le JO (Figure 18).

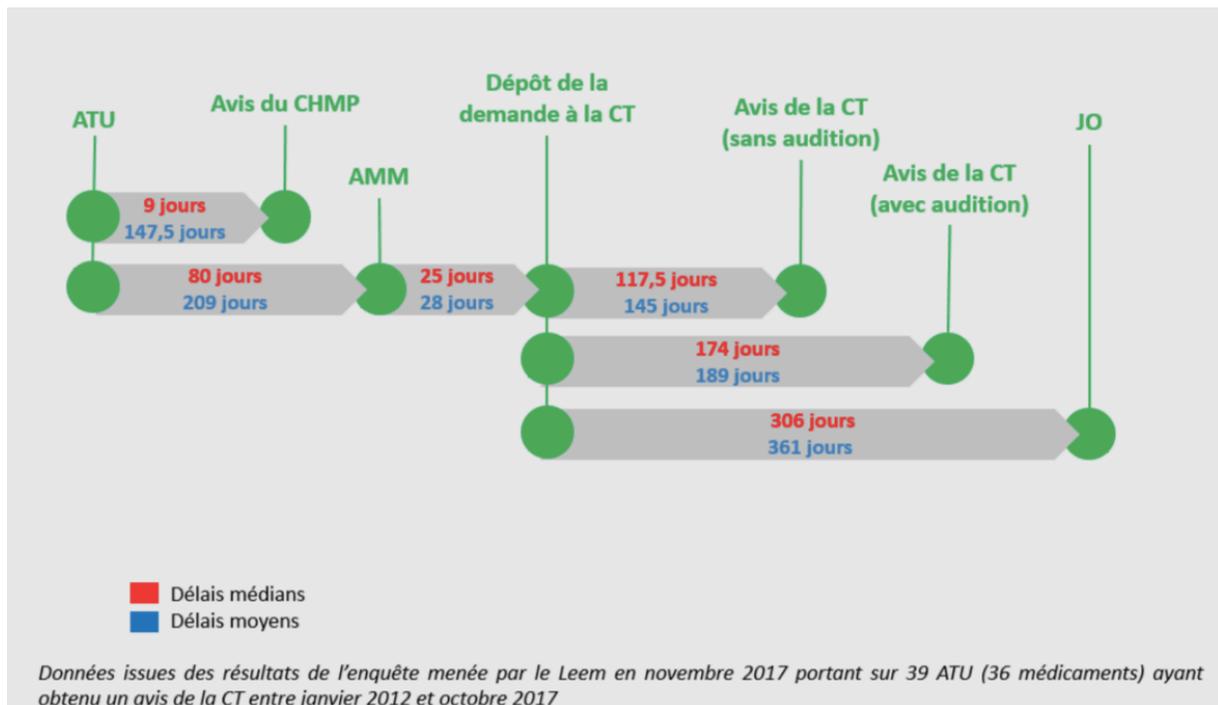


Figure 18 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU (82)

Ces dernières données sont à interpréter avec précaution étant donné que le délai étudié est différent (délai AMM – publication au JO *versus* dépôt du dossier de l'industriel – publication JO), et les périodes considérées le sont également (approbation au niveau EMA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2017 *versus* obtention d'un avis de CT entre janvier 2012 et octobre 2017).

### 3. Des politiques nationales qui tentent de contenir l'explosion budgétaire des dépenses de produits de santé

#### 3.1. Existe-il une hausse des dépenses des médicaments remboursables liée à l'arrivée des innovations en France ?

La campagne internationale « choc » de dénonciation sur le prix des médicaments conduite par Médecins du Monde a été particulièrement remarquée. Ainsi, nous avons pu lire sur des affiches publicitaires « *Chaque année en France, le cancer rapporte 2,4 milliards d'euros* », « *Une leucémie, c'est en moyenne 20 000% de marge brute* » ou encore, « *1 milliard d'euros de bénéfice, l'hépatite C on en vit très bien* ». Des alertes ont par ailleurs été lancées par des oncologues américains lors d'une session de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* afin de ne plus prescrire des

médicaments innovants à des prix trop élevés (notamment les immunothérapies contre le cancer). En France, les oncologues ainsi que La Ligue contre le Cancer ont également dénoncé ces élévations de coût de traitement par le biais de pétitions.

En effet, le marché mondial du médicament est en progression et l'arrivée de nouveaux produits innovants dans les pays développés est le principal facteur d'augmentation des dépenses de santé.

En France, le médicament Sovaldi® coûte 41 000€ pour un traitement curatif de l'Hépatite C de 3 mois. Le coût d'un traitement par Keytruda®, utilisé entre autres dans le cancer du poumon non à petites cellules peut parfois aller au-delà de 100 000€ par patient par an. Le coût moyen des thérapies ciblées contre le cancer se situerait autour de 50 000€ par an et par patient, soit 5 à 10 fois plus que les chimiothérapies classiques selon un avis du Conseil économique, social et environnemental (CESE), datant de 2017 (83) (84).

Malgré les coûts de traitement élevés liés à l'innovation, **le chiffre d'affaires des médicaments remboursables en France est resté stable depuis 2009** sur l'ensemble du marché de la ville et de l'hôpital, en déduisant les remises payées par les industriels (85) (83). Il était de 26,1 milliards d'euros environ en 2017, soit un taux de croissance des ventes en valeur Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) de 0,1% par rapport à 2016 (79). En parallèle à cette stagnation de la croissance, le nombre de patients traités (effet de la démographie et de l'épidémiologie) a augmenté, le vieillissement de la population s'est accentué et deux principales vagues d'innovations pharmaceutiques ont vu le jour pendant cette période (nouveaux traitements de l'hépatite C et immunothérapies dans le cancer).

Cette stabilité des dépenses des médicaments remboursés en France est contrôlée par le gouvernement par différents moyens de régulation mis en place et présentés ci-dessous.

### **3.2. Un cadre budgétaire restreint**

Afin de négocier le PFHT et le cas échéant les prix nets de remises, le CEPS et les laboratoires se basent sur les critères prévus par le code de la sécurité sociale, repris dans la doctrine du CEPS ainsi que dans les accords-cadres pluriannuels. Au-delà des méthodes servant à la fixation des prix des médicaments, les dépenses de santé annuelles liées aux médicaments sont hautement régulées en France.

### 3.2.1. L'ONDAM

Les lois de financement annuelles de la Sécurité Sociale (LFSS) représentent l'un des moyens de maîtrise des dépenses de santé en France depuis 1999. En effet, celles-ci permettent d'organiser l'équilibre entre dépenses et recettes de l'Assurance maladie.

L'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) mis en place par les ordonnances du Plan Juppé de 1996 est un **objectif inter-branches de dépenses à ne pas dépasser** dans les soins de ville, d'hospitalisations et de médico-social. Celui-ci porte tant sur la branche maladie que sur certaines dépenses de la branche accidents du travail et maladies professionnelles (AT- MP). Il est voté chaque année par le Parlement pendant le vote de la LFSS.

Il est à noter que l'ONDAM est un indicateur et non pas un plafond et a été systématiquement dépassé entre 1997 et 2010 (bulles en rouge dans la Figure 19) mais est sous-exécuté depuis (bulles en vert dans la Figure 19) (86).

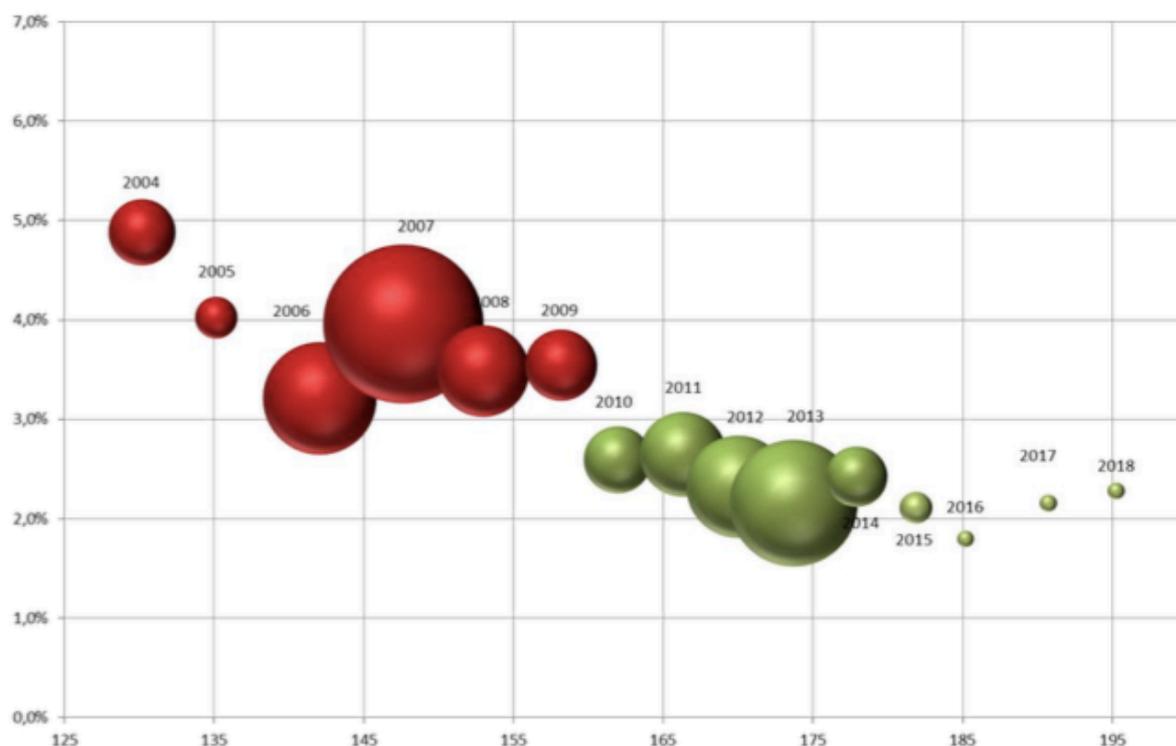


Figure 19 : Niveaux et dépassements de l'ONDAM depuis 2004 (87) – en abscisses : niveau de dépenses constaté en milliards d'euros ; en ordonnées : taux d'évolution associé

Pour 2019, le projet de LFSS a fixé l'ONDAM à **200,3 milliards d'euros**, correspondant à un **taux de progression de 2,5%** par rapport à 2018 (Tableau 8). **Le taux de progression « naturel » des dépenses de santé se situe autour de 4%, c'est pourquoi ne pas dépasser l'ONDAM représente une maîtrise de la dépense.**

	Sous-objectif de dépenses 2019	Taux de progression
Soins de ville (dont médicaments)	91,5 milliards	2,2 %
Établissements de santé	82,7 milliards	2,7 %
Établissements et services médico-sociaux	20,7 milliards	2 %
Autres	5,4 milliards	8 %
Total	200,3 milliards	2,5 %

Tableau 8 : Agrégats de l'ONDAM 2019 ; les soins de ville incluant notamment les médicaments (86)

Afin d'aboutir à cet objectif de dépenses en progression de 2,5% par rapport aux réalisations prévisionnelles 2018 à périmètre constant, un **montant global d'économies de 3,8 milliards d'euros** est nécessaire pour la construction de l'ONDAM 2019. Cette économie se répartit entre différentes thématiques telles que la structuration de l'offre de soins, la pertinence et qualité des actes, la pertinence et l'efficacité des prescriptions d'arrêts de travail et de transports, le contrôle et la lutte contre la fraude et également les **actions sur les tarifs des produits de santé et les remises** (Tableau 9).

Thématiques	Économies attendues en 2019 (en millions d'euros)
<b>Structuration de l'offre de soins</b> <i>Structurer des parcours de soins efficaces (chirurgie ambulatoire, alternatives à l'hospitalisation, réduction des hospitalisations évitables, etc)</i> <i>Améliorer la performance interne des établissements de santé et médico-sociaux</i>	<b>910</b> 210 700
<b>Actions sur les tarifs de produits de santé et remises</b> <i>Prix nets des médicaments en ville</i> <i>Évolution des prix nets des médicaments de la liste en sus</i> <i>Prix nets des dispositifs médicaux en ville</i> <i>Évolution des prix nets des dispositifs médicaux de la liste en sus</i> <i>Remises sur nouveaux produits</i>	<b>1360</b> 700 260 150 50 200
<b>Pertinence et qualité des actes et des produits de santé</b> <i>Pertinence et adaptation tarifaire de la biologie (protocole)</i> <i>Pertinence et adaptation tarifaire de la radiologie (protocole)</i> <i>Pertinence et adaptation tarifaire sur les autres actes</i> <i>Maîtrise médicalisée et structure de prescription des produits de santé (volume, génériques, biosimilaires)</i>	<b>895</b> 120 85 190 500
<b>Pertinence et efficacité des prescriptions d'arrêts de travail et de transports</b> <i>Transports</i> <i>Indemnités journalières</i>	<b>335</b> 135 200
<b>Contrôle et lutte contre la fraude</b>	<b>90</b>
<b>Autres mesures</b>	<b>240</b>
<b>Total ONDAM</b>	<b>3830</b>

Tableau 9 : Économies attendues en 2019 (87)

Nous pouvons constater que les économies devant être générées par les prix ou tarifs (baisses de prix) et remises des produits de santé sont importantes par rapport aux autres thématiques et représentent plus d'un tiers des économies nécessaires au respect de l'ONDAM 2019, soit 1,36 milliards d'euros sur les 3,83 milliards d'euros. En effet, des réductions sur les prix nets des produits de santé anciens vont être appliquées avec 1,16 milliards d'euros dont 960 millions d'euros sur les médicaments afin de dégager les marges d'efficacité nécessaires sur des postes de dépense qui sont dynamiques : dispositifs médicaux et liste en sus avec l'arrivée de nouvelles thérapies innovantes (exemple des CAR-T).

En parallèle, le médicament a représenté 16,6% des remboursements de l'assurance maladie du régime général en 2017 alors que la part du médicament contribuait à hauteur de 43% des économies réalisées dans le cadre de l'ONDAM 2017 selon le Leem, (88) ratio déséquilibré depuis plusieurs années. **Le poste de dépenses relatif au médicament est ainsi le mieux maîtrisé de l'ONDAM.**

### 3.2.2. La clause de sauvegarde

Au-delà des objectifs mis en place visant à réaliser des économies dans les dépenses de santé et à faire baisser le prix des médicaments, le gouvernement français a instauré depuis 1999 un mécanisme d'encadrement du taux de croissance du marché remboursable : la clause de sauvegarde « L », ou initialement « K ». Elle a pour objet de contenir l'évolution du chiffre d'affaires hors taxes des médicaments remboursables réalisé en France, net de remises conventionnelles versées au CEPS. Pour 2019, l'article 51 de la LFSS a fixé un seuil de déclenchement de la clause de sauvegarde (le « montant M ») en cas de croissance du chiffre d'affaires net de remises supérieure à 0,5%. Si la clause est déclenchée, les laboratoires devront verser une contribution financière sous forme de remises à l'assurance maladie.

Les laboratoires conventionnés avec le CEPS ont la possibilité de verser à l'assurance maladie des remises qui permettent d'être exonérés de cette contribution. Depuis 2017, le montant des remises exonératoires doivent cependant représenter au moins 90% du montant théorique de la contribution. Il s'agit ici d'un **mécanisme incitatif à la négociation de prix maîtrisés dans le cadre de la politique conventionnelle, renforçant la position de négociation du CEPS.**

De plus, un mécanisme de régulation similaire et réservé aux traitements contre l'Hépatite C, dit enveloppe « W » a été introduit en 2015 suite à l'arrivée de ces nouveaux traitements coûteux et innovants. Celui-ci prévoyait le versement d'une contribution calculée sur base du chiffre d'affaires des traitements anti-VHC dépassant 450 millions d'euros en 2015, puis 700 millions d'euros en 2016, et dont les laboratoires pouvaient également s'exonérer en versant des remises au moins égales à 90% du montant de la contribution.

Pour la première fois depuis 2008, la clause de sauvegarde « L » avait été activée par le CEPS en 2015 et 2016, ce qui avait conduit aux entreprises pharmaceutiques de reverser respectivement 63 millions d'euros et 132 millions d'euros de remises exonératoires. Le mécanisme « W » s'est traduit par le reversement par les laboratoires de 205 millions d'euros de contributions au titre de 2014, puis de 21 millions d'euros au titre de 2015 (89).

Ainsi, le déclenchement de ces mécanismes de remises vient s'ajouter au contrôle des dépenses de médicaments par l'ONDAM et est donc davantage contraignant pour les laboratoires pharmaceutiques.

### 3.2.3. La régulation économique par les remises produits

Au-delà des remises conventionnelles et exonératoires des contributions « L » et « W » traitées ci-dessus et les remises ATU et post-ATU traitées en première partie, il existe des **remises spécifiques à certains produits**.

Elles sont encadrées par la loi et correspondent aux sommes dues en application aux clauses prévues dans le cadre conventionnel entre le LEEM et le CEPS. En 2017, le montant brut des remises produits avant utilisation des avoirs sur remises dont certains laboratoires peuvent bénéficier s'élevait à 1 365 millions d'euros. Ce montant est en hausse de 36% par rapport à 2016. Le coût effectif payé par l'assurance maladie est, par ces remises réduit, et nous pouvons constater que celles-ci se sont concentrées sur un nombre limité d'entreprises et de produits. En effet, les cinq principaux laboratoires contributeurs représentent 57 % des remises totales dues et 50% de ces remises portent sur une dizaine de produits (79).

Différents types de clauses conventionnelles débouchent sur des accords fondés sur une **logique économique ou de santé publique** (bon usage) :

- Les **clauses prix-volume** : elles sont destinées à prendre en compte les volumes de vente ou sont destinées à sécuriser le non dépassement de la population d'indication ou d'une sous-population d'intérêt. En cas de dépassement d'un chiffre d'affaires défini conventionnellement, des remises sont reversées. Ce sont les remises les plus fréquentes, soit 38% des remises produits totales en 2017 ;
- Les **clauses de respect de la posologie figurant dans l'AMM ou du coût de traitement journalier (CTJ) moyen**, sont calculées sur la base de données de consommation observées afin de faire converger le coût réel de traitement vers une cible définie conventionnellement. Elles peuvent se baser sur les posologies définies dans le cadre de l'AMM ou sur des durées cibles de traitement. Elles représentent 12% des remises produits ;
- Les **clauses de chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) capé** pour les médicaments orphelins mais également élargies à d'autres produits, permettent le reversement de remises égales à 80% ou plus du CA à l'assurance maladie au-delà d'un seuil défini conventionnellement et sont à hauteur de 13% des remises totales ;
- Les **clauses de remises dites « à la première boîte »** correspondent au versement du différentiel entre le prix facial et le prix net souhaité par le CEPS, sans niveau minimal de CA et représentent 29% des sommes dues en 2017.

D'autres clauses menant à des remises existent mais elles sont plutôt basées sur une **logique de performance et restent encore minoritaires** (seulement 5% du montant total des remises en 2017). Il s'agit des contrats conditionnels « payer pour voir » pour lesquels le laboratoire met en place des études en vie réelle afin de récolter des données complémentaires et des contrats de performance au résultat « satisfait ou remboursé » assises sur un ou plusieurs indicateurs de performance et requérant le suivi individuel par un registre notamment.

Ces remises conventionnelles jouent un rôle important dans la réduction du coût des médicaments par rapport aux demandes des entreprises pharmaceutiques. Sur un échantillon de 25 spécialités examinées par la Cour des Comptes dans un rapport, les prix nets après remises étaient comprises entre 2% et 40% du prix facial (89).

#### **4. Une demande et une évaluation du remboursement en décalage avec le contexte actuel de l'innovation**

Dans le cadre de l'évaluation du remboursement des médicaments, la HAS a tendance à se positionner rapidement. Il est vrai que la HAS a déployé des moyens afin d'accélérer ses procédures, d'accompagner les industriels en amont et de permettre un accès plus précoce des patients aux médicaments innovants. Cependant, l'évaluation reste très rigoureuse scientifiquement même dans un contexte d'accélération de l'innovation.

##### **4.1. La nécessité de distinguer les innovations entre elles**

Dans le dernier rapport annuel 2018 de la CT (90), le président de l'instance, Christian Thuilliez, rappelle que le marché des médicaments potentiellement innovants s'accélère depuis plusieurs années. Ceux-ci représentent beaucoup d'espoir pour les patients et les prescripteurs. C'est pourquoi, la CT se doit, selon lui, de distinguer la « vraie » innovation de l'innovation « éphémère ».

##### **4.2. La tentation pour les industriels de demander le remboursement dès les premiers résultats encourageants**

Dans un souci de compétition, les laboratoires pharmaceutiques cherchent à commercialiser le plus rapidement possible leur médicament qu'ils jugent innovant. En effet, le premier médicament d'une nouvelle classe thérapeutique (« *first-in-class* ») qui apporte une plus-value dans une pathologie où le besoin médical est non ou mal

couvert sera, en général, le plus attendu de cette classe par chacune des parties prenantes (communauté scientifique, patients, autorités de santé), par rapport aux médicaments suivants. Nous pouvons rappeler que ce qui déterminera l'évaluation du SMR, au-delà du rapport bénéfice/risque, est la **place du médicament dans la stratégie thérapeutique**. De plus, ce qui déterminera le niveau d'ASMR est, entre autres, **la pertinence de l'effet en termes d'efficacité, qualité de vie et tolérance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents**. Ainsi, le premier médicament de la classe thérapeutique innovante, considérant qu'il soit évalué le premier par la CT se verra probablement attribuer **un SMR et une ASMR plus avantageux** que les traitements de cette même classe qui suivront en raison d'un manque éventuel d'alternatives thérapeutiques et donc d'un besoin médical.

De plus, comme le prix du médicament est fixé en fonction de l'évaluation par la CT et notamment par l'ASMR, la première molécule en négociation de prix pourra se voir attribuer **un prix « premium », plus important que ceux qui suivront**, sauf si une molécule suivante présente une ASMR plus importante que le « *first-in-class* ». Les laboratoires se retrouvent donc dans une « course à l'innovation » depuis la recherche et le développement jusqu'à la négociation de prix afin d'être la première molécule sur le marché et avoir tous les avantages que cela permet en termes de parts de marché et de prix facial.

Dans le contexte stratégique de rapidité de commercialisation du médicament innovant du point de vue des laboratoires en terme de rapidité d'accès sur le marché, et dès lors que les résultats semblent être prometteurs, la tentation de demander un remboursement et un prix est importante.

Ainsi, on peut parfois observer que des laboratoires soumis à une pression concurrentielle forte, déposent des dossiers sur base de résultats de phase II, sans attendre les données plus matures de phase III. Cependant, si ce dépôt de données relativement « précoces » a également pour but de permettre un accès le plus rapidement possible au traitement innovant pour le patient, ceci constitue un risque pour l'évaluation au remboursement. En effet, la CT rappelle dans sa dernière doctrine que l'ASMR est également déterminée par la qualité de la démonstration, c'est-à-dire la comparaison et le choix du comparateur, la qualité de la méthodologie de l'étude, la pertinence du critère de jugement clinique etc... Ainsi le choix stratégique du laboratoire est complexe. D'un côté, il peut souhaiter être le premier sur le marché mais sur base de données trop précoces avec un risque de se voir attribuer un SMR insuffisant et donc un non remboursement ou un SMR modéré ou faible avec un taux de remboursement réduit. Ces trois niveaux de SMR peuvent donner une **image**

**délétère du produit** chez les patients professionnels de santé, et altérer leur confiance pour le laboratoire. L'image du produit et du laboratoire peut également être entravée auprès des autorités de santé qui peuvent estimer que le laboratoire a « sauté des étapes » sous prétexte de posséder une innovation. D'un autre côté, l'industriel peut choisir d'attendre des données plus matures (d'une phase III, randomisée, en aveugle *versus* comparateur par exemple) afin de mettre en valeur son produit et rassurer les autorités de santé, au risque qu'un compétiteur arrive plus rapidement sur le marché.

### 4.3. Les forces d'un dossier pour évaluer l'innovation à sa juste valeur

Les données soumises dans les dossiers de transparence sont parfois trop précoces, immatures, ou présentent des faiblesses méthodologiques qui ne permettent malheureusement pas de juger de la juste valeur du produit présumé innovant. En effet, la CT nous livre, dans sa doctrine (4), qu'elle « *est confrontée à une **augmentation de nouveaux médicaments en situation d'incertitude importante (gains cliniques incertains, mal démontrés compte tenu de la précocité des données) ou de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives*** ».

Outre la quantité d'effet supplémentaire démontrée, le besoin médical, la place dans la stratégie thérapeutique ou l'intérêt de santé publique, la CT porte attention à différents critères dans son évaluation dont celui de la **qualité de la démonstration** :

- La comparaison et le choix du comparateur :

L'approche relative de l'ASMR nécessite une comparaison et l'identification d'un comparateur cliniquement pertinent (CCP). Le CCP peut être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou une autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients. **Une comparaison directe par rapport à un CCP est dès lors attendue par la CT quand elle est possible.**

Du point de vue de la CT, les **études contrôlées randomisées en double aveugle sont le prérequis et la référence incontournable** de chaque médicament. Ce design d'étude garantit l'homogénéité des groupes comparés tout au long de l'étude et permettent donc d'attribuer les différences observées au médicament étudié. Le

double aveugle permet d'éviter les biais liés à la subjectivité du suivi, à l'évaluation des critères de jugement, etc...

Lorsqu'un laboratoire présente au remboursement une étude sans comparaison directe au CCP, il est tenu de le justifier. Cela peut être recevable pour la CT : c'est le cas des développements concomitants, des populations particulières pour lesquelles une extrapolation de l'efficacité peut être envisagée sur base de données de pharmacocinétique ou de données en vie réelle.

Une comparaison indirecte peut être prise en compte si elle est réalisée grâce à des méthodes définies et validées. Sinon, aucune ASMR ne peut être revendiquée sur base de comparaison indirecte qui ne soit pas réalisée selon ces méthodes.

La CT suit généralement le raisonnement de la Figure 20 Figure 20 : Qualité de la démonstration par la comparaison selon la CT ; SMRi : SMR insuffisant, même s'il n'est pas figé et dépend du contexte de l'évaluation.

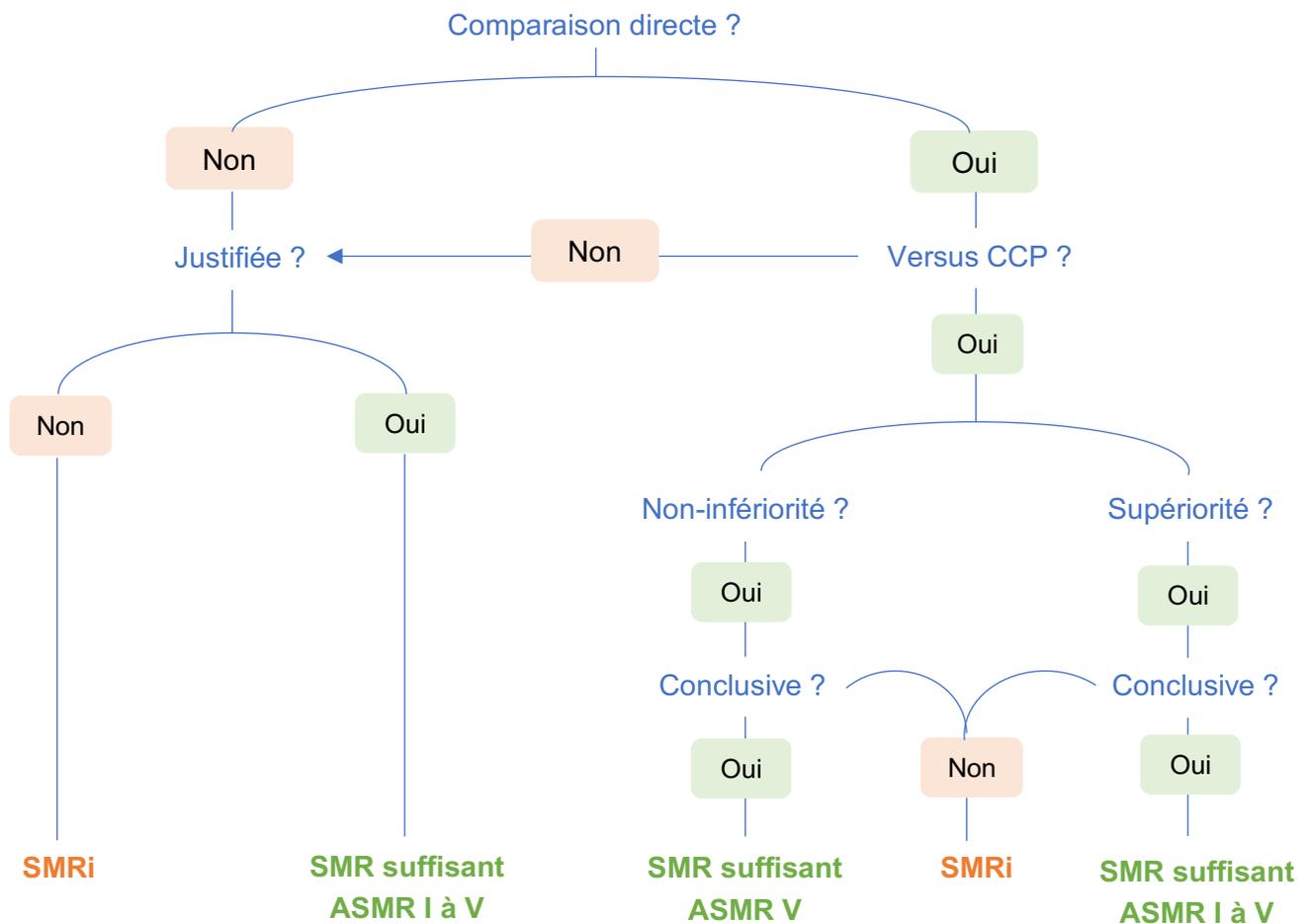


Figure 20 : Qualité de la démonstration par la comparaison selon la CT ; SMRi : SMR insuffisant (4)

L'absence de comparaison directe alors qu'elle était possible peut éventuellement conduire à une ASMR V dans la mesure où la perte de chance peut être écartée. Au-delà d'une étude comparative non statistiquement significative ou d'une étude comparative à un comparateur non cliniquement pertinent sans justification acceptable, la perte de chance peut être une démonstration moins robuste que celle réalisée avec les CCP, une démonstration dans une population non transposable à la population française.

- Le critère de jugement :

Le critère de jugement principal d'une étude doit être un critère cliniquement pertinent quand il est possible de le recueillir. Si le critère n'est pas pertinent, l'industriel est tenu de le justifier.

De même, le recours à un critère de substitution (biomarqueur notamment) est pertinent dans la mesure où l'on retrouve un lien démontré entre celui-ci et un critère clinique de morbi-mortalité, conformément à la définition d'un critère de substitution. Un critère intermédiaire, sans démonstration de lien avec un critère clinique pertinent, peut être pris en compte dans l'appréciation de l'ASMR.

En oncologie, la CT retient préférentiellement comme critère primaire (ou du moins secondaire), le critère de survie globale. Cependant, elle peut prendre en compte la survie sans progression dans les situations où la survie globale ne peut être documentée à court ou moyen terme (espérance de vie longue, modalités thérapeutiques ultérieures multiples...) ou lorsqu'un lien a été démontré entre ces deux critères.

- Le schéma d'étude :

Le schéma de l'étude doit être cohérent avec l'objectif et le plan d'analyse doit, si possible, respecter un contrôle approprié du risque alpha.

**Dans ces situations où la qualité de la démonstration de l'effet du médicament présumé innovant est faible, son efficacité elle-même peut être remise en cause par la CT. Pour cette raison, les laboratoires sont tenus de mettre en valeur leurs produits présumés innovants au travers d'une démonstration robuste.**

#### **4.4. Un durcissement de l'évaluation par la CT**

« La crise Médiator<sup>®</sup> » a suscité des réflexions critiques sur l'ensemble de la chaîne du médicament. Ainsi, des rapports proposant de faire évoluer les critères d'évaluation de la CT (proposition n°26 du rapport de la mission « Médiator : évaluation et contrôle des médicaments » de juin 2011 et recommandations n° 21 et 22 du rapport IGAS d'avril 2012) ont vu le jour. De même, la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament prévoyait un changement dans l'évaluation du médicament :

- Selon l'article 5, l'ANSM « *procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits de santé* » et « *peut demander que les essais cliniques portant sur des médicaments soient effectués sous forme d'essais contre comparateurs actifs et contre placebo* » ;
- Selon l'article 14, « **La demande d'inscription d'un médicament sur cette liste est subordonnée à la réalisation d'essais cliniques contre des**

***stratégies thérapeutiques lorsqu'elles existent, dans des conditions définies par décret en Conseil d'Etat ».***

Ainsi, les industriels avaient reproché à la CT **le durcissement des évaluations** après la loi 2011, **les rendant de plus en plus imprédictibles et illisibles à l'international** (91).

Par ailleurs, en novembre 2015 le rapport Polton, dont l'un des objectifs était de dresser un état des lieux sur le système d'évaluation des produits de santé en place, proposait des solutions sur son évolution. La question d'appréciation des nouveaux produits dans les années qui suivent est au centre du rapport, notamment dans un contexte où l'arrivée de nouvelles innovations renchérisant fortement le coût des traitements. Les réflexions présentées dans ce rapport avaient alors proposé trois scénarios de réforme de l'évaluation du médicament :

- le premier proposait une simplification et une clarification des critères avec le maintien des deux indicateurs SMR et ASMR, ce dernier renommé en **Valeur Thérapeutique Relative (VTR)** ;
- les deux autres impliquant des modifications législatives importantes et la création d'un critère d'évaluation unique : l'Index Thérapeutique Relatif (ITR) ;
  - o l'un avec le maintien de taux de remboursement différenciés,
  - o l'autre avec un taux de remboursement unique.

En décembre 2017, un groupe de travail a été constitué afin de rouvrir le chantier sur l'évaluation des médicaments. Il était composé des services du ministère, de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et de la HAS à l'occasion de la sortie du rapport Polton 2.

En réponse au rapport Polton, la HAS s'efforce, sur le premier scénario, d'améliorer la lisibilité de divers critères (CCP, population cible, besoin médical), de justifier davantage l'obtention de l'ASMR, de clarifier la lisibilité de ses avis au travers notamment de sa doctrine.

Dans le cadre de cette thèse, une recherche a été effectuée grâce à la base de données Prismaccess afin d'évaluer la **tendance des attributions de SMR insuffisants (SMRi)** pendant dix années, entre 2009 et 2018.

Pour la recherche avancée, les critères sélectionnés ou saisis manuellement qui ont permis l'obtention des données ont été les suivants :

- Date avis CT : 01-2009 à 12-2009 ; 01-2010 à 12-2010 ; 01-2011 à 12-2011 ; 01-2012 à 12-2012 ; 01-2013 à 12-2013 ; 01-2014 à 12-2014 ; 01-2015 à 12-2015 ; 01-2016 à 12-2016 ; 01-2017 à 12-2017 ; 01-2018 à 12-2018 ;
- Type de demande : Inscription et/ou Extension d'indication ; en effet nous nous concentrons sur les dossiers d'inscription d'une ou plusieurs indication(s) au remboursement ;
- Classification : Nouveau produit et/ou nouvelle indication et/ou nouvelle association ;
- SMR : important et modéré et faible et insuffisant pour connaître le nombre total d'avis par an puis affinement des critères de recherche en sélectionnant « SMR insuffisant » afin de retrouver les SMRi pour chaque année.

Pour rappel, un SMRi correspond à un avis défavorable au remboursement pour une indication donnée, une population donnée. Une demande d'inscription au remboursement peut concerner une ou plusieurs indications. Nous distinguerons ici deux types de situation autour des SMRi :

- Les avis pour lesquels la CT **n'est pas favorable au remboursement du produit** dans l'(les) indication(s) demandée(s), c'est-à-dire, les avis qui comportent un ou plusieurs SMRi exclusivement (SMRi exclusifs) ;
- Les avis pour lesquels la CT n'est pas favorable au remboursement du produit dans au moins une indication demandée ou une partie d'une indication demandée mais étant favorable au remboursement de celui-ci dans au moins une autre indication demandée ou dans une autre population de l'indication. Cela correspond aux avis comportant au moins un SMRi dans une indication, une population et un SMR important et/ou modéré et/ou faible. En d'autres termes, nous considérons cette situation comme une **restriction du remboursement**.

Le nombre d'avis de transparence rendus par an pour les inscriptions et extensions d'indications toutes aires thérapeutiques confondues est en augmentation sur la période 2009-2018. La CT a ainsi rédigé 95 avis en 2009, avec « un creux » en 2011 et 66 avis contre 162 avis en 2018 pour ces types de demandes (Figure 21). Ceci constitue une augmentation moyenne de 7,2 avis par an.

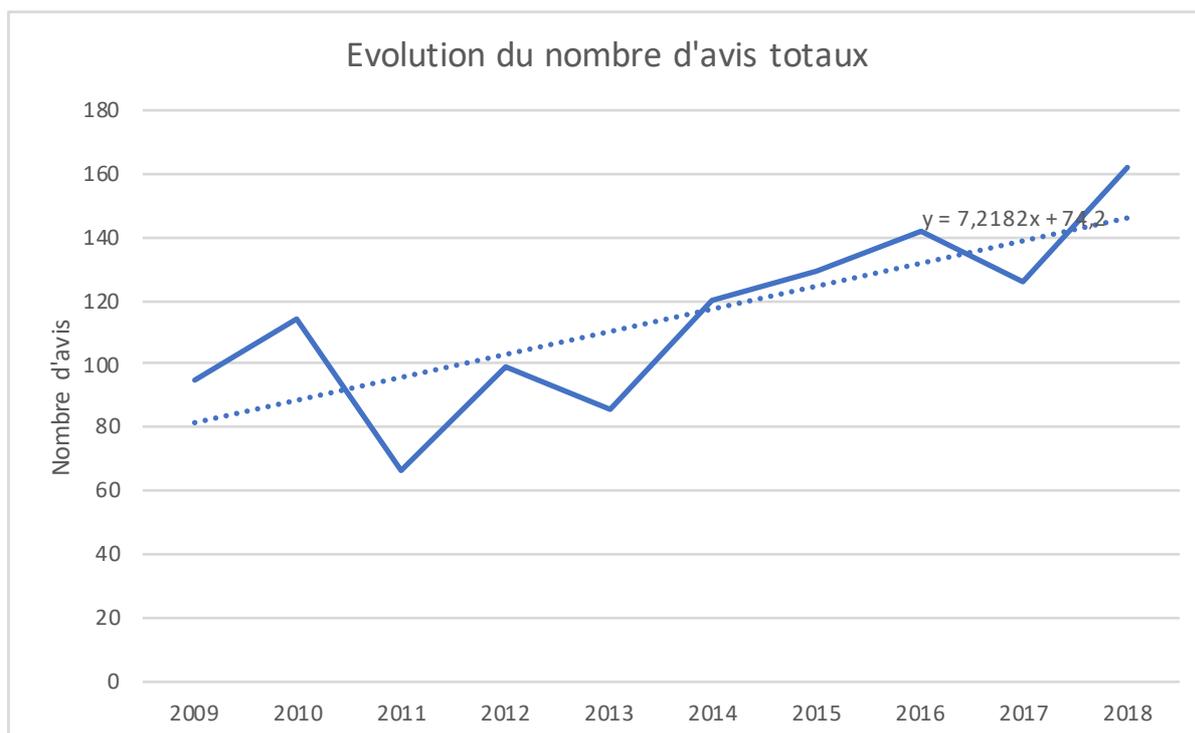


Figure 21 : Évolution du nombre d'avis de transparence entre 2009 et 2018 - Toutes aires thérapeutiques (inscriptions et extensions d'indication)

Les taux de SMRi exclusifs et de restrictions de remboursement étaient respectivement de 3,2% et 4,2% en 2009 et respectivement de 11,7% et 18,5% en 2018. Les deux courbes en trait plein de la Figure 22 correspondent à l'évolution de la proportion des SMRi exclusifs et des restrictions de remboursement entre 2009 et 2018. Les droites en pointillés apportent une approche tendancielle. Ainsi, nous pouvons constater une **augmentation des SMRi exclusifs ainsi que des restrictions de remboursement**. Les restrictions de remboursement sont devenues plus fréquentes que les SMRi exclusifs et leur proportion est ainsi devenue plus importante que celles des SMRi exclusifs.

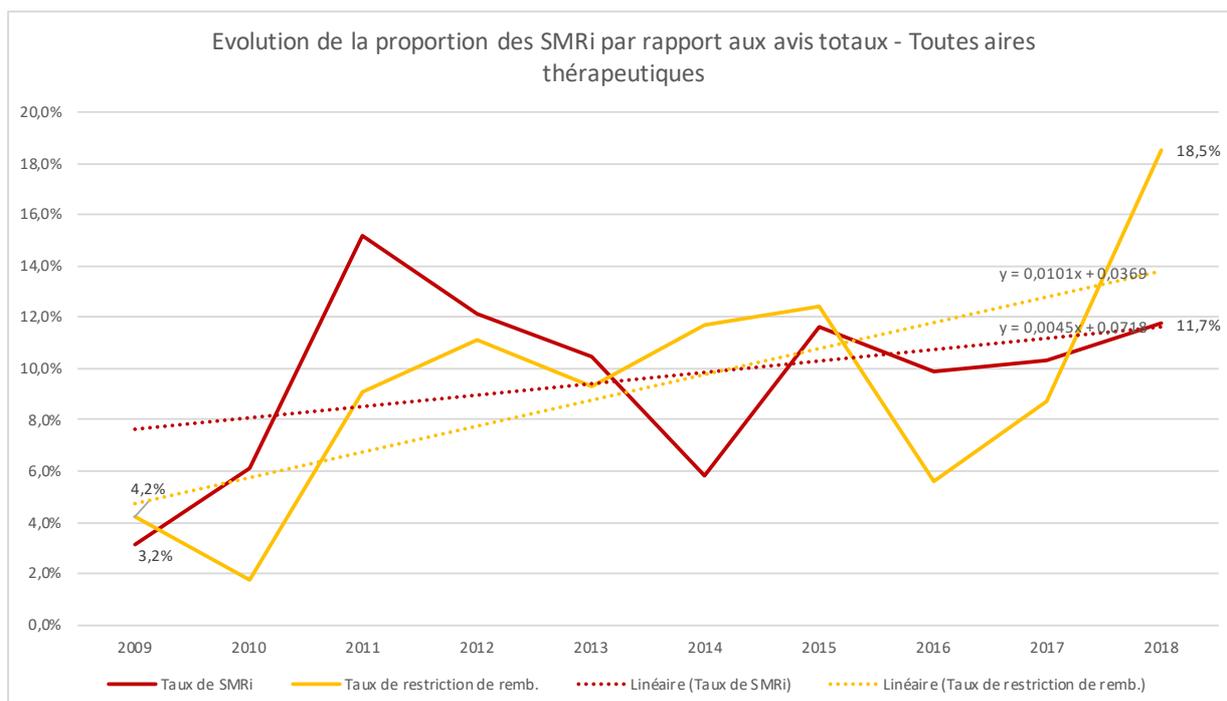


Figure 22 : Évolution de la proportion des SMRi par rapport aux avis totaux par an - Toutes aires thérapeutiques

En 2009 et 2010, la proportion de SMRi cumulés (exclusifs ou non : dans toutes ou partie des indication(s) du produit) était de moins de 10% par rapport au total des avis pour ces années. Dans les années suivantes, cette proportion cumulée était de plus de 15% et atteignant plus de 30% en 2018 (Figure 23).

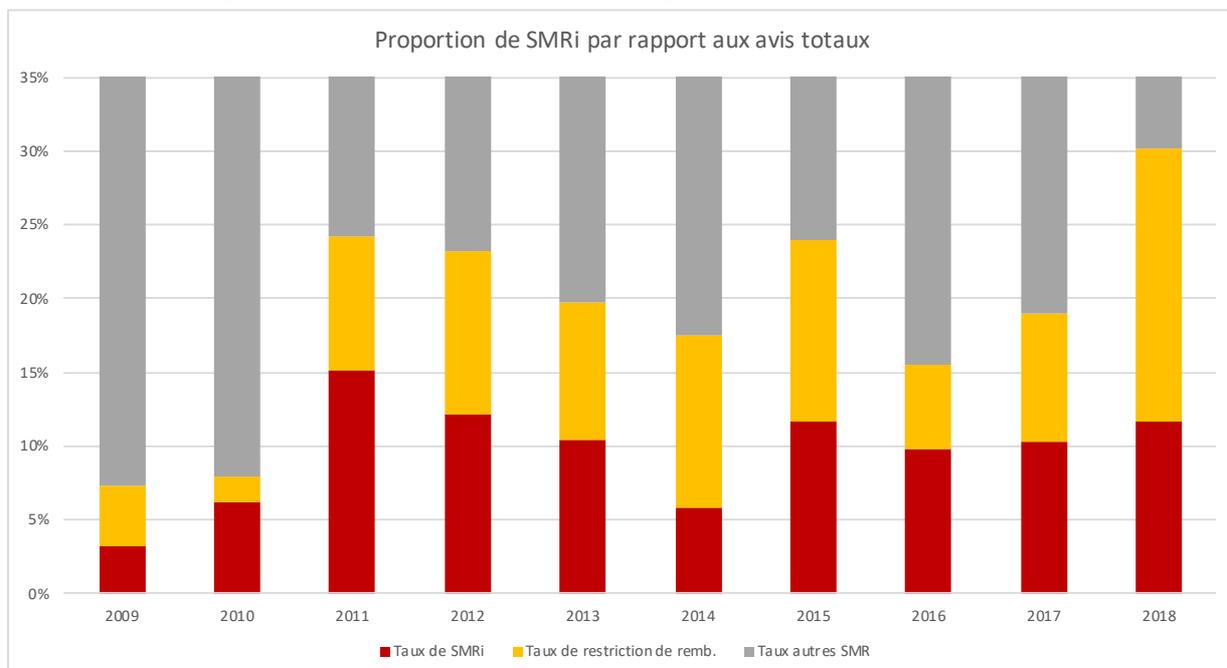


Figure 23 : Proportion de SMRi (exclusifs ou non) par rapport aux avis totaux

Une analyse des avis comportant un avis entièrement défavorable au remboursement et des avis présentant une restriction du remboursement sur l'aire thérapeutique de l'oncologie (héματο-oncologie et tumeurs solides) a également été réalisée, puisque de nombreuses innovations thérapeutiques arrivées sur le marché font partie de cette aire thérapeutique.

Le nombre d'avis de transparence en oncologie a augmenté au cours des dernières années. Il est passé de 12 avis rendus en 2009 à 46 avis rendus en 2018, soit une augmentation moyenne de 3,5 avis par an sur 10 ans.

Aucun SMRi n'a été attribué en 2009 en oncologie. Jusqu'à 2013, aucun produit en oncologie n'avait fait l'objet d'une restriction de remboursement. En 2018, 28,3% des avis comportaient une restriction de remboursement et 17,4% étaient défavorables à l'inscription au remboursement d'un produit. La proportion de SMRi exclusifs dans un avis de transparence est stable sur 10 ans, cependant nous pouvons constater une augmentation des avis comprenant une restriction du remboursement en oncologie (Figure 24).

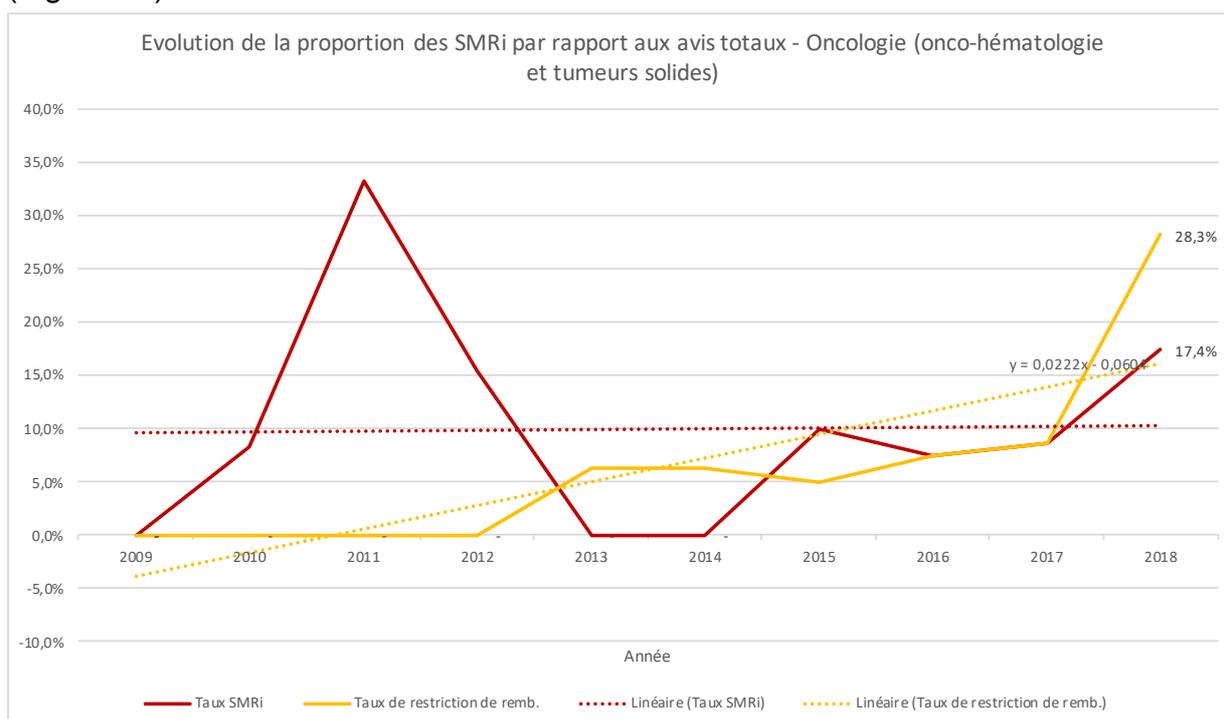


Figure 24 : Évolution annuelle de la proportion des SMRi par rapport aux avis totaux - Oncologie

Le taux de SMRi ainsi que le taux de restriction de remboursement semblent donc être plus important en oncologie que dans toutes les aires thérapeutiques confondues.

Le Tableau 10 ci-dessous indique les raisons pour lesquelles des produits en oncologie ont obtenu un SMR insuffisant en 2018 (SMRi exclusifs). Ainsi, nous constatons que les raisons sont multiples et sont les suivantes :

- Une **absence de comparaison** : de nombreuses études de phase II non comparatives sont soumises dans les dossiers, alors que dans certains cas une comparaison était possible, en effet un comparateur ayant une AMM au moment de la réalisation de l'étude devrait être intégré dans un bras comparateur de l'étude ;
- Un **choix de comparateur remis en question** : le comparateur n'est pas toujours celui utilisé dans la pratique habituelle en France, pour l'indication ou la ligne de traitement concernée ;
- Le **rapport bénéfice/risque mal établi** : c'est le cas par exemple d'études non comparatives qui ne permettent pas de démontrer un bénéfice en terme de survie ou encore d'études comparatives mais versus un comparateur non pertinent ;
- Le **rapport bénéfice/risque insuffisant** : par la démonstration d'absence de bénéfice, d'une quantité d'effet indéterminable, et/ou des effets indésirables trop importants... ;
- Une **absence de place dans la stratégie thérapeutique** : au regard de la quantité d'effet limitée, d'un rapport bénéfice/risque mal établi ou insuffisant et de l'existence d'alternatives thérapeutiques ;
- Des **réserves méthodologiques** : un plan d'analyse statistique qui ne permet pas de déterminer la quantité d'effet intrinsèque du produit étudié, d'un cross-over non optimal, une population étudiée différente de celle de l'AMM, soit trop restreinte ou soit trop large, d'un nombre de patient trop faible ou encore d'analyse de sous-groupes non prévues au protocole, d'un schéma posologique du produit étudié ou du comparateur non approuvé dans le cadre de l'AMM et la pratique courante ;
- Une **absence de données de qualité de vie**.

Ainsi, la CT ne se limite pas à l'évaluation d'une quantité d'effet supplémentaire, de la pertinence clinique par rapport à une alternative existante. Au vu de la croissance de

l'arrivée des innovations sur le marché, nous constatons que dans la pratique, **la qualité de la démonstration** est un élément systématiquement pris en compte et est un facteur déterminant de l'avis sur le remboursement. En effet, l'absence de comparaison, le mauvais choix du (ou des) comparateur(s), des défauts dans la qualité méthodologique de l'étude, une inadéquation de la population incluse par rapport à celle de l'indication, la non pertinence du critère de jugement clinique et son caractère non significatif peuvent conduire à un SMRi.

**L'absence de place dans la stratégie thérapeutique**, élément également déterminant du niveau de SMR est retrouvé dans de nombreux rationnels d'obtention de SMRi. Selon les données cliniques disponibles, une hiérarchisation ou une mise en perspective de la place du médicament évalué par rapport aux autres thérapeutiques disponibles peut être réalisée. Cette appréciation dépend du contexte de l'évaluation, elle est donc évolutive. C'est pourquoi, elle est reconsidérée à chaque nouvelle évaluation, notamment lors de réévaluations de classes thérapeutiques.

La place de la stratégie thérapeutique représente également un vecteur de valorisation du médicament, notamment dans les situations où la qualité de la démonstration et la quantité d'effet ne permettent pas de valoriser l'ASMR.

**L'absence de données de qualité de vie** peut impacter négativement l'évaluation, dès lors qu'elles sont attendues par la CT, en particulier pour les maladies chroniques et/ou invalidantes et pour la fin de vie.

Ces données contribuent à l'évaluation de l'effet clinique. En fonction du contexte médical et en complément des données d'efficacité et de tolérance, la démonstration d'un gain de qualité de vie pourra conduire à une ASMR supérieure à V lorsqu'elle a recours à des échelles validées et adaptée à l'objectif, et que sa méthodologie est rigoureuse : objectif et seuil de pertinence clinique pré-spécifiés au protocole, double aveugle etc...

Produit	Date d'avis	Indication concernée	Étude(s) évaluée(s)	Rationnel	Commentaires (ATU ? ASMR demandée ? audition ?)
Tecentriq (atezolizumab)	24 janv. 2018	Carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure à base de platine ou considérés inéligibles au cisplatine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase II non comparative en 1L</li> <li>- Phase III randomisée ouverte comparative en 2L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rapport B/R mal établi :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ph. II non comparative ne permet pas de démontrer le bénéfice de survie ;</li> <li>○ Comparaison réalisable versus chimio à base de carbo</li> </ul> </li> <li>• <b>Rapport B/R insuffisant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ph. III démontre l'absence de bénéfice de survie</li> </ul> </li> <li>• Pas de place dans la strat. thé. : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Alternatives</b> thérapeutiques : anti-PD1...</li> </ul> </li> </ul>	ATU en 3L Besoin méd. Part. couvert ASMR demand. multiple Demande retirée
Kispalyx (lenvatinib)	21 fev. 2018	En association avec l'évérolimus dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du rein avancé ayant reçu un traitement antérieur par anti-VEGF	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase Ib/II versus everolimus seul</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rapport B/R insuffisant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absence de démonstration d'OS ;</li> <li>○ Augmentation des EI ;</li> <li>○ Étude de phase II</li> </ul> </li> <li>• Pas de place dans la stratégie de prise en charge du cancer du rein : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Alternatives existantes</b> (nivolumab et cabozantinib ayant montré leur supériorité vs everolimus)</li> </ul> </li> </ul>	Besoin méd. Part. couvert ASMR IV demand

Mekinist + Tafinlar (trametinib + dabrafenib)	07 mar. 2018	CBNPC avancé porteur d'une mutation BRAF V600	- Phase II non comparative multi- cohortes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rapport B/R mal établi :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pas de données robustes comparatives versus CCP (chimio) alors que celle-ci était possible ;</li> <li>○ pas de données de QoL ;</li> <li>○ pas de données sur la valeur pronostique de la positivité de la mutation V600</li> </ul> </li> <li>• <b>Pas de place dans la stratégie thérapeutique</b> de prise en charge du CBNPC avec mutation BRAF V600</li> </ul>	Besoin méd. part. couvert ASMR IV demand Audition
Lartruvo (olaratumab)	30 mai 2018	En association à la doxorubicine, traitement du sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine	- Phase II « <i>Proof of concept</i> », ouverte, randomisée, olaratumab en association à la doxorubicine, puis olaratumab poursuivi en monothérapie versus doxorubicine seule	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pb dans le <b>choix du comparateur</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Doxo pouvait être associée à ifosfamide (augmentation réponse et PFS) ;</li> </ul> </li> <li>• <b>Pas de différenciation d'effet</b> entre association puis entretien par olaratumab ;</li> <li>• <b>Pb méthodologiques</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cross-over non optimal ;</li> <li>○ schéma posologique avec 8 cycles de doxo n'est pas celui habituellement utilisé ;</li> <li>○ Pas de données de QoL</li> </ul> </li> <li>• <b>Attente de résultats de ph. III</b></li> <li>• <b>Alternative thérapeutique</b> : en part. doxo seule ou en association</li> </ul>	Médicament orphelin ASMR III dem.
Yervoy (ipilimumab)	27 juin 2018	Patients <b>adolescents de 12 ans et plus</b> atteints de mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	- Phase II non comparative	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'adolescent</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ph. II non comparative avec 4 patients, avec potentiellement une tolérance moins bonne que chez l'adulte</li> </ul> </li> </ul>	Besoin méd. non couvert ASMR IV dem.

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle du mélanome avancé chez l'adolescent :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ thérapies ciblées et anti-PD1 (recommandations chez l'adulte)</li> </ul> </li> </ul>	
Decapeptyl (triptoréline)	19 sept. 2018	Traitement adjuvant, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récurrence, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase III comparative, tamoxifène en association à la suppression de la fonction ovarienne versus tamoxifène en monothérapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Démonstration d'<b>absence de bénéfice</b> sur le critère principal (survie sans maladie)</li> <li>• <b>Réserves sur la méthodologie</b> de l'essai clinique : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Impossibilité de mesurer la quantité d'effet intrinsèque de la triptoréline,</li> <li>○ Population de l'étude différente de celle de l'AMM,</li> <li>○ Données spécifiques de sous-groupes non prévues au protocole (patientes à haut risque de récurrence, population de l'AMM)</li> </ul> </li> <li>• <b>Dosage étudié différent</b> de celui disponible</li> </ul>	Besoin méd. non couvert ASMR V dem. Audition
Fotivda (tivozanib)	07 nov. 2018	Traitement de <b>première ligne</b> chez des patients adultes atteints d'un CCR avancé et chez des patients adultes n'ayant jamais reçu d'inhibiteur des voies VEGFR et mTOR suite à une progression de la maladie après un traitement antérieur par cytokine pour leur CCR avancé	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase III ouverte, randomisée, tivozanib versus sorafénib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hétérogénéité des patients</b> inclus dans l'étude : 1ère ligne (70%) et 2ème ligne</li> <li>• <b>Comparateur non indiqué en 1ère ligne</b>, alors que sunitinib et bevacizumab avaient l'AMM à la date de réalisation de l'étude</li> <li>• <b>Quantité d'effet non déterminable</b></li> </ul>	Besoin méd. part. couv. ASMR V dem

Tableau 10 : Produits en oncologie ayant obtenu exclusivement un SMR insuffisant en 2018 (CCR : carcinome des cellules rénales ; OS : Survie Globale)

#### **4.5. Une méthodologie de la CEESP non adaptée à l'innovation**

Les maladies rares ne sont pas suffisamment prises en compte dans la méthodologie de la CEESP. En effet, les études sur les médicaments orphelins impactent un nombre très restreint de patients et ne répondent pas aux « standards » attendus par la CEESP. La formulation de « réserves méthodologiques majeures » dans leurs avis impactent par la suite les négociations de prix y compris pour les médicaments les plus innovants.

#### **4.6. Des conflits d'intérêt rendant le recrutement d'experts difficile**

La CT et plus largement la HAS, lance régulièrement des appels à candidatures qui ont pour vocation de constituer un groupe d'experts susceptibles de contribuer à l'évaluation de la demande d'inscription sur les listes de médicaments remboursables. Les missions des experts ont pour but d'exprimer leur position personnelle sur le(s) dossier(s) qui leurs sont adressés. Ils répondent généralement à des questions posées sur les données cliniques disponibles et sur la place dans la stratégie thérapeutique. Ces experts rédigent ensuite un rapport et peuvent éventuellement être sollicités pour participer à la séance d'examen par la Commission. Leur expertise est un des éléments pris en compte par la CT (entre autres Commissions) pour rendre son avis.

Les compétences recherchées sont généralement en lien avec la pathologie et le produit à évaluer. Les candidat(e)s doivent donc avoir une expertise dans le domaine étudié.

Il est alors indispensable de garantir l'indépendance des travaux de la HAS. C'est pourquoi les experts qui collaborent avec la HAS ne peuvent traiter une question pour laquelle ils auraient un lien direct ou indirect. Les candidat(e)s doivent donc déclarer publiquement leur(s) lien(s) d'intérêts.

Le déclarant doit préciser :

- son activité principale actuelle rémunérée ou non ;
- ses activités principales et accessoires, rémunérées ou non, exercées au cours des cinq années précédentes (participation à une instance décisionnelle, activité de conseil, travaux scientifiques et études, rédactions d'articles ...) ;
- toute activité exercée ou dirigée actuellement ou en cours des cinq dernières années par ses parents et enfants, son conjoint, concubin ou partenaire, etc ...
- etc...

L'examen des candidatures tient compte du domaine et du niveau d'expertise et des liens d'intérêt de l'expert.

**La présence de liens d'intérêt, avec les industriels notamment, peut rendre le recrutement d'experts difficile**, et peut conduire à recruter des experts moins spécialisés dans le domaine étudié.

Un comité de validation des déclarations d'intérêts est mis en place à la HAS depuis 2017, avec un déontologue à sa présidence. Les recrutements de membre de commission, de membre de groupe de travail, d'expert ou d'agent ne peut intervenir sans que la situation de liens d'intérêts n'ait été validée par ce comité. Ce comité est également saisi des cas d'actualisation de déclarations d'intérêts de personnes déjà recrutées qui présentent de nouveaux liens d'intérêts ainsi que de situations présentant des difficultés particulières. Il examine à l'avance l'ordre du jour de chaque réunion du collège délibératif de la HAS afin de pouvoir prescrire le déport d'un expert ou membre sur un ou des points particuliers de cet ordre du jour (92).

Dans le cadre de maladies rares où le nombre de spécialistes du domaine scientifique est très peu élevé, le dernier rapport annuel du déontologue de la HAS (92) constate que le spécialiste de la maladie rare étudiée est généralement également l'auteur d'une importante étude scientifique. Ainsi il entretient des liens significatifs réguliers avec le laboratoire produisant le seul médicament existant pour cette maladie. Dans ce contexte il paraît difficile de faire appel à un autre professionnel de santé ayant les mêmes compétences et sans conflit d'intérêt. La HAS se résout alors à ne faire entendre l'expert que sous le régime de l'audition. Le regret est fréquemment exprimé par les services de la HAS sur ces rigueurs imposées qui limitent de façon excessive l'exploitation, sur le plan scientifique, des compétences du spécialiste.

#### **4.7. Impact de l'évaluation sur l'inscription sur la liste en sus**

La liste en sus constitue un outil indispensable pour l'accès à l'innovation thérapeutique à l'hôpital puisqu'elle permet la prise en charge à 100% des médicaments onéreux qui ne peuvent pas entrer dans un tarif de séjour hospitalier.

Pour rappel, les critères cumulatifs de l'inscription sur la liste en sus sont fixés par le décret du 24 mars 2016 (54). Deux des critères sont basés sur le niveau de SMR qui doit être majeur ou important et le niveau d'ASMR qui doit être majeur (I), important (II) ou modéré (III). Il peut être mineur (IV) si l'indication présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Il peut être mineur (IV) ou inexistant

(V) si les comparateurs pertinents sont déjà inscrits. L'inscription sur cette liste en sus se fait depuis 2014, par indication et non par produit.

Les représentants des fédérations hospitalières soulignent d'ailleurs l'intérêt majeur du dispositif de la liste en sus pour éviter toute perte de chance pour les patients et permettent une meilleure équité dans la prise en charge des soins (93).

Or, les critères fixés depuis 2016 sont rigides et parfois en décalage avec les avancées scientifiques et les besoins des malades. En particulier, le critère de l'ASMR qui a la vocation de servir de base pour la négociation du prix, détermine ici un mode de prise en charge ou un critère d'accès au remboursement. Les produits avec une ASMR IV ne sont donc pas automatiquement inscrits sur la liste en sus contrairement aux produits d'ASMR I à III. Pour les produits avec une ASMR IV ou V, un « comparateur pertinent » doit déjà être inscrit sur la liste en sus. Les avis sur la détermination du comparateur pertinent peuvent diverger et donner lieu à des appréciations différentes.

Ainsi, il existe des cas où des traitements n'obtiennent pas leur inscription sur la liste en sus alors qu'ils présenteraient selon les laboratoires et la communauté scientifique et médicale, un intérêt thérapeutique pour certains malades. De plus, les représentants du Leem ont relevé que certains produits ne pouvaient pas intégrer la liste en sus pour des raisons juridiques et ne pouvaient être compris dans un GHS pour des raisons économiques. En effet, si le produit coûteux entre dans un financement au niveau des GHS, cela signifie que l'établissement de santé doit en assumer la dépense car le prix du médicament dépasse celui du GHS. En pratique, la non-inscription ou la radiation peut conduire à ce que les prescripteurs ne puissent pas prescrire ces médicaments du fait de la tension financière que connaissent les établissements de santé. Quelques exemples médiatisés ont été jugés comme entraînant une perte de chance pour les patients :

- Yervoy® (ipilimumab) a été radié en 2018 de la liste en sus car il a été réévalué avec un SMRi dans le traitement du mélanome en 1<sup>ère</sup> ligne et en 2<sup>ème</sup> ligne en présence de la mutation B-RAF. Cependant, son utilisation en association avec Opdivo® (nivolumab) est recommandée par l'INCa comme traitement de première ligne dans des cas de mélanome métastatique ;
- Xofigo® (radium 223) a été évalué avec une ASMR IV dans le cancer de la prostate métastatique et n'avait pas de comparateurs inscrits sur la liste en sus, de ce fait, il n'a pas pu être inscrit sur la liste en sus au regret des patients ;
- Avastin® (bevacizumab) a obtenu en 2016 une ASMR IV dans le cancer du col de l'utérus mais étant donné que la chimiothérapie, comparateur pertinent n'est

pas sur la liste en sus, Avastin® n'a pas pu être inscrit lui-même pour cette indication. Ceci a largement été dénoncé par la communauté médicale ;

- Erwinase® (L-asparaginase) a été évalué en 2015 dans la leucémie aiguë lymphoblastique dans une population principalement pédiatrique et avait obtenu une ASMR IV. En l'absence de CCP, ce produit n'a pas pu être inscrit sur la liste en sus ;
- D'autres exemples de couples médicaments/indication malheureusement non-inscrits ont été identifiés par l'INCa et Unicancer : Yondélis® (sarcome des tissus mous), Abraxane® (cancer du pancréas), Cyramza® (cancers gastriques).

De plus, la situation est jugée **inéquitable et discriminante** pour les médicaments hospitaliers au regard des produits de ville dont l'admission au remboursement ne dépend pas du niveau d'ASMR mais du SMR uniquement.

## 5. Des négociations de prix longues voire une rupture de dialogue

L'étape ultime, celle de la négociation de prix, est connue comme étant l'étape la plus complexe de ce processus. Si de leur côté, les industriels tiennent à faire valoir leur intérêts en terme de rentabilité, le Comité doit quant à lui veiller au respect du budget de l'ONDAM et a des responsabilités croissantes pour générer des économies. Les négociations en vue de la fixation de prix sont donc souvent sous tensions et longues, bien au-delà des délais réglementaires : 213 jours lorsque la négociation a abouti et 309 jours lorsqu'elle n'a pas abouti pour les médicaments non génériques.

### 5.1. Les considérations des industriels

#### 5.1.1. Le retour sur investissement (94)

Le médicament est le fruit d'un long parcours coûteux et risqué de **recherche et développement** (R&D) avant son arrivée sur le marché. A cet important poste de dépense s'ajoutent, entre autres, les **coûts de production et de commercialisation**.

Le secteur pharmaceutique est l'un des secteurs économiques dont l'effort de recherche est le plus important. En valeur absolue du budget total, l'industrie pharmaceutique est en 3<sup>e</sup> position après la construction aéronautique et spatiale et l'industrie automobile. Par contre, le budget de recherche de l'industrie

pharmaceutique représente 9,8% de son chiffre d'affaires en 2015 contre 4,8% pour l'automobile.

On estime que parmi 10 000 molécules criblées, 10 parviendront à un dépôt de brevet et seulement une entrera sur le marché. De plus, une étude de 2012 avait estimé que mettre au point une nouvelle molécule représentait un investissement d'environ 900 millions de dollars, voire 1,5 milliards de dollars en tenant compte du coût du capital. En effet, les apporteurs de capitaux (actionnaires ...) attendent un retour sur investissement, mesuré en taux de rentabilité attendu, assimilable au coût des projets (R&D particulièrement).

Une **hausse continue des coûts de développement** de nouveaux médicaments a été constatée ces dernières années du fait de **l'enchérissement des coûts de développement** (croissance de 10% par an), expliqué par :

- L'enchérissement des études cliniques accompagné de protocoles plus complexes, un nombre croissant d'indicateurs et de patients requis par les autorités ;
- L'allongement de la durée des études notamment en oncologie et dans les maladies du SNC ;
- L'augmentation du taux d'échec notamment dans les maladies chroniques et dégénératives.

De plus, le médicament n'est pas un produit constant et figé dans le temps, ainsi son prix ne peut se limiter à l'ensemble des coûts qui le composent. La structure de coût du médicament est complexe : elle ne peut se déduire par produit ni par pays. En effet, l'investissement en R&D se fait souvent dans une logique de portefeuille et il est difficile d'associer un coût à un seul produit. Par ailleurs, la R&D se fait généralement à l'échelle mondiale, ne permettant pas de rapporter un coût de développement par pays.

L'amortissement financier de ces projets de R&D, ne pouvant se faire qu'au plan mondial, celui-ci se voit complexifié par l'arrivée tardive des innovations sur le marché et la concurrence précoce des génériques ou biosimilaires. En effet, la molécule est protégée par un brevet pour une durée de 20 ans (pouvant être prolongé de 5 ans par un certificat complémentaire de protection) dès son identification. Celle-ci faisant ensuite l'objet d'études cliniques successives pendant une dizaine d'années, elle doit encore franchir les différentes étapes réglementaires dont celle de la fixation de prix par le CEPS. C'est pourquoi, compte tenu de la complexité du processus d'accès au marché, l'innovation ne bénéficie d'une **protection commerciale effective que de 10**

**ans en moyenne.** De plus, l'innovation thérapeutique n'atteint sa population cible qu'en quelques années (presque au terme de la protection par le brevet).

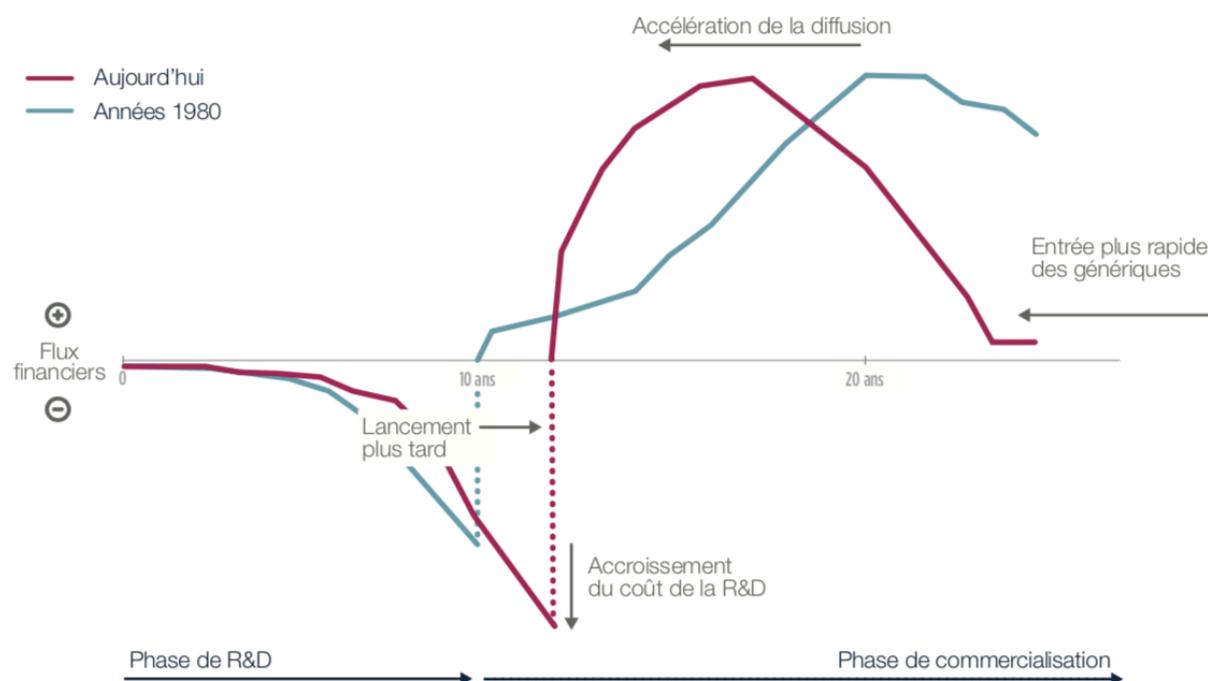


Figure 25 : Cycle de vie du médicament - investissements et diffusion - années 1980 versus aujourd'hui (94)

D'un point de vue plus international, l'accord-cadre de décembre 2015 a ouvert la possibilité de tenir en considération les investissements réalisés par les laboratoires dans l'Union Européenne pour la fixation initiale du prix, ou pour sa révision (14). L'article 18 prévoit en pratique, une stabilité de prix octroyée par le CEPS. Il s'agit en fait, de la régularisation d'une pratique ancienne des pouvoirs publics à **prendre en compte les engagements des industriels dans les nouveaux investissements** et la création ou le maintien des emplois existants. Les lettres d'orientations ministérielles successives adressées au président du CEPS recommandent une politique qui **favorise l'attractivité de la France** en termes de rayonnement de recherche et d'activité économique, mais également incitent à **soutenir le dynamisme des industries de santé**. Cependant, la lettre d'orientation d'août 2016 (95) nuance ce soutien : pour les médicaments déjà disponibles dans le panier de soins, la prise en compte des investissements dans l'Union Européenne ne saurait avoir pour conséquence une perte d'efficacité ou un impact budgétaire excessif.

**L'innovation thérapeutique présente donc à la fois un coût élevé et un risque financier majeur : le temps nécessaire à la recherche mobilise d'importants capitaux sur une longue période, pour un résultat incertain. Peu de médicaments**

**génèrent des gains suffisants pour couvrir l'ensemble des coûts de recherche et de développement engagés.**

### **5.1.2. Exemples de stratégies pour restaurer une croissance**

Il est vrai que les entreprises du médicament ont fait évoluer leurs stratégies en matière de prix. De par l'incertitude grandissante sur leur retour sur investissement de R&D, celles-ci se sont orientées de plus en plus vers des demandes de prix établies en fonction de la capacité à payer des acheteurs publics.

- Les prix supérieurs des innovations de niche :

Le prix d'un médicament n'est pas le même si le produit concerne plusieurs centaines de milliers de personnes ou plusieurs centaines, comme c'est le cas dans une maladie rare. Les thérapies de niche de pathologies rares et sans alternative amènent plus souvent la HAS à les évaluer comme des thérapies apportant une ASMR plus importante (III à I), avec pour conséquence un prix plus élevé attribué au produit. Ainsi, au-delà de la valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux autres traitements, le prix des comparateurs, **la taille de la population** est également un élément de fixation du prix selon le CEPS.

Par la suite, le laboratoire choisit parfois l'élargissement de l'accès à des indications visant des populations plus larges.

- Attendre l'évaluation plus favorable d'une indication ultérieure :

Dans le cas où le laboratoire redoute une évaluation, ou que celle-ci s'avère effectivement défavorable par la CT, il peut décider de ne pas demander le remboursement ou retirer son dossier (si le produit n'a pas fait l'objet d'une ATU) pour attendre l'évaluation plus favorable d'une indication à venir. Cela permet au laboratoire de négocier le prix du produit sur base de l'évaluation plus favorable du niveau d'ASMR, afin d'obtenir un prix plus élevé. Les évaluations non favorables peuvent évidemment concerner le risque d'attribution ou l'attribution d'un SMR<sub>i</sub>, mais pas seulement. Cela peut également concerner les SMR faibles et modérés, même si ce critère n'est pas officiellement un critère de fixation du prix au sens de la loi, on peut facilement imaginer que le CEPS ne fixe pas le même niveau de prix pour un produit qui possède un SMR important, modéré ou faible. De même il s'avère qu'une ASMR V voire une ASMR IV ne soit pas toujours favorable aux yeux du laboratoire, surtout lorsque celui-ci s'attend, par exemple, à une inscription sur la liste en sus nécessitant une ASMR III en l'absence de comparateur inscrit sur cette même liste.

- La diversification du portefeuille de produits :

Cette diversification peut se manifester sous forme de rapprochements avec des sociétés de biotechnologies ou d'autres laboratoires, par l'acquisition d'un ou plusieurs produits, du portefeuille d'une aire thérapeutique, ou d'une entreprise entière. Cela permet parfois de restaurer une croissance et de minimiser le risque associé à chaque médicament. C'est notamment le cas lorsque des produits se ne sont plus considérés comme innovants et/ou qui ne bénéficient plus d'une place dans la stratégie thérapeutique. En effet, le risque de ne plus être pris en charge suite à une évaluation défavorable est, dans ce cas, important

## **5.2. Une responsabilité grandissante du CEPS pour générer des économies**

Le CEPS contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament. En effet, dans le cadre de ses missions, il met en œuvre les orientations des ministres concernés visant à respecter l'ONDAM. Comme, nous l'avons constaté précédemment dans cette thèse, **les objectifs d'économies à réaliser par le CEPS sont croissants** (76).

Nous constatons également que **l'encadrement de la fixation de prix est de plus en plus rigoureux**. Pour rappel, les critères de fixation de prix du médicament sont prévus dans l'Article L. 162-5 du code de la sécurité sociale : il s'agit du niveau d'ASMR, des résultats médico-économiques, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de ventes prévues ou constatées ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament et, pour la liste en sus, des montants remboursés par l'assurance maladie obligatoire prévus ou constatés.

La Cour des Comptes avait constaté l'imprécision du cadre législatif en 2011, et celui-ci, a depuis, été renforcé. En effet, elle avait relevé l'anomalie qui pouvait exister dans le fait que le CEPS donne une appréciation plus favorable de la valeur du produit par rapport à la HAS. De plus, il n'existait pas encore en 2011 de démarche médico-économique permettant de mesurer le ratio coût-efficacité du médicament.

Depuis, les médicaments ont une fixation de prix liée à leur niveau d'ASMR, comme cela est fortement recommandé dans la lettre d'orientation de 2016 et repris dans la doctrine du CEPS. **Un niveau d'ASMR V doit permettre de réaliser une économie dans le coût de traitement pour une indication donnée, se traduisant par un prix inférieur au prix du comparateur le moins cher**. La démarche proactive du laboratoire de proposer un prix sans impact budgétaire important pour les

médicaments sans ASMR (ASMR V) est encouragée et prévue à l'article 24 de l'accord cadre. Ces médicaments, qui permettent potentiellement des économies pour l'assurance maladie verront la fixation de leur prix accélérée. **Par ailleurs, une ASMR IV ne doit pas entraîner d'augmentation des dépenses dans le coût de traitement par rapport au coût net du comparateur le moins cher pour une indication donnée.** En 2013, la lettre d'orientation ministérielle prévoyait que le prix d'un médicament d'ASMR IV ne devait pas entraîner de surcoût mais cependant, par rapport à la moyenne pondérée des comparateurs et non par rapport au comparateur le moins cher. Le « sort » des médicaments avec une ASMR IV est contesté par le Leem jugeant que cela empêche l'accès des patients à ces médicaments, lourdement handicapés dans les négociations avec le CEPS (96). Pour le CEPS, il s'agit d'une doctrine selon laquelle le bénéfice de l'innovation pour l'entreprise consistera à l'accroissement de ses parts de marché, sans qu'il y ait lieu d'y ajouter un avantage de prix (82). Il est vrai que la lettre d'orientation ministérielle de 2019 nuance légèrement la situation des médicaments d'ASMR IV dans le sens où même si le comparateur le moins cher doit toujours constituer une référence de négociation, *« d'autres références pourront également être considérées lorsque cela est justifié »* (97).

Par ailleurs, la LFSS pour 2012 a complété les critères légaux de la fixation du prix des médicaments pour inclure les résultats de l'évaluation médico-économique assurée par la commission d'évaluation économique et de santé publique de la HAS par la voie d'avis d'efficience. Ainsi, l'évaluation médico-économique met en lumière le coût du médicament et ses conséquences sur l'organisation des soins. Elle est obligatoire pour certains médicaments présumés innovants dont les critères ont été exposés précédemment dans cette thèse.

### **5.3. Les désaccords entre le laboratoire et le CEPS**

La phase de négociation de prix est bien connue comme étant **une phase de tensions entre le laboratoire et le CEPS. Le différentiel entre les attentes du laboratoire et les prix résultant de l'approche de soutenabilité et de maîtrise des dépenses ne permettent pas toujours de parvenir à un accord.** Parfois, le dialogue est rompu face à de trop grands désaccords et le produit n'est finalement pas lancé.

En 2017, parmi les 304 demandes de première inscription traitées, 84% ont abouti à un accord. Le reste des demandes a été abandonné, rejeté ou retiré (79).

Une des critiques qui ressort souvent dans le cas de désaccord est le choix du ou des comparateur(s) économiquement pertinent(s) pris en compte par le CEPS. Ce dernier

est tenu de considérer l'ensemble des comparateurs cités par la HAS dans ses avis. Cependant, la lettre d'orientation ministérielle de 2016 encourage fortement le CEPS à utiliser des comparateurs économiquement pertinents en cas d'absence de comparateurs identifiés par la CT et lorsque cela peut se justifier au regard des connaissances médicales avérées. Cette pratique peut se présenter comme étonnante puisque dans le cadre d'un besoin médical non couvert, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent et il faudrait recourir à un autre type de comparateur « économique », dont l'utilisation, la prise en charge, s'éloignent du produit innovant pour lequel il faut fixer le prix. Ainsi, des comparateurs parfois trop anciens sont pris en compte ou la pertinence de celui-ci est remise en cause, par exemple lorsque ceux-ci s'appliquent à des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU et répondant, par définition, à un besoin médical non couvert.

#### **5.4. Une « frilosité » face à la négociation de contrats de performance**

La négociation de contrat de performance est prévue à l'article 12 de l'accord-cadre dans le cas où les modalités de fixation de prix de droit commun ne permettent pas de trouver un accord. Ainsi, le prix de certains médicaments peut être fixé à la demande du comité ou du laboratoire, conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle sans condition d'ASMR.

Le CEPS considère deux types de contrats de performance : ceux requérant des études et données complémentaires, on parle alors de contrats conditionnels et ceux requérant une garantie de résultat sur critère individuel, on parle ici de contrats de paiement au résultat (79).

Il y a quelques années, ce type de contrat laissait un espoir de renouveau dans les possibilités de négociation de prix. Ce recours permet de fixer un prix plus élevé que celui auquel devrait conduire l'ASMR, sous réserve qu'une efficacité thérapeutique ou une efficacité plus élevée soit prouvée en vie réelle. Le rapport sur les données de vie réelle remis à la ministre de la santé en mai 2017 a également souligné l'enjeu majeur de ce type de données pour la qualité des soins et la régulation du système de santé et la nécessité de développer les outils pour en faciliter le recueil et l'exploitation (98). De même, la lettre d'orientation de 2016 invite également à y recourir lorsque les conditions de bonne exécution sont réunies et sans faire porter le risque financier sur l'assurance maladie et dans le cas de médicaments répondant à un besoin médical non couvert. Selon la Cour des comptes, le mécanisme des contrats de performance « *devrait être inversé de façon à conditionner, non les baisses de prix, mais l'obtention d'un prix élevé à la démonstration du succès en vie réelle* » (76).

Cette évaluation de la performance en vie réelle peut aboutir à la réévaluation du prix ou au versement de remises. En effet, une évolution des prix des médicaments est prévue sur la base d'indicateurs issus d'études de cohortes ou de données médico-administratives. Ces contrats diffèrent des « clauses de performance » conclues avec le CEPS qui prévoient simplement la mise en place d'études en vie réelle, sans condition de révision de prix. Entre 2008 et 2015, 13 contrats de performances ont été conclus. Leurs résultats sont malheureusement peu probants. Dans la majorité des cas, la démonstration d'une efficacité supérieure du produit ne s'est pas vérifiée. Les contrats n'ont pas été dénoués dans les conditions initialement prévues (76). Les baisses de prix qui devaient avoir lieu dans le cadre de ces contrats n'ont pas été appliquées. Par ailleurs, le CEPS fait état de 18 contrats conclus dans son rapport d'activité de l'année 2017, dont 4 du type « satisfait ou remboursé » (résultat sur critère individuel) et 14 sont des prix conditionnels. Le CEPS fait part de ses difficultés dont il fait face lorsque qu'il se retrouve en position de « négociations délicates » voir en « contentieux » du fait de non vérification de l'hypothèse favorable de ces contrats. En effet, le CEPS interprète la situation par le fait que le prix conditionnel a conduit à accepter un prix « européen », tel qu'appliqué pour des ASMR III par exemple, pour des produits avec une ASMR IV ou un prix d'ASMR IV pour un produit avec ASMR V.

On remarque qu'aucun nouveau contrat de performance n'a été conclu en 2016 ni en 2017 (79) montrant ainsi le **manque d'attractivité de ce type de négociation et la « frilosité » des parties prenantes, et surement davantage du côté du CEPS, à se diriger vers ces contrats.**

## Partie III : Perspectives pour favoriser un accès à l'innovation plus précoce et efficient

Nous avons constaté que l'accès aux produits innovants rencontre des obstacles en France. Ainsi, il faut constater que toutes les parties prenantes sont unanimes : cet accès doit être plus rapide et plus efficace. Cette troisième partie expose des mesures prioritaires sur lesquelles il faudrait s'appuyer afin que les patients aient accès de manière plus optimale aux innovations médicamenteuses.

### 1. L'accès facilité aux traitements innovants : le « *leitmotiv* » commun ...

#### 1.1. ... du Gouvernement (99) (97)

L'article 42 de la LFSS 2019 expose la **nécessité de renforcer l'accès précoce à certains produits de santé, tout en assurant la pérennité du système de prise en charge**. La mesure de cet article vise à modifier les conditions d'accès précoce aux innovations en France selon les axes suivants.

- L'élargissement du « post-ATU » pour les produits n'ayant pas pu bénéficier d'une ATU avant leur AMM

Ce procédé concerne les médicaments qui n'ont pas pu disposer d'un mécanisme d'ATU mais qui en remplissent toutes les conditions (particulièrement des médicaments innovants dans des pathologies graves en l'absence d'alternatives thérapeutiques). En effet, la demande d'accès précoce au médicament n'apparaît pas toujours pertinente pour les patients dans un contexte de calendrier serré. Les demandes de prise en charge avec la soumission de données permettant l'évaluation du médicament par la HAS puis les négociations avec le CEPS ont des délais encadrés afin d'éviter la prise en charge pérenne et parfois abusive par ce dispositif.

- La simplification des négociations de prix pour les médicaments sous ATU

Le principe de prise en charge demeure celui de l'application du prix net devant normalement être négocié avec le CEPS. Cependant, la période de projection des volumes se voit réduite à 1 an, alors qu'elle était de 3 ans, ce qui permet de simplifier les négociations entre les parties.

- La possibilité pour des extensions d'indications de bénéficier d'une ATU

Auparavant, les ATU ne concernaient que les primo-inscriptions. La mesure s'étend maintenant aux extensions d'indication innovantes, toujours dans le cadre de maladies

graves et sans alternative thérapeutique. La prise en charge précoce est mise en place dès lors qu'un codage systématique des indications aura lieu pour un produit et sous réserve de recueil de données cliniques pour chaque patient.

- La continuité des traitements lors de la fin de la prise en charge précoce

Lorsqu'une inscription de droit commun n'a pas été décidée (retrait de la demande du laboratoire par exemple), la mesure prévoit les dispositions de fin de prise en charge dans le cadre de l'ATU et du post-ATU. Pour les patients sous traitement, il est nécessaire de prévoir une phase intermédiaire de continuité du traitement en attendant que le prescripteur adapte la prise en charge.

Dans le cadre financier contraint, l'article fait émerger les nouveaux outils qui permettent de renforcer la pertinence de l'utilisation des produits de santé, notamment grâce à la collecte et l'analyse des données sur les produits de santé.

La lettre d'orientation ministérielle 2019 rappelle que l'environnement du CEPS est « *complexe* » et « *en mutation rapide* ». Elle reprend les grands principes du 8<sup>ème</sup> Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS) dont l'un est **l'accès aux traitements innovants**, afin d'orienter l'action du gouvernement et du CEPS. Ainsi, elle demande au CEPS de s'attacher à la **croissance du CA des médicaments en France au cours des trois prochaines années**, au moins à 0,5%, et à **3% pour les médicaments innovants**.

## 1.2. ... et des industriels (96)

Un des trois chantiers du Leem pour 2019 est « *l'accès des patients à l'innovation et au progrès thérapeutique pour faire reculer la maladie* ». Le Leem constate le « décrochage » de la France dans plusieurs domaines stratégiques tels que la recherche clinique, **l'accès des patients aux médicaments innovants** en France, avec près d'un français sur deux se disant aujourd'hui préoccupé par l'accès aux médicaments innovants, selon un baromètre IPSOS 2018. Le Leem souligne également la **complexité croissante du fonctionnement des ATU** (mécanismes de tarification mis en place dans les LFSS 2017 et 2019 pouvant décourager les industriels d'y recourir), le **décalage des critères d'évaluation des médicaments** (SMR et ASMR) **ainsi que les difficultés d'accès des produits à l'hôpital** (radiation ou privation d'accès des médicaments d'ASMR V mais aussi IV quand il n'existe pas de comparateur).

Ainsi, pour 2019, le Leem se focalise sur la réforme de l'évaluation des médicaments par la CT et la perspective d'une évaluation européenne de l'efficacité clinique des

médicaments innovants. En ce qui concerne la Valeur Thérapeutique Ajoutée (VTA), le premier objectif est d'améliorer la lisibilité et la prévisibilité de l'évaluation des médicaments qui devraient se fonder sur des critères simples, objectifs et vérifiables. Le second objectif est de créer un statut spécifique (une valeur thérapeutique d'innovation conditionnelle), pour certains produits, souvent les plus innovants, se voyant attribuer au mieux une ASMR IV faute de données suffisantes. En ce qui concerne le projet de règlement européen portant sur le *Health Technology Assessment* (HTA), celui-ci a pour objectif une simplification de l'évaluation de l'efficacité clinique pour l'ensemble des pays membres. Ce projet pourrait permettre à la fois à chaque État de conserver la maîtrise de la quantification et de la cotation de l'apport thérapeutique, de la définition de la population cible éligible, du remboursement ou du prix dont la compétence relève de chaque État.

### 1.3. ... dans l'attente d'un nouvel accord-cadre (14) (100)

L'accord-cadre conclu le 31 décembre 2015 et initialement prévu pour une durée de 3 ans a finalement été reconduit pour une année supplémentaire (à fin décembre 2019), afin que la négociation entre le Leem et le CEPS aboutisse. Cet accord-cadre, ainsi que l'avenant de l'accord-cadre conclu le 24 avril 2019 proposent **des mesures pour faciliter l'accès au marché des innovations**.

La constitution d'un comité de pilotage de la politique conventionnelle (CPPC) décrite dans l'article 1 permet de formuler des propositions de modalités conventionnelles nouvelles de financement des innovations thérapeutiques.

L'article 4 préconise de récolter des données prospectives par le Leem et les industriels à horizon de 5 ans dans le cadre du comité des prospectives des innovations pharmaceutiques (CPIM). Ceci permet de mieux appréhender l'arrivée des innovations et de leur impact budgétaire pour les financeurs ou sur l'organisation des soins.

L'avenant de l'accord-cadre vise à **mettre en œuvre sans tarder les premiers fruits de la négociation en cours et vise à améliorer la procédure de négociation de prix**. Ainsi, cet avenant suggère des moyens pour un médicament d'accéder plus rapidement sur le marché. Ceci s'inscrit dans la volonté de mieux respecter l'objectif théorique à atteindre de 180 jours de fixation de prix à partir de leur AMM. Désormais, les laboratoires souhaitant entrer en négociation de prix devront actualiser et déposer leur Note d'Intérêt Économique (NIE) au CEPS dans les 2 semaines qui suivent la réception de l'avis de transparence et le cas échéant, de celui de la CEESP. Cette NIE actualisée doit en effet tenir compte du niveau d'ASMR retenu par la CT. Le CEPS dispose ensuite de 4 semaines pour faire une contre-proposition au laboratoire. Les

négociations peuvent être suspendues dans le cas de divergences trop importantes. Le CEPS pourra alors exiger du laboratoire de formuler une nouvelle proposition dans les 30 jours à défaut de quoi la procédure sera suspendue jusqu'au dépôt d'une nouvelle proposition.

La demande d'**accélération de l'inscription des médicaments innovants est possible** au plus tard un mois après l'obtention de l'avis de CT et de la CEESP (article 8). Ceci concerne les médicaments s'étant vu reconnaître une ASMR I à III dans les indications principales retenues par l'AMM. Cette demande peut également concerner les médicaments qui bénéficient d'une ASMR IV s'il existe un médicament comparateur et que le CTJ résultant du prix déposé soit au plus égal à celui de ce comparateur et que le médicament n'ait pas vocation à remplacer un médicament générique ou généricable à bref délai. Dans le délai de deux semaines franches après avoir reçu la demande, le prix est réputé accepté si le CEPS n'a pas demandé d'audition et n'a pas transmis son opposition à l'entreprise. Pour favoriser les chances de succès de ce type de négociation, les entreprises doivent s'engager sur plusieurs points, dont notamment, un prix cohérent avec les prix acceptés et les quatre autres pays de référence européens.

D'autres mesures en faveur de nouveaux médicaments sont possibles (article 7) comme la **pré-instruction d'un dossier de prix pour les médicaments d'AMM centralisée, l'instruction de la demande de prix d'une durée de 75 jours pour les médicaments bénéficiant d'une ASMR** (au moins égale à IV), mais qui ne rentreraient pas dans le champ de l'article 8.

#### **1.4. ... mais également de la communauté scientifique**

Les chercheurs, scientifiques, leaders d'opinions, médecins sont nombreux à se mobiliser pour l'amélioration de l'accessibilité de médicaments innovants pour les patients. Les initiatives sont d'actualité et multiples.

A titre d'illustration, la création de l'association « Scopp » (aSsociation aCadémique pour le développement en Oncologie hématologie des Phases Précoces en France) par la communauté médicale fait suite à une réunion organisée en novembre 2018 par Gustave-Roussy qui était centrée sur la nécessité de lever les freins à l'accès précoce aux médicaments innovants en cancérologie. Le représentant du département de l'innovation pharmaceutique thérapeutique et des essais précoces (Ditep) de Gustave Roussy a évoqué le besoin d'organiser des réunions plus fréquentes compte tenu de l'évolution rapide des traitements en cancérologie. La création de cette association aidera les spécialistes des phases précoces à se rassembler davantage au niveau

national **avec pour but ultime de proposer des solutions pour l'accès rapide des patients aux nouvelles thérapies**. L'extension des essais de phase précoce aux enfants et aux patients âgés est discutée (101).

### 1.5. ... et des patients

Aujourd'hui impliquées dans l'évaluation du remboursement des médicaments, les associations de patients sont nombreuses à prendre position sur l'accès à l'innovation en France.

L'association France Assos Santé est l'organisation de référence pour représenter et défendre les intérêts des patients et des usagers du système de santé. Elle compte aujourd'hui 80 associations nationales membres et **est engagée pour favoriser l'accès aux traitements innovants en France**. Selon l'organisation, la problématique est de « *pouvoir concilier les intérêts individuels (que chacun soit traité au plus vite par le meilleur traitement) et collectifs (que le coût de cet accès universel à l'innovation ne soit pas un gouffre financier pour nos systèmes d'assurance maladie solidaires), ce qui nécessite d'y répondre avec des réformes structurelles* » (102).

France Assos Santé estime que les avis divergent sur la question de la définition de l'innovation, que les délais d'accès au marché pour certains nouveaux médicaments sont trop longs, notamment à cause des négociations avec le CEPS. Selon l'association, le CEPS manque de moyens administratifs pour répondre rapidement aux demandes de prix et doit faire face à des problématiques de fixation et de maîtrise des prix particulièrement complexes.

L'association France Lymphome Espoir est également très engagée et vise à promouvoir l'accès aux innovations, comme exposé dans son *position paper*.

Ainsi, elle alerte sur la situation dramatique des patients en échec thérapeutique, pour qui l'accès à l'innovation constitue souvent une question de survie. Elle propose des solutions afin d'évaluer, de fixer les conditions de prise en charge et de commercialisation des médicaments dans les délais prescrits et en cohérence avec ceux fixés au niveau européen (103).

**La suite de ce travail consiste en l'analyse de pistes de réflexions et de perspectives pour permettre un accès plus précoce et plus efficient aux innovations dans le contexte français. Si ces perspectives ne sont en aucun cas exhaustives, elles permettent d'identifier les axes importants de développement du système français pour garantir cet accès optimal.**

## 2. Améliorer l'accès précoce des innovations par les essais cliniques

Comme nous l'avons vu dans la deuxième partie de cette thèse, l'attractivité de la recherche clinique est en déclin en France, et plus particulièrement pour les phases précoces. Ainsi, il convient de restaurer cette attractivité par la diminution des délais administratifs et la meilleure organisation de l'ANSM mais également des CPP en vue de l'application du nouveau règlement européen. Pour rappel, ce règlement a pour but d'accroître l'attractivité et les capacités de l'UE pour la recherche biomédicale.

### 2.1. Accélérer les procédures administratives des essais cliniques au niveau de l'ANSM

Nous avons pu également constater que l'ANSM doit s'adapter au nouveau cadre juridique européen et assumer des missions supplémentaires. L'agence du médicament a choisi de déployer les efforts nécessaires pour prioriser ses missions. Ainsi, elle a mis en place un **groupe de travail pour mener une réflexion sur le renforcement de l'attractivité de la France dans les essais cliniques**, et a constitué une **cellule dédiée aux enjeux de l'instruction des essais cliniques de phases précoces** dont les délais sont aujourd'hui à moins de 45 jours en moyenne. Les fondateurs de la Scopp estiment que des améliorations dans les inclusions des patients en 2019 seront bientôt visibles (101).

De plus, afin de permettre un accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients, **l'ANSM a élargi les deux circuits de « fast-track » aux médicaments au design complexe et aux médicaments de thérapies innovantes** (104).

L'ANSM avait, par ailleurs, mis en place une phase pilote entre 2015 et 2017 afin d'anticiper l'application du règlement européen et avait constaté un délai moyen d'instruction de 68,9 jours (105). Si le bilan de cette phase pilote est relativement encourageant, l'ANSM considère néanmoins ces délais en hausse.

**Le renforcement des moyens de l'ANSM dédiés à l'instruction est alors un élément important qui pourra permettre de poursuivre l'optimisation de la procédure de gestion des essais cliniques et notamment pour les phases précoces.**

## 2.2. Rendre plus efficace le fonctionnement des CPP

Depuis la loi Jardé entrée en application en 2016, les conflits d'intérêts ont été réduits en impliquant les CPP de manière aléatoire par tirage au sort, cependant, les délais de traitement des dossiers par ces CPP apparaissent préoccupants : 71 jours ; soit 15 jours de plus que les délais légaux et avec un nombre de dossiers examinés qui s'accroît (106).

Il convient de noter que cette nouvelle mise en œuvre du tirage au sort aléatoire des CPP ajoute un risque de ralentissement au démarrage des essais cliniques puisqu'un certain nombre de CPP ne dispose pas de l'expertise requise pour l'étude des dossiers en oncologie, par exemple. En effet, la grande majorité des dossiers en oncologie était traitée par un petit nombre de CPP (107).

Afin de palier à cette situation, la loi n°2018-892 du 17 octobre 2018 **introduit le principe d'un tirage au sort modulé par des critères de compétence et de disponibilité**, afin de ne pas pénaliser en France l'innovation et la réalisation d'essais cliniques dans des délais raisonnables. En effet, la prise en compte du critère de compétence (par exemple pour les phases précoces, en pédiatrie, pour des catégories particulières de patients, etc...) permet de résoudre la question du défaut d'expertise de certains CPP même si ceux-ci gardent une compétence générale et la prise en compte du critère de disponibilité permet d'éviter l'engorgement des comités et de lisser l'activité entre les CPP.

**Ainsi, il convient de poursuivre l'application du tirage au sort modulé au minimum dans l'attente du renforcement des CPP dans le domaine de l'oncologie par exemple, par la mise en place de formations adaptées (spécificités des protocoles cliniques, nouveaux mécanismes d'action, etc...), de renforcer les moyens des CPP et de poursuivre l'harmonisation des procédures d'évaluation.**

## 2.3. Poursuivre la simplification de la convention unique

La convention unique a pour but d'instaurer une simplification administrative et une meilleure transparence par l'association pour un même lieu de recherche, d'un promoteur industriel, d'un établissement de santé et le cas échéant d'un tiers destinataire de contreparties financières. Cette convention est donc utilisée à l'identique par tous les établissements français participant à une même recherche biomédicale. Si le pilotage de la convention unique est en théorie pilotée avec une signature à 60 jours, elle n'a, pour autant, pas toujours l'effet escompté, on assiste, en

effet, à un allongement des délais selon UniCancer. Ceci peut s'expliquer par le fait que la mise en place de cette convention a constitué une importante mesure de rationalisation des procédures (82).

Dans son engagement contre le cancer en 2018, le Leem avait suggéré d'accompagner le déploiement de la convention unique au moyen d'une communication active et d'une aide à la formation des nouveaux utilisateurs par le biais d'une foire aux questions ou de recommandations (107).

En 2018, le ministère des Solidarités et de la Santé publiait sur son site une « réponse aux questions » en vue de simplifier la procédure (108).

**Il est aujourd'hui nécessaire d'accompagner l'application de la convention unique pour l'ensemble des établissements de santé.**

Dans un futur plus lointain, nous pouvons imaginer le développement d'essais au design adaptatif, notamment pour les phases précoces. Ces études randomisées limitées en taille et restreintes à des populations de patients homogènes pourraient permettre l'obtention d'une AMM conditionnelle précoce.

### **3. Renforcer l'utilisation du modèle d'ATU**

Si le modèle français d'ATU reste très attractif par rapport aux accès précoces des pays voisins, la population d'ATU ne concerne que 10% des patients de la population cible de ces produits (82) car les critères d'éligibilité des patients restent étroits. L'équité de traitement par les ATU ainsi que l'attractivité de ce modèle pour les industriels nécessiteraient d'être améliorées.

#### **3.1. Autoriser les initiations de traitement en post-ATU nominative**

Le post-ATU, garant de l'accès précoce entre l'AMM et la commercialisation effective du produit, dépend principalement de la phase d'évaluation du remboursement et de négociation de prix. La phase d'ATU est devenue au fil des années compressible alors que le post-ATU est devenu extensible. C'est pourquoi, c'est une phase clé pour la continuité à l'accès à l'innovation.

Aujourd'hui, dans le cadre des ATU nominatives, leur prise en charge dans la phase post-ATU est limitée aux initiations de traitement ayant eu lieu pendant la période ATU. Aucune prise en charge n'est possible pour une initiation de traitement pendant le post-

ATU nominative, rendant l'accès aux traitements impossible. Il est vrai que cette disposition avait été mise en place dans le but d'inciter les laboratoires à solliciter des ATU de cohorte. Il n'est cependant pas envisageable que la continuité de traitement et la prise en charge non équitable des patients se poursuive dans le modèle ATU.

**Une ouverture de la prise en charge des initiations de traitement des ATU nominatives pendant la période post-ATU est une mesure qu'il convient d'appliquer rapidement.**

### **3.2. Revoir le calcul de la remise de l'indemnité versée par les industriels**

Comme nous l'avons évoqué en première partie de cette thèse, la prise en charge de l'ATU des produits innovants constitue une réelle opportunité d'accès pour les patients. Le coût du dispositif ATU est régulé d'une part, par le plafonnement de la dépense moyenne annuelle par patient (10 000€ par patient et par an), pour les produits dont le CA dépasse 30 millions d'euros par an. D'autre part, l'article 97 de la LFSS 2017 a introduit un nouveau mode de calcul du remboursement rétroactif du différentiel entre l'indemnité ATU fixée par l'industriel et le prix négocié avec le CEPS. Dans le cas où le prix fixé par le CEPS est inférieur à l'indemnité de l'ATU, le différentiel est calculé par rapport au « prix net des remises » et non plus par rapport au « prix facial ». Ce modèle de calcul soulève des difficultés car il dégrade fortement l'attractivité des ATU du point de vue des industriels et paraît dissuasive (82). De plus, le « prix net » calculé pour déterminer la remise se base sur des volumes de vente prévisionnels, par définition, incertains. Le caractère rétroactif pose problème dans le sens où il est nécessaire de provisionner une somme qui servirait à rembourser la remise ainsi calculée.

**Il n'apparaît pas viable de poursuivre ce dispositif tel quel. C'est pourquoi ce système de régulation du financement des ATU, introduit par l'article 91 de la LFSS 2017 doit être revu et simplifié pour plus d'attractivité, notamment pour les petits laboratoires de biotechnologies.**

## **4. Réformer l'évaluation du remboursement du médicament**

Les premières pistes de réflexions sur la nécessité de réformer l'évaluation du médicament ont résulté de la « crise Médiator® ». Depuis, la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament a vu le jour en 2011 et des propositions ont été faites par la HAS afin de faire évoluer les critères d'évaluation de

SMR et d'ASMR vers un critère unique : l'Intérêt Thérapeutique Relatif (ITR). **Le but de cette évolution était de rendre l'évaluation plus rigoureuse et reproductible et de se rapprocher des pratiques en vigueur de certain pays européens (109).** Le processus d'évaluation avait été parallèlement modifié avec l'introduction de la médico-économie jusqu'à présent absente en France.

D'importants travaux ont été conduits afin de proposer des mesures dans le cadre de la réforme du médicament. Ainsi l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) avait mené en 2013, une analyse de l'ITR proposée par la HAS et le ministère des solidarités et de la santé. L'IGAS toujours, avait également souhaité qu'une réflexion soit menée afin d'améliorer le processus d'évaluation existant dont les résultats ont été exposés dans le rapport Polton.

Sans la juger urgente, l'IGAS soulignait l'importance d'une réforme qui ne devait pas être brutale, avec une méthodologie adaptée aux situations particulières telles que les médicaments orphelins, les stades avancés, la pédiatrie etc... (91)

Le rapport Polton analyse en détail l'activité d'évaluation avant 2015. Il concluait à la nécessité de revoir les critères d'évaluation (SMR/ASMR, évaluation médico-économique) pour engranger des progrès de simplification, de lisibilité et de prévisibilité du système et améliorer le processus d'évaluation au niveau de l'organisation, délais et livrables (109).

#### **4.1. Poursuivre l'accompagnement de l'évolution des critères d'évaluation de la CT**

Lors du Conseil stratégique des industries de santé (Csis) de juillet 2018, le gouvernement s'était engagé à constituer un groupe de travail pour prolonger le travail effectué par Dominique Polton sur les critères d'évaluation de la CT avec la possibilité de modifier le cadre législatif à l'occasion du PLFSS 2020.

Les industriels considèrent que les critères de SMR et d'ASMR sont devenus au cours du temps, illisibles et imprévisibles (82). En réponse à ces critiques, la CT avait actualisé sa doctrine en définissant plus clairement les différents critères permettant l'appréciation du SMR et de l'ASMR.

En 2019, le groupe de travail réunissant la DGS, la DGOS, la DSS, la CNAM, la HAS et le Leem notent que les deux indices de SMR et d'ASMR se sont progressivement indifférenciés et devenus tous deux des évaluations comparatives. Le groupe relève donc **la nécessité d'améliorer la lisibilité des avis rendus par la HAS et s'accorde sur le fait de poursuivre les réflexions sur la fusion du SMR et de l'ASMR pour**

**établir la Valeur Thérapeutique Relative (VTR)** ce qui permettrait sans doute une comparaison plus claire. Comme mis en valeur dans la doctrine de la CT changée en 2018, les critères de quantité d'effet, pertinence clinique et qualité de la démonstration (incluant le choix du comparateur) seraient également prépondérants dans cette nouvelle évaluation, en fonction de la gravité de la maladie et de la couverture du besoin médical.

La mise en place de la VTR est un sujet encore complexe qui anime les discussions de ce groupe de travail au sein duquel des divergences existent. La place dans la stratégie thérapeutique ainsi que l'intérêt de santé publique font l'objet de réflexions sur leur pertinence dans l'appréciation du VTR. La méthode d'évaluation est par ailleurs proposée sous forme de deux approches non compatibles pour le moment. En effet, le Leem défend une approche semi-quantitative avec une notation donnée pour chacun des critères puis lissée en une moyenne pondérée avec un score final modulé par des indices de confiance. La HAS proposerait quant-à-elle une approche binaire avec une inclusion ou non dans le panier de soins remboursable et en cas d'inclusion dans le panier, la VTR serait évaluée comme étant nulle, faible, modérée ou forte. La DSS juge que l'approche du Leem risque de développer un algorithme complexe. Cependant, il est envisageable d'acter pour la LFSS 2020, l'approche binaire proposée par la HAS et de poursuivre les discussions sur la méthode quantitative au cours de l'année à venir.

Cette réforme aurait également pour conséquence **le passage à un taux unique de remboursement à 60%** mais avec une phase transitoire de 5 ans environ pour ne pas pénaliser d'emblée les médicaments ayant, par exemple, un taux de remboursement de 15% ou 30% et qui se verraient sortir du panier de soins remboursables. Il convient de noter que la réforme aura des conséquences à moyen terme sur les laboratoires avec des déremboursements éventuels pour les médicaments ayant une quantité d'effet faible ou modeste au regard des effets indésirables.

Enfin, il n'y a pas pour le moment pas de consensus sur la VTR conditionnelle qui permettrait aux médicaments fortement présumés innovants d'être remboursés sur base de données précoces. En attendant l'application de cette variante, il pourrait s'agir d'attribuer une VTR « classique » avec une réévaluation rapide (110).

**Il est donc nécessaire de poursuivre sereinement les réflexions afin d'aboutir sur l'application de ce critère unique qu'est la VTR, permettant plus de transparence et de lisibilité sur l'accès au marché des thérapies innovantes en France ou à l'international.**

## 4.2. Recourir davantage à la procédure « *fast-track* » pour les médicaments présumés innovants

En 2015, la nécessité de réduire les délais d'instruction pour l'inscription au remboursement et particulièrement pour la primo-inscription des médicaments innovants était déjà identifiée dans le rapport Polton.

La HAS a réalisé une étude portant sur 3 années, du 1<sup>er</sup> juin 2015 au 31 mai 2018 et publiée en juin 2019 dans le rapport d'activité annuel 2018 de la CT. Cette étude révélait que les délais d'instruction de la CT des demandes d'inscription en procédure complète avait pris 151 jours en moyenne, délais encore bien supérieurs à la règle européenne. La HAS s'explique par le fait que ces délais doivent être mis en perspective de la complexification des dossiers, des exigences et de la multiplicité des missions attribuées à la CT (111) (90).

Par ailleurs, une des 15 mesures phares du Csis en 2018 était de réduire les délais des procédures administratives d'accès au marché pour respecter le délai de 180 jours d'ici 2022 (90). Lors du Csis en juillet 2019, le renforcement des moyens de la HAS pour poursuivre la réduction des délais d'accès au marché a été annoncé.

Des procédures d'évaluation accélérées existent déjà au sein de la HAS. A l'initiative des industriels, elles leur permettent de déposer les dossiers le plus rapidement possible et *in fine* favoriser l'évaluation rapide des médicaments : il s'agit de l'évaluation accélérée ciblée spécifique aux médicaments présumés innovants ainsi que de l'évaluation anticipée de tout médicament.

La procédure d'évaluation anticipée *fast-track* des médicaments présumés innovants a pour objectif de rendre un avis de manière accélérée, peu après l'obtention de l'AMM, selon la HAS (90). **Le laboratoire a ainsi la possibilité de déposer un dossier dès le dépôt de demande d'AMM auprès de l'EMA et l'instruction du dossier peut débuter dès ce dépôt.** Pour cela, le laboratoire doit faire reconnaître le caractère innovant du médicament par la CT, c'est-à-dire qu'il doit répondre aux critères suivants : nouvelle modalité de prise en charge (nouvelle classe thérapeutique, nouveau mécanisme d'action), et progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles et réponse à un besoin médical encore non ou mal couvert. Le laboratoire s'engage cependant à déposer un calendrier prévisionnel de dépôt le mois suivant la reconnaissance du statut de médicament innovant, à déposer un dossier à la commission avant l'avis positif du CHMP pour instruction par le Service Évaluation des Médicaments (SEM) et un dossier final à l'obtention de l'AMM.

Dans son rapport d'activité de 2018, la CT déplore le manque de succès de la procédure de *fast-tracking* des médicaments innovants alors que cela est possible depuis 2005. Chaque année, moins de 3 industriels en font la demande. En 2018, 2 industriels ont sollicité la reconnaissance du statut de médicament présumé innovant pour 3 médicaments dans 4 indications. Deux de ces médicaments ont été évalués par la CT en 60 et 79 jours audition incluse. Pour ces 3 médicaments, aucun n'a eu son dossier déposé avant l'avis du CHMP, portant la procédure accélérée uniquement sur la CT (90).

**Davantage informer les laboratoires sur cette procédure « *fast-track* » pour les médicaments innovants, la rendre plus attractive et les encourager à y avoir recours est une solution qui permettrait une instruction anticipée et un délai d'accès au marché plus court.**

#### **4.3. Développer l'évaluation médico-économique en tenant compte des économies générées par les innovations**

Il est récurrent pour la HAS, d'exprimer des réserves méthodologiques majeures sur les données communiquées par les laboratoires. Les résultats d'efficience ne constituent donc pas dans ce cas, un élément d'appréciation suffisant pour la fixation du prix dans le cadre des négociations avec le CEPS. De plus, les réserves méthodologiques majeures sont susceptibles de conduire à l'inéligibilité de certains médicaments à la garantie de prix européen depuis l'accord-cadre de 2015. Sur les 19 avis d'efficience rendus en 2018, 7 ont fait l'objet de réserves majeures (90).

Alors que la lettre d'orientation ministérielle de 2016 invitait le CEPS à prendre en compte l'évaluation médico-économique dans la fixation de prix, les avis de la CEESP ont eu un impact limité par leur caractère « purement méthodologique » d'après le CEPS.

Il est nécessaire que l'évaluation médico-économique prenne une place plus importante car elle prend en compte les économies que les médicaments innovants sont susceptibles de générer pour le système de santé. Il faudrait que sa finalité, ses critères et modalités soient transparents et partagés entre les acteurs.

La CEESP devrait prendre en compte les spécificités méthodologiques des données issues des études sur les médicaments pour les maladies rares avec la création d'une entité au sein de la Commission consacrée à l'évaluation des innovations dans ces pathologies.

**Le développement de l'évaluation-médico-économique comme outil de fixation de prix lisible et accessible pour le CEPS permet de mettre en perspective les économies générées par les innovations et l'intérêt de « miser » sur leur potentiel.**

## **5. Mieux répondre aux incertitudes des innovations grâce aux données de santé en vie réelle (98) (90) (112)**

Dans un domaine de dynamique d'innovation soutenue avec des avancées bénéfiques et précoces pour le patient mais coûteuses pour le système de santé, le besoin en données de vie réelle est aujourd'hui évident et crucial. Ces données sont appelées à lever les incertitudes quant aux performances (efficacité, tolérance, bon usage) du médicament en vie réelle, car l'expérience montre que l'efficacité en vie réelle peut différer de celle observée dans les conditions expérimentales (populations différentes, conditions d'utilisation différentes, observance moindre...). En effet, les innovations arrivent de plus en plus précocement sur base d'études de phase II, parfois non comparatives, sur base d'AMM conditionnelles, de faibles niveaux de preuve du fait des petites populations étudiées (critères d'exclusion dans les essais cliniques entraînant une restriction de la population, thérapies ciblées, domaine des maladies rares...).

Lors de négociations de l'accès au marché, la HAS et le CEPS définissent régulièrement ces besoins en études en vie réelle : il s'agit par exemple de registres et d'études post-inscription (EPI). Les industriels devraient également anticiper la collecte de données en vie réelle pour le maintien du remboursement de certains médicaments lors de leurs renouvellements quinquennaux.

### **5.1. Mieux connaître les outils à disposition**

Les données de vie réelle peuvent provenir de nombreuses sources dont les principales sont présentées ci-dessous.

- Données médico-administratives :

La France est dotée de la base de données médico-administrative **exhaustive et puissante** : le Système National des Données de Santé (SNDS). Elle est composée des données de l'Assurance Maladie (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie - SNIIRAM) et des hôpitaux (Programme de médicalisation des

systèmes d'information - PMSI), des causes médicales de décès (base CépiDC de l'Inserm), des données relatives au handicap ainsi qu'un échantillon de données des compléments santé. Celle-ci constitue un potentiel très important en pharmaco-épidémiologie avec des données objectives sur de larges populations, un suivi sur de longues périodes, sans perdu de vue en cours de suivi et une bonne hétérogénéité de codage.

La HAS encourage l'utilisation de cette base de données pour les EPI.

- Registre et cohorte :

En France, de nombreux acteurs font appel à des registres ou cohortes afin de générer des données de vie réelle.

Un registre est un **recueil continu et exhaustif** de données intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population **géographiquement définie**. Celui-ci a des fins de recherche et/ou de santé publique.

Une cohorte est l'**observation de la survenue d'événements** de santé dans un groupe de sujets aux caractéristiques communes, suivis individuellement de **manière prospective**. La cohorte repose sur le respect d'un protocole pré-établi, concernant d'une part la collecte d'informations et d'autre part, les modalités du suivi des sujets (actif ou passif) permettant d'identifier sans biais, la survenue des événements de santé d'intérêt.

Il existe de nombreux registres et cohortes en France, dont plus d'une centaine de registres et plus de 200 cohortes. En revanche, ces bases de données comportent parfois peu de patients (notamment les cohortes), ou sont des initiatives trop isolées avec un manque de compétence en épidémiologie, ou récoltent peu de données (notamment les registres : incidence, prévalence et survie).

L'existence de ces registres et cohortes, dès lors qu'ils intègrent des données pertinentes facilitent la récolte de données de vraie vie. La HAS explore les possibilités de les utiliser dans les EPI.

- Données d'ATU et de post-ATU :

Les données d'ATU et de période post-ATU constituent les premières données en vie réelle pouvant être récoltées, qui plus est à grande échelle.

Le recueil de ces données est obligatoire dans le cadre des protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT) pour les ATU de cohorte et pour certaines ATU nominatives. Ce PUT permet de fixer les modalités de suivi des patients traités, le recueil de données d'efficacité, de tolérance, les conditions réelles d'utilisation, les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé. Ces données sont soumises à l'ANSM tout au long de la période ATU et post-ATU.

Elles peuvent contribuer à l'évaluation du médicament notamment en terme d'intérêt de santé publique, de population cible, de stratégie thérapeutique, etc... Elles peuvent également être prises en compte dans l'appréciation du SMR et de l'ASMR, par exemple, dans les situations où la CT considère qu'une étude clinique comparative ne peut être réalisée. La CT déplore cependant que les résultats du suivi des médicaments sous ATU ne soient pas toujours de qualité suffisante pour lui permettre d'enrichir son évaluation, notamment dans les maladies rares où de telles données sont précieuses.

Pour être mieux exploitées et valorisées, le recueil des données de suivi de l'ATU et post-ATU devrait être informatisé.

- Études post-inscription :

La CT a régulièrement recours aux demandes EPI. Elles sont fortement liées au caractère indispensable de ces données pour une réévaluation à venir, pour documenter :

- les modalités d'utilisation du médicament (caractéristiques des patients, place dans la stratégie thérapeutique, durée de traitement, mésusage...),
- l'efficacité en vie réelle, ou *effectiveness* dans le cadre d'une étude observationnelle,
- la tolérance, qui n'est jamais l'unique objectif d'une demande d'EPI, celle-ci relevant des missions de l'ANSM.

Le CEPS peut également demander au laboratoire des EPI et les prévoir dans les contrats avec les industriels. Il peut inscrire dans le contrat, l'engagement de l'industriel à réaliser une étude demandée par la CT (clause d'exécution), ou formuler lui-même une demande d'information précise, d'analyse *ad hoc* avec conséquences prévues dans les contrats (clause d'information) ou prévoir l'intégration des données de vie réelle dans un contrat de performance.

Ce sont le plus souvent des **études observationnelles descriptives** qui permettent d'évaluer l'usage et l'impact du médicament dans des populations non sélectionnées, sur la base des données prolongées ou des critères différents de ceux des études

cliniques disponibles au moment de l'évaluation initiale. Le protocole de l'étude est à soumettre par le laboratoire à la HAS pour validation. Des études cliniques randomisées ou des études observationnelles analytiques peuvent être demandées par la CT si elles sont nécessaires et possibles.

En 2018, 27 études de suivi en vie réelle ont été demandées par la CT et les résultats sont le plus souvent attendus dans un délai de 5 ans maximum (90). Ces données peuvent contribuer à une valorisation (même si cela est rare) ou à un maintien du SMR et de l'ASMR.

- Dossier patient :

Le recueil de données directement auprès des patients est en cours de développement, par exemple par le biais d'objets connectés d'auto-mesure (température, rythme cardiaque, etc...). Les patients ont désormais la possibilité d'accéder en ligne à leur dossier médical en ligne, appelé dossier médical partagé (DMP). A terme, cela permettrait au patient de réunir ses données depuis différentes sources, dans différents formats facilitant l'analyse de celles-ci.

Par ailleurs, le dossier pharmaceutique pourrait être mobilisé pour le recueil de données, notamment pour collecter l'expérience des patients, qu'ils voient régulièrement à la pharmacie. Ce recueil existe déjà dans des plans de gestion des risques.

Ces types de données ont assurément un potentiel dans l'évaluation du médicament en vie réelle et nécessiteraient d'être considérés dans le futur.

## **5.2. Être proactif sur l'utilisation des données de vie réelle**

Aujourd'hui, les études en vie réelle deviennent incontournables avec l'arrivée des thérapies innovantes et les incertitudes qu'elles suscitent. Les données de vraie vie doivent être anticipées et systématisées afin de conforter chaque étape du processus ayant abouti à l'inscription du produit.

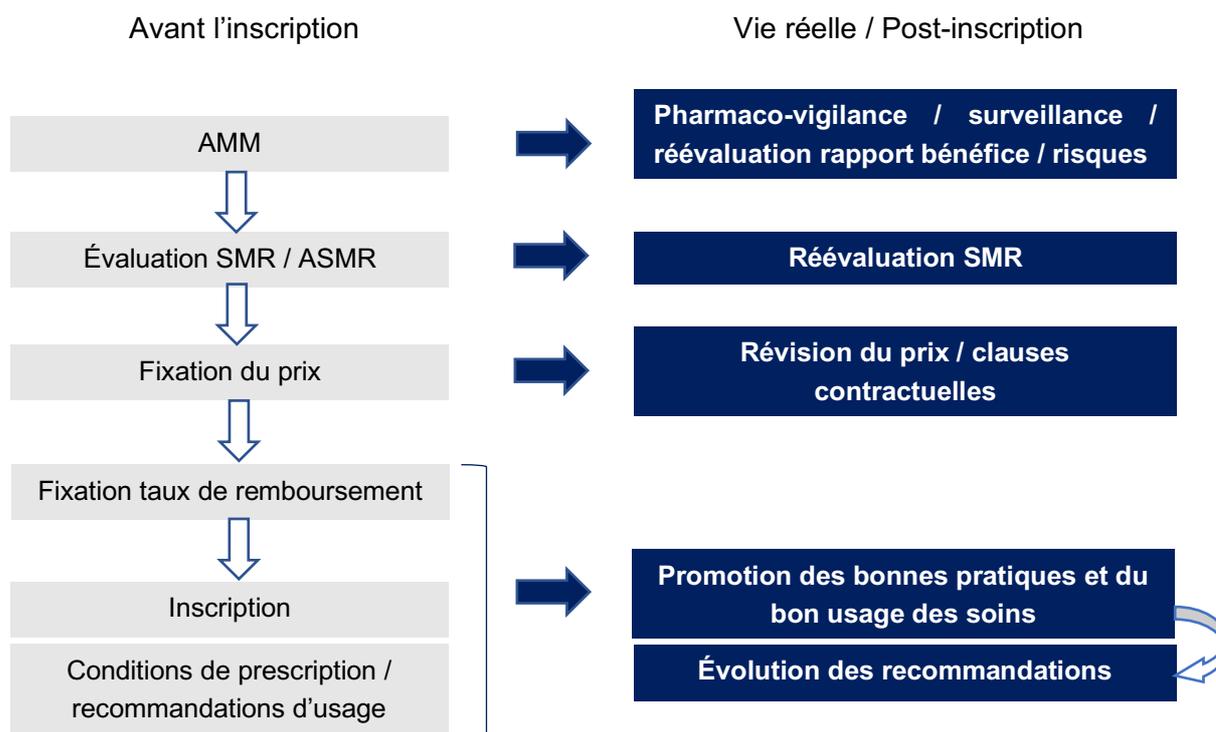


Figure 26 : La régulation du médicament par les études en vie réelle

- Les acteurs :

Les acteurs intervenants dans le processus d'inscription du produit doivent également s'assurer que le celui-ci remplit toujours les conditions d'inscription en réalisant ou en commanditant des études de vie réelle.

Ainsi, l'ANSM doit garantir la sécurité du produit après l'AMM, réévaluer les bénéfices et risques du médicament, surveiller l'emploi et le bon usage du médicament et gérer le système de pharmacovigilance en coordonnant l'action des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

La HAS doit procéder à la réévaluation périodique des médicaments et est amenée, dans sa mission globale d'amélioration des soins, à suivre cette qualité en vie réelle pour élaborer des recommandations de bon usage et de prise en charge thérapeutique.

Le CEPS est tenu d'associer à un prix, le cas échéant, des engagements contractuels (en plus des engagements conventionnels) qui peuvent venir s'appuyer sur des données en vie réelle (volumes de ventes, populations traitées, posologies, durées de traitement réelles). Nous l'avons vu en deuxième partie de cette thèse, ces clauses

contractuelles peuvent également concerner les supports et les activités d'information et de promotion aux fins de favoriser le bon usage.

L'INCa exerce une veille par le biais d'indicateurs qui permettent d'apprécier l'implémentation de ses recommandations dans les pratiques dans le domaine du cancer.

L'Assurance Maladie a une mission de gestion du risque et de maîtrise médicalisée l'amenant à analyser la qualité et le rapport coût/qualité des pratiques, y compris dans le domaine de la prescription médicamenteuse, et à déployer des programmes d'action afin de promouvoir des soins pertinents et efficaces.

Enfin, le ministère de la santé mobilise les Agences Régionales de Santé (ARS) sur le bon usage du médicament, notamment dans le secteur hospitalier, par le biais du réseau Observatoires du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) qui observent, analysent et retournent les informations pertinentes vers les professionnels, les ARS et les agences nationales.

- Les finalités :

De nombreuses utilisations des données en vie réelle existent déjà en France. Dans certains cas, elles gagneraient à être améliorées (Tableau 11).

Rémunération en fonction de la performance / des résultats	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Type de contrat très souvent évoqué pour la France</li> <li>○ Expériences étrangères variées (Italie ++)</li> <li>○ Paiement en fonction de résultats en vie réelle observés individuellement (ex : patient non-répondeur et remboursement par le laboratoire des coûts engagés) ou collectivement (sur une population de patient)</li> <li>○ Prudence dans l'usage de contrats sophistiqués : résultats pas toujours à la hauteur des efforts déployés pour le mettre en œuvre</li> <li>○ Perspective : déployer une tarification par indication (plus simple) avec la collecte d'information <i>ad hoc</i></li> </ul>
Surveillance de la sécurité des produits de santé mis sur le marché (tolérance)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Domaine ayant le plus bénéficié du potentiel des données médico-administratives (ANSM et CNAMTS utilisent beaucoup le SNIIRAM-PMSI)</li> <li>○ Perspective : s'inscrire dans un programme plus largement partagé et coordonné entre acteurs publics</li> </ul>
Surveillance du bon usage / vérification de la conformité aux référentiels et des conditions de prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Idée de prescrire un produit de santé dans les indications où le rapport bénéfice / risque est positif dans une stratégie conforme aux données de la science</li> <li>○ Assurer la qualité et la soutenabilité du système</li> <li>○ Perspective : exploiter systématiquement des données disponibles médico-administratives et développer des outils de suivi complémentaires si nécessaire (registres), vérifier le bien-fondé des usages hors AMM</li> </ul>
Prise en charge financière sous conditions	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prolongation de la surveillance du bon usage</li> <li>○ Remboursement restreint à certaines populations de patients et/ou conditionné au respect de recommandations d'utilisation</li> </ul>
Qualité des soins	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mise en commun de données sur les pratiques, les modalités de traitement, les résultats de soins</li> <li>○ Dynamique d'échange, réflexion collective, comparaison entre professionnels et établissements</li> </ul>
Évaluation de l'efficacité et de l'efficience en vie réelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Démonstration assez difficile</li> <li>○ Perspective : développer les registres pour l'analyse de l'efficacité en vie réelle</li> </ul>
Remboursement conditionnel	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nouvelle idée</li> <li>○ Nécessite que les conditions de prix initial, renégociation et réévaluation dans des délais fixés soient clairement définis</li> <li>○ Recueil de données cliniques en vie réelle fiables et incitation des industriels à procéder à ce recueil</li> </ul>
Développement de nouveaux traitements	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Production de nouvelles connaissances</li> <li>○ Mise en place de grandes bases de données sur des pathologies, parcours de soins, caractéristiques de patients etc... pour définir des algorithmes de prise en charge</li> </ul>

Tableau 11 : Quelques finalités des études en vie réelle

## 6. Financer différemment l'innovation

### 6.1. Redynamiser le financement des médicaments onéreux

Depuis la LFSS 2014, l'inscription sur la liste en sus se fait par indication et non plus par produit, permettant d'ouvrir la voie à une **gestion plus fine de cette liste**. En effet, certains médicaments peuvent être plus efficaces dans une indication que dans une autre et cette évolution a permis de mieux s'adapter à la prise en charge des produits, notamment anticancéreux, qui peuvent avoir de très nombreuses indications.

Avec la transformation du système d'évaluation des médicaments au niveau de la HAS et l'instauration du VTR, les critères d'inscription de la liste devront être révisés. Il est nécessaire que le critère d'ASMR ne serve plus de critère de mode de prise en charge ou d'accès au remboursement, car cela n'est pas l'objectif de l'ASMR. Aujourd'hui, il est regrettable que l'utilisation de la note d'ASMR soit à sens unique pour bloquer l'inscription à la liste en sus. L'accès à des produits d'ASMR IV à la liste en sus doit désormais être basé sur les progrès incrémentaux et non plus seulement sur les progrès de rupture.

Selon une interview, l'INCa propose un critère basé sur l'« efficacité ajoutée » (82), critère qu'il serait intéressant de prendre en compte dans l'évolution des critères d'inscription de la liste en sus.

Il est donc nécessaire de **réviser et élargir les critères d'inscription de la liste en sus** afin de rétablir l'objectif initial d'une prise en charge équitable de la liste en sus.

Ensuite, un autre mécanisme est susceptible de mieux réguler la liste en sus : il s'agit de **l'intéressement à la juste prescription**.

En effet, les prescripteurs auraient tendance à avoir davantage recours à des médicaments inscrits sur la liste en sus plutôt qu'à des médicaments onéreux pris en charge, malgré eux, dans le cadre des GHS. Ceci évite en effet à l'établissement de santé des pertes financières. Il est indispensable aujourd'hui de s'assurer de la justesse d'une prescription d'un médicament davantage pour son intérêt thérapeutique que pour son mode de financement.

C'est dans un cadre de pertinence des soins que l'article 51 de la LFSS 2018 envisageait un mécanisme d'intéressement à la juste prescription à titre expérimental afin d'améliorer la pertinence de la prise en charge par l'assurance maladie des médicaments ainsi que la qualité des prescriptions.

C'est pourquoi la révision des critères d'inscription sur la liste en sus doit être accompagnée d'une **responsabilisation plus forte des prescripteurs**.

Enfin, la liste en sus doit être gérée de manière dynamique afin de pouvoir intégrer les nouveaux produits innovants. Les sorties de la liste en sus doivent être anticipées. Il serait pertinent de programmer une baisse de prix selon un calendrier défini et des réévaluations régulières et systématiques de la valeur thérapeutique des produits inscrits sur la liste en sus par la HAS avec une intégration de ces dispositifs dès la négociation de prix avec le CEPS.

En conséquence, les **critères de radiation de la liste en sus doivent être également révisés.**

## **6.2. Adapter les modes de financement aux médicaments innovants**

Il est évident qu'en termes de fixation du prix, les innovations ne peuvent être traitées de la même manière. Certaines ont des résultats très probants (exemple du sofosbuvir, Sovaldi®) et d'autres portent un grand nombre d'incertitudes. De plus, certaines thérapies innovantes sont efficaces chez la majorité des patients alors que d'autres ne sont efficaces que dans des sous-populations de patients. Les mécanismes de régulation du financement des innovations, pour au moins celles étant qualifiées de rupture, doivent être adaptés et se différencier des mécanismes actuels.

Par ailleurs, l'approche de fixation du prix sur base des investissements réalisés en recherche et développement par les laboratoires intègre des investissements de projets globaux, y compris ceux ayant échoué. Cette approche comporte d'autres biais : les coûts de développement font l'objet d'importantes asymétries d'information entre l'industriel et le payeur et la recherche est parfois réalisée par le secteur public avant d'être confiée au secteur privé. L'industrie ne supporte en réalité qu'une partie des coûts de recherche (82).

Alors que traditionnellement, des médicaments innovants faisaient leur apparition sur le marché afin de traiter de larges populations de patients, les innovations pharmaceutiques de niche accèdent au marché et sont de plus en plus présentes depuis quelques années (pour traiter des groupes restreints de patients). Il s'agit par exemple de la médecine de précision ou médecine personnalisée qui consiste à utiliser un marqueur prédictif permettant d'identifier le bénéfice pour chaque patient. Grâce à un test diagnostique, le patient peut en effet bénéficier du traitement le plus adapté. Dans le cas de l'immunothérapie, seulement environ 30% des patients sont répondeurs au traitement (83). Dans ces situations, il convient de **s'interroger sur la manière globale dont est fixé le prix** du médicament. En effet, le prix d'un médicament est

fixé au flacon ou au mg quel que soit son utilisation, or **les bénéfices de celui-ci varient d'un groupe de patients à l'autre.**

C'est pourquoi, il est nécessaire de **se diriger vers d'autres modes de financement innovants.**

- Fixer le prix en fonction du type de patients, de l'indication, etc...

Le modèle de remboursement personnalisé (modèle PRM – *Personal Reimbursed Model*), expérimenté par le laboratoire Roche chez les patientes atteintes de cancer du sein vise à **adapter les modes de tarification au développement de la médecine personnalisée** en oncologie et à **l'accélération des évolutions thérapeutiques** (extensions d'indications, associations thérapeutiques). Il consiste en la **fixation du prix par groupe de patients** en fonction du bénéfice apporté. Il est ainsi nécessaire de collecter des données patients sur l'utilisation et l'efficacité du médicament (83).

Après une phase pilote, cette démarche a été étendue à d'autres centres hospitaliers afin que les données collectées soit recevables et représentatives de la France. Pour le moment, les résultats de ces expérimentations entre le laboratoire Roche et les autorités sont confidentielles mais nous pouvons imaginer que des modalités de financement de ce type verront le jour pour les produits d'autres laboratoires.

Outre l'expérimentation de fixation de prix par groupes de patients, il conviendrait d'expérimenter des mécanismes de fixation de prix, le plus évident étant celui de la **fixation du prix par indication** en considérant que l'efficacité comme l'efficience sont variables d'une indication à l'autre. La **fixation du prix par association avec un autre produit ou par sous-groupes de patients selon la ligne ou la durée de traitement** est également une expérimentation envisageable. Ceci permettrait d'anticiper sur le long terme, et de lisser dans le temps, le coût de l'innovation tout en responsabilisant les laboratoires et en partageant les risques économiques.

L'expérimentation pourrait aller plus loin en calculant de manière dynamique l'efficience du produit au fur et à mesure de l'extension de ces indications.

- Anticiper des enveloppes budgétaires pluriannuelles par pathologie pour y intégrer les innovations à venir :

Des enveloppes budgétaires par pathologie ou par classe thérapeutique pourraient également être proposées sur le modèle des accords conclus entre les laboratoires commercialisant des immunothérapies innovantes et les autorités belges, c'est-à-dire, adopter une logique de prise en charge particulière des immunothérapies, considérées

comme innovation de rupture, en oncologie. En effet, le ministère de la santé belge a décidé que les immunothérapies ne suivraient le chemin classique de l'évaluation au remboursement que pour la première inscription. Le remboursement est alors autorisé d'office dès l'obtention de l'AMM européenne pour les extensions d'indications (114), sous réserve que des données d'efficacité, de tolérance, d'utilisation, d'impact budgétaire et le cas échéant d'efficience soient fournies. Par ailleurs, le cabinet de la ministre de la santé belge avait mené des réflexions en amont de la mise en place de ce projet afin de se projeter sur l'arrivée des immunothérapies et ainsi d'estimer le nombre de patients à traiter annuellement et le montant des enveloppes budgétaires annuelles à allouer à ces thérapies. Cela permet non seulement de **gagner un an sur l'accès des patients au traitement** mais également cela permet à **l'assurance maladie, d'être annuellement préparée à la dépense de santé pour ces immunothérapies.**

L'enjeu est donc d'intégrer les thérapies innovantes dans l'enveloppe historiquement allouée au traitement d'une même pathologie (115). Ainsi, pour une pathologie donnée, dont le coût en produit de santé est estimé à x millions d'euros par an, l'arrivée d'une innovation se ferait sans coût supplémentaire pour l'assurance maladie car celle-ci serait appelée à s'intégrer, dans cette logique, dans l'enveloppe budgétaire de x millions d'euros. Les laboratoires concernés sont alors tenus de rembourser tout ou en partie le montant excédentaire à l'enveloppe. Des baisses de prix, des déremboursements pourraient alors avoir lieu afin de laisser place à de nouvelles thérapies innovantes dans la pathologie concernée sans coût de prise en charge supplémentaire. Ceci nécessiterait de mettre en place un cadre de réévaluation systématique des produits pris en charge par cette enveloppe.

- Instaurer un mécanisme de remboursement conditionnel :

Dans un contexte où des essais portent sur des populations limitées, pour l'étude par exemple de thérapies plus ciblées, le niveau de preuve est, de fait, moins élevé. Des AMM conditionnelles ou des « *adaptive pathways* » (autorisation par étapes, d'abord dans une population restreinte puis élargissement de l'autorisation à des populations plus importantes) peuvent alors être octroyées. **Instaurer un mécanisme de remboursement temporaire, peut s'avérer utile pour mettre un produit présumé innovant rapidement à disposition des patients. Ceci est notamment utile dans la situation d'autorisation conditionnelle ou dans une petite population ou encore lorsque les méthodologies d'évaluation ne sont pas adaptées, comme ce peut être le cas pour les innovations de rupture.**

Ce dispositif nécessiterait, pour une durée déterminée, de collecter des données cliniques et médico-économiques, permettant à la HAS de réévaluer le produit et de

juger si celui-ci tient ses promesses. L'entrée dans ce processus se ferait en fonction de conditions telles que la gravité de la maladie, le besoin médical non couvert, des données incomplètes sur le produit mais dont l'effet semble montrer un bénéfice pour le patient, la possibilité de récolter des données permettant de lever les incertitudes, un impact budgétaire élevé, etc...

Le financement par un mécanisme de paiement à la performance devrait être associé à ce type de contrat.

- Augmenter l'attractivité des contrats de performance :

Pour pouvoir faire face à l'instauration d'autres mécanismes de financement innovants, et pour des produits innovants et coûteux, il est quasi-systématiquement nécessaire d'ouvrir la possibilité à des accords basés sur les données de vie réelle. Ces accords éclairent sur la décision de fixation du prix et permettent le partage des risques entre producteur et payeur, ceci fondé sur les résultats obtenus.

Le paiement à la performance (contrats conditionnels « voir pour payer » et contrats de paiement au résultat « satisfait ou remboursé ») est très fréquemment évoqué comme solution pour adapter le financement de thérapies dans les situations où les incertitudes d'efficacité sont importantes (faible proportion de patients répondeurs, immaturité des données...). Ce type de contrat est malheureusement aujourd'hui sous-exploité et mériterait que l'on s'y attarde davantage.

Pour les médicaments innovants, notamment en oncologie, la mise en place de ce type de contrat **devrait être pensée de manière anticipée et être utilisée de façon quasi-systématique**. Pour être plus attractifs, ces contrats doivent **être simplifiés par leurs objectifs cliniques et/ou économiques**. En Angleterre par exemple, on retrouve dans certains contrats où la durée de vie sous traitement est utilisée comme critère en oncologie et non la survie sans progression. **Les mécanismes de fonctionnement des contrats de performance ne devraient pas rester confidentiels et être rendus publics**, dans le futur accord-cadre Leem-CEPS, **pour plus de transparence**.

Les contrats de performance se développeront davantage avec le **renforcement des outils de mesure de la performance en vraie vie**.

Par ailleurs, il faudrait à l'avenir une **coordination importante entre la HAS et le CEPS** pour mettre en œuvre ces contrats de manière optimale.

## Conclusion

L'accès d'un médicament innovant aux patients passe tout d'abord par les essais cliniques : point de départ de l'accès précoce, puis par les ATU : très grand atout de l'accès des patients français. Ensuite, il existe de nombreux dispositifs mis en place pour faciliter l'obtention de l'AMM ainsi que l'obtention du remboursement et du prix. Malgré l'instauration de ces initiatives, des barrières à l'accès précoce des innovations pharmaceutiques subsistent.

En effet, en France, la gestion des essais cliniques n'y est plus si attractive, les lourdeurs et la succession des procédures administratives se fait ressentir sur une accessibilité qui devient, en conséquence, tardive voire se retrouve en difficulté. En cause, une évaluation du remboursement du médicament obsolète pour les innovations, des politiques de santé qui posent les questions de la soutenabilité financière avec des répercussions sur les négociations de prix avec le CEPS, étape la plus complexe du processus d'accès au marché, avec des délais particulièrement longs. Les contrats de performance figurent comme un réel espoir de faciliter l'accès aux thérapies innovantes sur base de résultats probants obtenus en vie réelle. Malheureusement, ce type de négociations n'est pas encore suffisamment attrayant pour les parties prenantes étant données les positions de « négociations délicates » ou de « contentieux » entre le CEPS et les industries.

Tous les acteurs, gouvernement, industriels, communautés scientifique et médicale et patients reconnaissent la nécessité de relancer l'accès à l'innovation pharmaceutique.

Le premier levier serait de faciliter l'accès précoce des patients aux essais cliniques en accélérant davantage les procédures d'autorisations des études cliniques ainsi que de poursuivre l'efficacité de la convention unique.

Ensuite, il serait nécessaire d'exploiter la force du modèle ATU en autorisant les initiations de traitement en post-ATU nominative et de revoir le système de régulation financière des ATU pour les rendre plus attractives.

En troisième lieu, il convient d'accompagner la réforme de l'évaluation du remboursement avec l'introduction du critère unique, la VTR, pour plus de lisibilité et de transparence sur l'accès au marché. Il serait également utile de développer la procédure « *fast-track* » pour les médicaments innovants ainsi qu'une évaluation médico-économique ayant plus de poids dans la fixation du prix.

L'application de la VTR ne saurait à elle seule constituer un nouveau cadre de régulation de fixation de prix. Les données de vie réelle sont incontestablement le support des négociations futures pour un accès plus efficient. Nous avons la chance, d'avoir en France, de nombreuses données qui soient déjà accessibles. Il est évident que celles-ci doivent être davantage considérées et anticipées lors de l'élaboration de la stratégie d'accès au marché et de maintien de l'accès d'un produit innovant.

Enfin, l'innovation doit être financée différemment. Non seulement les critères d'admission et de radiation de prise en charge sur la liste en sus doivent être révisés pour laisser place à l'innovation. De plus, de nouveaux modes de financement sont à développer tels que la fixation d'un prix à l'indication, le remboursement conditionnel, les contrats de performance et également les enveloppes budgétaires par pathologie. La fixation évolutive du prix en fonction du résultat en vie réelle atteint de demain s'oppose à la fixation d'un prix global pour tous les patients d'aujourd'hui y compris des patients non répondeurs et n'ayant pas bénéficié de l'efficacité du traitement, en ce sens où elle rémunère plus justement les bénéfices de traitements potentiellement innovants et où elle permet un accès plus précoce à ces thérapies.

## Bibliographie

1. Research C for DE and. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA) - Fact Sheet: Breakthrough Therapies [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/lawsenforcedbyfda/significantamendmentstothefdcact/fdasia/ucm329491.htm>
2. MHRA - PIM designation guidance - Avril 2014.
3. What Is Pharmaceutical Innovation Anyway Italy's New Algorithm The Global Trend [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/what-is-pharmaceutical-innovation-anyway-italy-s-new-algorithm-the-global-trend-0001>
4. HAS - Evaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement - Septembre 2018.
5. INCa - Innovation médicamenteuse en cancérologie\_ étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation - Janvier 2018.
6. Aurore - 2014 - Haute Autorité de santé.pdf [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite\\_c\\_prise\\_en\\_charge\\_anti\\_viraux\\_aad.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf)
7. HAS - Avis de la Commission de la Transparence\_Yescarta - Décembre 2018.
8. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. [cité 12 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>
9. HAS - Avis de transparence Kymriah - Décembre 2018 [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah\\_ldgcb\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct17238.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf)
10. HAS - Avis de la Commission de la Transparence\_Hemlibra - Juillet 2018.
11. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K, et al. Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 26 mai 2016;374(21):2044-53.
12. HAS - Avis de la Commission de la Transparence\_Spinraza - Janvier 2018.
13. APMnews - Le prix Galien 2018 récompense Hemlibra\* et Spinraza\* [Internet]. [cité 13 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/123116/329186/le-prix-galien-2018-recompense-hemlibra-et-spinraza>
14. Accord cadre entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) - Décembre 2015.

15. LEEM - Les essais cliniques en 10 questions - Décembre 2018.
16. APMnews - Recherche clinique: publication de la loi assouplissant le tirage au sort des comités de protection des personnes [Internet]. [cité 24 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/123116/326713/recherche-clinique-publication-de-la-loi-assouplissant-le-tirage-au-sort-des-comites-de-protection-des-personnes>
17. APMnews - Les délais d'autorisation des essais cliniques par l'ANSM se sont réduits [Internet]. [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/123116/328319/les-delais-d-autorisation-des-essais-cliniques-par-l-ansm-se-sont-reduits>
18. Règlement Européen (UE) n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain - Journal Officiel de l'Union Européenne du 27 mai 2014.
19. ANSM - Guide pratique d'information pour les demandeurs - Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote de l'ANSM et au CPP - Version 6.0 - Juillet 2017.
20. L'ANSM accélère l'autorisation des études cliniques [Internet]. Le Quotidien du Médecin. [cité 21 déc 2018]. Disponible sur: [https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/10/15/lansm-accelere-lautorisation-des-etudes-cliniques\\_861824](https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2018/10/15/lansm-accelere-lautorisation-des-etudes-cliniques_861824)
21. ANSM - Guide pratique d'information pour les demandeurs - Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM - Version 1.0 - Octobre 2018.
22. ANSM - Modalités de mise en place de la cellule « Essais cliniques phases précoces et conséquences pour les promoteurs » - Information aux promoteurs d'essais cliniques - Décembre 2017.
23. AP-HP - La convention unique pour les essais cliniques à promotion industrielle à l'AP-HP - Février 2017.
24. INCa - Lancement du programme AcSé Accélérer l'accès aux thérapies ciblées - Dossier de presse - Juin 2013.
25. APMnews - Succès du programme AcSé de l'Inca sur le crizotinib donné dans différents cancers [Internet]. [cité 24 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/123116/321190/succes-du-programme-acse-de-l-inca-sur-le-crizotinib-donne-dans-differents-cancers>
26. APMnews - Les essais AcSé avec les immunothérapies anti-PD-1 dans des cancers rares sont lancés (Inca) [Internet]. [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/123116/305404/les-essais-acse-avec-les-immunotherapies-anti-pd-1-dans-des-cancers-rares-sont-lances--inca>

27. Smith R. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004. In: Core EU Legislation [Internet]. London: Macmillan Education UK; 2015 [cité 26 déc 2018]. p. 183-6. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-137-54482-7\\_19](http://link.springer.com/10.1007/978-1-137-54482-7_19)
28. Compassionate use | European Medicines Agency [Internet]. [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
29. Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res.* nov 2016;5(4):244-54.
30. ANSM - Rapport d'activité 2017 - Octobre 2017.
31. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 10 janv 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>
32. Commissioner O of the. Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, and Priority Review - Fast Track [Internet]. [cité 15 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>
33. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
34. Adaptive pathways | European Medicines Agency [Internet]. [cité 16 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways>
35. Authorisation of medicines | European Medicines Agency [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>
36. Accelerated assessment | European Medicines Agency [Internet]. [cité 29 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
37. Conditional marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
38. EMA - Conditional Marketing Authorisation - Report on ten years of experience at the European Medicines Agency - 2017 [Internet]. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/conditional-marketing-authorisation-report-ten-years-experience-european-medicines-agency_en.pdf)

39. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Spain [Internet]. [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Spain.asp#4>
40. INCa - Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse dans différents pays - Annexe 5 Monographie Espagne - 2018.pdf.
41. España, Ministerio de Ciencia e Innovación. Identificación, priorización y evaluación de tecnologías sanitarias obsoletas: guía metodológica = Identification, prioritisation and assessment of obsolete health technologies : a methodological guide. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009.
42. Pharmaceutical HTA and Reimbursement Processes - Italy [Internet]. [cité 5 févr 2019]. Disponible sur: <https://tools.ispor.org/htaroadmaps/Italy.asp>
43. INCa - Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse - Annexe 8 monographie Italie - Janvier 2018.pdf.
44. Navarra A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, et al. Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? "Success Fee": A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure. Value Health. janv 2015;18(1):131-6.
45. INCa - Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse - Annexe9 Monographie Royaume-Uni - Janvier 2018.pdf.
46. The guidelines manual | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness>
47. ABPI - Understanding the 2014 Pharmaceutical Price Regulation Scheme [Internet]. [cité 22 févr 2019]. Disponible sur: [https://www.abpi.org.uk/media/1561/understanding\\_PPRS2014.pdf](https://www.abpi.org.uk/media/1561/understanding_PPRS2014.pdf)
48. INCa - Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse - Annexe 1 Monographie Allemagne.pdf.
49. Haute Autorité de Santé - Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)
50. DICOM\_Lisa.C, DICOM\_Lisa.C. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
51. HAS - Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement - Mars 2017 [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit\\_medicament\\_ct\\_ceesp-160317.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf)
52. HAS - Définition de l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie

- déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/definition\\_de\\_l'impact\\_significatif\\_sur\\_les\\_depenses\\_de\\_l'assurance\\_maladie\\_declenchant\\_levaluation\\_medico-economique\\_des\\_prod.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-02/definition_de_l'impact_significatif_sur_les_depenses_de_l'assurance_maladie_declenchant_levaluation_medico-economique_des_prod.pdf)
53. LEEM - Les prix des médicaments remboursables sont parmi les derniers prix industriels à être encore administrés en France - Juillet 2018 [Internet]. [cité 5 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/prix>
54. DICOM\_Jocelyne.M, DICOM\_Jocelyne.M. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>
55. DGOS. Procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 6 mars 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/procedure-d-inscription-et-de-radiation-d-une-specialite-pharmaceutique>
56. Journal Officiel des Communautés Européennes - Directive du Conseil du 21 Décembre 1988 concernant le transparence régissant la fixation des médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0105&from=FR>
57. Décision d'exécution de la Commission du 26 juin 2013 arrêtant les règles relatives à la création, à la gestion et au fonctionnement transparent du réseau d'autorités ou organismes nationaux responsables de l'évaluation des technologies de la santé. :2.
58. About EUnetHTA – EUnetHTA [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/>
59. JA3 (2016-2020) – EUnetHTA [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/ja3-archive/>
60. Beneluxa initiative | BeNeLuxA [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.beneluxa.org/collaboration>
61. LEEM - Attractivité de la France pour la recherche clinique - Version complète - Edition 2018 [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Compleet2018\\_Attractivit%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/Compleet2018_Attractivit%C3%A9-France-Recherche-Clinique.pdf)
62. Les Français se défient des laboratoires pharmaceutiques [Internet]. 2015 [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/11/16/24318-francais-se>

defient-laboratoires-pharmaceutiques

63. IFOP - Lilly - Le regard des Français sur la Recherche Clinique - Février 2010 [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/1060-1-study\\_file.pdf](https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/1060-1-study_file.pdf)
64. APMnews - Affaire Bial/Biotrial: le BIA 10-2474 a de nombreux effets « hors-cible » [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/135378/304920/affaire-bial-biotrial-le-bia-10-2474-a-de-nombreux-effets-hors-cible>
65. van Esbroeck ACM, Janssen APA, Cognetta AB, Ogasawara D, Shpak G, van der Kroeg M, et al. Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. *Science*. 9 juin 2017;356(6342):1084-7.
66. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine | Legifrance [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/11/16/AFSP1621392D/jo/texte>
67. APMnews - Publication du décret sécurisant et simplifiant la recherche clinique [Internet]. [cité 3 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/135378/295012/publication-du-decret-securisant-et-simplifiant-la-recherche-clinique>
68. LEEM - Communiqué de presse - 9ème enquête de la France pour la recherche clinique - Décembre 2018 [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2018-12/CP05-12-2018-Attractivit%C3%A9-de-la-France-pour-la-recherche-clinique.pdf>
69. LEEM - Conférence de presse - Résultats de l'enquête 2016 sur l'attractivité de la France pour le recherche clinique internationale - Février 2017 [Internet]. [cité 4 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Attractivite-des-essais-cliniques-%20dossier-consolide.pdf>
70. APMnews - Des oncologues appellent à lever les freins à l'accès précoce aux médicaments innovants [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/135378/328352/des-oncologues-appellent-a-lever-les-freins-a-l-acces-precoce-aux-medicaments-innovants>
71. Korakianiti DE. Marketing Authorisation: The Evaluation Process. :21.
72. HAS - Règlement intérieur de la commission de la transparence - Novembre 2018 [Internet]. [cité 12 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri\\_ct\\_version\\_07112012\\_vf\\_f.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf)
73. HAS - Rapport d'activité de la CEESP - 2017 [Internet]. [cité 16 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport\\_activite\\_ceesp\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_ceesp_2017.pdf)

74. DGOS. Procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/procedure-d-inscription-et-de-radiation-d-une-specialite-pharmaceutique>
75. DGOS - Procédure d'instruction des dossiers d'inscription de spécialités pharmaceutiques liste en sus [Internet]. [cité 23 avr 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos\\_procedure\\_instruction\\_dossier\\_inscription\\_specialites\\_pharmaceutiques\\_liste\\_sus.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_procedure_instruction_dossier_inscription_specialites_pharmaceutiques_liste_sus.pdf)
76. Cour des comptes - La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer - 2017 [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>
77. EFPIA - Patient W.A.I.T. Indicator 2018 Survey - Avril 2019 [Internet]. [cité 1 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.efpia.eu/media/412747/efpia-patient-wait-indicator-study-2018-results-030419.pdf>
78. HAS - Rapport d'activité de la Commission de la Transparence - 2017.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport\\_activite\\_commission\\_transparence\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_commission_transparence_2017.pdf)
79. CEPS - Rapport d'activité 2017 - Septembre 2018 [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2017\\_20181029.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf)
80. CEPS - Rapport d'activité du CEPS 2016 - Décembre 2017.
81. LEEM - Bilan économique - Edition 2018 [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD\\_10.pdf](https://www.leem.org/sites/default/files/2018-07/020718-BilanEco2018-BD_10.pdf)
82. Sénat - Rapport d'information fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé - Juin 2018.pdf.
83. CESE - Prix et accès aux traitements innovants - Janvier 2017 [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017\\_04\\_acces\\_medicaments\\_innovants.pdf](https://www.lecese.fr/sites/default/files/pdf/Avis/2017/2017_04_acces_medicaments_innovants.pdf)
84. INCa - Traitements du mélanome avancé - Septembre 2018.
85. Chiffre d'affaires [Internet]. [cité 28 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>

86. Objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) [Internet]. financespubliques.fr. [cité 17 mai 2019]. Disponible sur: [http://www.financespubliques.fr/glossaire/terme/Eco\\_ONDAM/](http://www.financespubliques.fr/glossaire/terme/Eco_ONDAM/)
87. PLFSS 2019 - Annexe 7 : ONDAM et dépenses de santé - Octobre 2018.
88. Système de santé et remboursement [Internet]. [cité 27 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/systeme-de-sante-et-remboursement>
89. Cour des comptes - Rapport de la sécurité sociale 2017 - Fixation du prix des médicaments - Septembre 2017 [Internet]. [cité 29 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>
90. HAS - Rapport d'activité 2018 de la Commission de la Transparence [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.apmnews.com/documents/201906211042020.Rapport\\_annuel\\_2018\\_de\\_la\\_commission\\_de\\_la\\_transparence.pdf](https://www.apmnews.com/documents/201906211042020.Rapport_annuel_2018_de_la_commission_de_la_transparence.pdf)
91. IGAS - Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie - Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS - Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale - Octobre 2013. :53.
92. HAS - Rapport annuel du déontologue de la HAS 2017 - Mars 2018 [Internet]. [cité 23 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport\\_annuel\\_deontologue\\_2017.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_annuel_deontologue_2017.pdf)
93. Daudigny, Deroche, Guillotin - Rapport d'information sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé - Sénat - Juin 2018 [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf>
94. Recherche et développement [Internet]. [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
95. Ministères des finances, de la santé et de l'économie - Lettre d'orientation des ministres - Août 2016 [Internet]. [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la\\_lettre\\_d\\_orientation\\_des\\_ministres\\_du\\_17\\_aout\\_2016-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf)
96. LEEM - Discours Philippe Tcheng - 3 défis pour 2019 : l'accès des patients à l'innovation, le reconquête industrielle, et l'amélioration de la réputation du secteur - Janvier 2019 [Internet]. [cité 5 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-01/Discours-Voeux-PTcheng-15-01-2019.pdf>
97. Ministères de la santé, de l'économie et des finances - Lettre d'orientation ministérielle - Février 2019 [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre\\_d\\_orientation\\_ministerielle\\_du\\_4\\_fevrier\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_d_orientation_ministerielle_du_4_fevrier_2019.pdf)
98. Bégaud B, Polton D. Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des

soins et la régulation du système de santé. :105.

99. PLFSS 2019 - Annexe 9 - Fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/plfss2019-annexe9.pdf>

100. LEEM - CEPS - Avenant à l'accord-cadre du 31 décembre 2015 - Avril 2019 [Internet]. [cité 20 juill 2019]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avenant\\_a\\_l\\_accord\\_cadre\\_du\\_31-12-2015\\_entre\\_le\\_ceps\\_et\\_le\\_leem\\_20190424.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avenant_a_l_accord_cadre_du_31-12-2015_entre_le_ceps_et_le_leem_20190424.pdf)

101. APMnews - Mobilisation de chercheurs oncologues pour améliorer l'accès aux essais de phase précoce en France [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/143930/335625/mobilisation-de-chercheurs-oncologues-pour-ameliorer-l-acces-aux-essais-de-phase-precoce-en-france>

102. Comment rendre plus accessibles les médicaments innovants – Economie | L'Opinion [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.lopinion.fr/edition/economie/comment-rendre-plus-accessibles-medicaments-innovants-153742>

103. France Lymphome Espoir - Position paper sur les nouveaux médicaments et l'accès à l'innovation en France - Octobre 2018 [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.francelymphomeespoir.fr/files/media/manifeste/181025-position-paper.pdf>

104. L'ANSM élargit le périmètre du dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) aux essais à design complexe et aux Médicament de Thérapie Innovante (MTI) - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-elargit-le-perimetre-du-dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track-aux-essais-a-design-complexe-et-aux-Medicament-de-Therapie-Innovante-MTI-Point-d-Information>

105. Autorisation des essais cliniques de médicaments : l'ANSM fixe l'objectif d'instruire la moitié des demandes dans le cadre de la phase pilote du règlement européen d'ici fin 2018 - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Autorisation-des-essais-cliniques-de-medicaments-l-ANSM-fixe-l-objectif-d-instruire-la-moitie-des-demandes-dans-le-cadre-de-la-phase-pilote-du-reglement-europeen-d-ici-fin-2018-Point-d-Information>

106. Séance du 2 octobre 2018 (compte rendu intégral des débats) [Internet]. [cité 6 août 2019]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/seances/s201810/s20181002/s20181002007.html>

107. LEEM - L'engagement du LEEM contre le cancer, nos 15 objectifs - 2018.

108. DGOS. La convention unique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/convention-unique>
109. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments, dit Rapport Poltron - Novembre 2015 [Internet]. [cité 14 déc 2018]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_poltron\\_-\\_evaluation\\_medicaments.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_poltron_-_evaluation_medicaments.pdf)
110. APMnews - Réforme de l'évaluation du médicament: le gouvernement devra arbitrer une quinzaine de points [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/143930/339007/reforme-de-l-evaluation-du-medicament-le-gouvernement-devra-arbitrer-une-quinzaine-de-points>
111. APMnews - La CT reconnaît des délais bien supérieurs à la règle européenne pour l'examen de ses dossiers [Internet]. [cité 10 août 2019]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/depeche/143930/337365/la-ct-reconnait-des-delais-bien-superieurs-a-la-regle-europeenne-pour-l-examen-de-ses-dossiers>
112. Maisonneuve H, Babany G. Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés ? Presse Médicale. juin 2015;44(6):586-9.
113. Le modèle de remboursement personnalisé en détail | Roche PRM [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://prm.roche.fr/programme-prm/modele-remboursement-personnalise>
114. L'immunothérapie remboursée pour la première fois pour le traitement de première ligne du cancer du poumon | Maggie De Block [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <https://www.deblock.belgium.be/fr/limmunoth%C3%A9rapie-rembours%C3%A9e-pour-la-premi%C3%A8re-fois-pour-le-traitement-de-premi%C3%A8re-ligne-du-cancer-du>
115. Institut Montaigne - Santé : le pari de l'innovation - Décembre 2013 [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur: [https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/Rapport\\_innovation\\_en\\_sante.pdf](https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/Rapport_innovation_en_sante.pdf)

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom :** RENARD

**Prénom :** Céline

**Titre de la thèse :**

Innovation pharmaceutique : quels challenges et nouveaux horizons pour un accès au marché précoce des médicaments ?

**Mots-clés :**

Accès au marché ; *Market Access* ; innovation

---

**Résumé :**

Les progrès pharmaceutiques bouleversent la prise en charge des patients atteints de maladies graves en leur offrant des taux de survie supérieurs et une meilleure qualité de vie. La question de soutenabilité financière des produits innovants par le système d'assurance maladie se pose alors. La France est dotée d'un prestigieux système d'accès précoce aux innovations médicamenteuses : essais cliniques, Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU), outils pour favoriser l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), du remboursement et du prix, de manière anticipée et accélérée. Cependant, la gestion des essais cliniques n'y est plus si attractive, les lourdeurs et la succession des procédures administratives se fait ressentir sur une accessibilité qui, en conséquence, devient tardive, voire, se retrouve en difficulté. De manière préoccupante, les délais longs d'accès des nouveaux médicaments aux patients sont conséquents en France. Des perspectives sont présentées dans ce travail pour permettre un accès plus précoce et plus efficient aux innovations.

---

**Membres du jury :**

**Président et directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Éric SERGHERAERT, professeur des Universités – Législation – Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :** Monsieur Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences – Législation – Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Monsieur Édouard RALITERA, Pharmacien titulaire à Paris ; ancien Directeur *Business Strategy et Market Access* chez Menarini