

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

**Accès au marché des immunothérapies en  
Allemagne et Italie et comparaison avec la France**

**Université Lille :**

**Thèse d'exercice faite en collaboration avec  
Yassine Benameur**

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

**Soutenue publiquement le 16 Mars 2020**

**Par Mme ESTHER HAIK**

**Thèse réalisée en commun avec Benameur Yassine**

---

**Accès au marché des immunothérapies en Allemagne et Italie  
et comparaison avec la France**

---

**Membres du jury :**

**Présidente :** PERROY, Anne-Catherine, Professeur des Universités

**Membres extérieurs :**

Dr LORIEAU-THIBAUT, Raphaèle, Directrice Market Access à MSD

Dr PINGUET, Jean-Marc, Directeur Médecine Personnalisée à ROCHE



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

## Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN

Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie

M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

## Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

## ***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

A Yassine Benameur pour notre collaboration dans la rédaction de ce document.

A Madame Perroy pour avoir accepté de diriger cette thèse et de nous avoir conseillé et soutenu dans sa réalisation.

A Raphaèle Lorieau-Thibault et Jean-Marc Pinguet pour nous avoir fait l'honneur d'être membres de notre jury de thèse.

## Préambule

Ce sujet de thèse a été réalisé en collaboration avec Yassine Benameur.

Pour réaliser ce travail de comparaison des conditions d'accès au marché des immunothérapies en France Allemagne et Italie, nous avons mis en commun notre expérience et force de travail pour :

- Détailler le système de santé français et ses particularités quant à l'accès au marché d'innovations telles que les immunothérapies, partie qui sera développée dans la thèse de Yassine
- Dégager les éléments entre les trois systèmes de santé dans un contexte où l'on parle d'HTA européenne et la difficulté de convergence des systèmes d'évaluation européens, qui sera développé dans ma thèse.

En effet mon passage pendant 3 ans dans la région Europe de chez Roche en oncologie m'a permis de développer des contacts utiles à ce sujet, et Yassine a pu interviewer des membres de la direction générale de la santé et du comité économique en France pour dégager des pistes d'actions pour le système français.

Ainsi, les deux thèses seront complémentaires et les systèmes de santé français d'une part et allemands et italiens, d'autre part seront détaillés respectivement dans la thèse de Yassine et dans la mienne. Les parties communes seront le contexte et enjeux liés à l'arrivée des immunothérapies, et les comparaisons des conditions d'accès entre les trois pays.

<b>Introduction :</b> .....	<b>19</b>
<b>I. Les immunothérapies : contexte et enjeux de l'arrivée d'une innovation de rupture</b> .....	<b>21</b>
a) Historique de l'arrivée d'une innovation .....	21
b) Mécanisme d'action de l'immunothérapie .....	27
c) Efficacité des immunothérapies .....	30
d) Impact de l'immunothérapie sur la prise en charge du cancer .....	32
e) Questions posées par l'accès au marché des immunothérapies .....	34
<b>II. Aperçu des systèmes et mécanismes d'accès au marché des médicaments en Allemagne et Italie</b> .....	<b>36</b>
a) Aperçu des différents systèmes de santé .....	36
i. Etat de santé de la population .....	36
ii. Financement des systèmes de santé .....	38
iii. Performances des systèmes de santé .....	40
b) Mécanismes d'accès au marché en Allemagne et Italie .....	43
i. Mécanisme d'accès au marché en Allemagne : obtention du remboursement et détermination du prix .....	43
ii. Mécanisme d'accès au marché en Italie : obtention du remboursement et détermination du prix .....	47
c) Analyse de l'accès au marché des immunothérapies en Allemagne et Italie ..	52
i. Evaluation des médicaments et extensions d'indications par les agences en Allemagne et Italie .....	53
ii. Délais d'accès au marché des immunothérapies .....	59
iii. Détermination et évolution du prix des immunothérapies .....	61
<b>III. Regards croisés sur l'accès au marché en France, Italie et Allemagne</b> .....	<b>65</b>
a) Evaluations comparées en France Allemagne et Italie .....	65
i. Tableau comparatif des indications prises en charge dans les trois pays de la comparaison .....	66

ii. Cas particulier : différence d'évaluation entre l'Allemagne et la France de Keytruda en 1 <sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules .....	71
b) Délais d'accès au marché des immunothérapies .....	74
i. Délais d'accès aux soins dans les 3 pays .....	74
i. Délais d'accès des immunothérapies en France, Allemagne et Italie .....	76
c. Comparaison des prix des immunothérapies en France Allemagne et Italie .....	80
i. Détermination du prix des immunothérapies et régulation des dépenses par les systèmes de santé.....	80
ii. Conclusion sur la détermination du prix et son évolution.....	83
<b>IV. Enseignements de l'analyse et perspectives d'évolution en Europe .....</b>	<b>87</b>
a) Les questions posées par la comparaison entre les 3 pays .....	87
b) Perspectives d'évolutions de l'accès au marché en Europe .....	88
<b>Bibliographie.....</b>	<b>93</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> Récapitulatif montrant à ce jour les indications dans lesquelles les trois molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe.....	26
<b>Tableau 2</b> Exemple de cancers dans lesquels les immunothérapies augmentent la survie des patients .....	32
<b>Tableau 3</b> Comparaison des systèmes de santé Français, Allemand et Italie en données chiffrées. ....	42
<b>Tableau 4</b> Différents niveaux d'évaluation en Allemagne.....	44
<b>Tableau 5</b> Indications prises en charge en Europe .....	52
<b>Tableau 6</b> Evaluations des indications des immunothérapies en Allemagne par le GBA .....	55
<b>Tableau 7</b> Evaluations et prise en charge d'Opdivo en France, Allemagne et Italie	67
<b>Tableau 8</b> Evaluations et prise en charge de Keytruda en France, Allemagne et Italie .....	68
<b>Tableau 9</b> Evaluations et prise en charge de Tecentriq en France, Allemagne et Italie .....	69
<b>Tableau 10</b> Délais d'accès d'Opdivo par indication.....	76
<b>Tableau 11</b> Délais d'accès moyens d'Opdivo .....	77
<b>Tableau 12</b> Délais d'accès de Keytruda par indication .....	77
<b>Tableau 13</b> Délais d'accès moyens de Keytruda .....	78
<b>Tableau 14</b> Délais d'accès de Tecentriq par indication.....	78
<b>Tableau 15</b> Erosion du prix du flacon de 10 mL d'Opdivo en Allemagne, en France et en Italie .....	85
<b>Tableau 16</b> Erosion du prix du flacon de 50mg de Keytruda en Allemagne, en France et en Italie.....	85
<b>Tableau 17</b> Erosion du prix du flacon de 50mg de Tecentriq en Allemagne, en France et en Italie .....	86

## Abréviations

AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ALD	Affection Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical
ATU	Autorisation Temporaire D'utilisation
BfArM	Institut Fédéral pour les Médicaments et dispositifs médicaux
BMS	Bristol-Myers Squibb
CBNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique de Produits de Santé
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CSIS	Conseil Stratégique des Industries de Santé
CT	Commission de Transparence
CTS	Comité Technico-Scientifique
EMA	Agence Européenne du Médicament
GBA	Comité Fédéral Adjoint
GHS	Groupes Homogènes De Séjour
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAS	Haute Autorité de Santé
HDJ	Hôpital De Jour
HPST	Hôpital Patients Santé et Territoire
HR	Hazard Ratio
IQWIG	Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé
JO	Journal Officiel
LEEM	Les Entreprises Du Médicament
MSD	Merck Sharp & Dohme
OCDE	Organisation De Coopération Et De Développement Economiques
ONDAM	Objectif National De Dépenses D'assurance Maladie
PIB	Produit Intérieur Brut
R&D	Recherche et développement
SEESP	Service Evaluation Economique Et De Santé Publique
SEM	Service d'évaluation du médicament

SMR	Service Médical Rendu
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
T2A	Tarifcation A L'activité
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des caisses d'Assurance Maladie
VTR	Valeur Thérapeutique Relative

## **Introduction :**

A l'heure où les systèmes de santé européens cherchent à s'uniformiser et dans un monde qui change en matière de santé, l'arrivée des immunothérapies a bouleversé l'équilibre des dépenses.

En effet avec une dizaine d'indications dans différents cancers métastatiques en seulement quelques années, ces nouvelles thérapies posent la question de l'absorption d'une innovation dans un système de santé.

Avec leur nouveau mécanisme d'action les immunothérapies permettent d'activer le système immunitaire pour lutter contre les tumeurs. Grâce à elles les patients atteints de cancer ont des chances de survie bien plus importantes qu'auparavant avec de simples chimiothérapies souvent toxiques et peu efficaces. La particularité de ces immunothérapies réside aussi dans le fait que les patients ne répondront pas tous de la même façon et ces répondeurs, sont encore très compliqués à identifier.

Ainsi les immunothérapies révolutionnent la prise en charge des cancers, oui, mais pas pour tous. Les états de santé doivent donc faire face à de nouvelles problématiques en matière d'accès au marché afin de favoriser l'accès à l'innovation tout en maîtrisant leurs dépenses. Et les mécanismes diffèrent d'un pays à l'autre. En matière d'évaluation clinique d'abord comment les systèmes de santé européens jugent de la valeur thérapeutique de ces nouvelles molécules alors même qu'elle varie d'un patient à l'autre ? Au vu du fort besoin médical et l'urgence à traiter des cancers métastatiques, les systèmes de santé sont-ils équipés pour favoriser un accès rapide aux patients ? Enfin quels sont les mécanismes de maîtrise des dépenses mis en place dans chaque pays afin de permettre le financement de ces molécules ?

Dans cette thèse nous avons travaillé à la comparaison en matière d'accès au marché de trois pays européens clés, l'Allemagne la France et L'Italie.

Ceci afin de montrer comment les systèmes de santé s'organisent autour de l'arrivée d'innovations telles que les immunothérapies.

Nous verrons d'abord, dans une première partie, comment l'arrivée des immunothérapies a révolutionné la prise en charge des cancers. Puis, dans un second temps, quels sont les mécanismes d'évaluation de ces innovations selon les doctrines de chaque agence de santé, les délais d'accès et les mécanismes de maîtrise des dépenses pour l'Allemagne et l'Italie.

Enfin les différences qu'on observera entre les conditions d'accès des immunothérapies dans les trois pays d'Europe de l'analyse, détaillées dans une troisième partie, nous ferons nous poser la question dans une dernière partie, de la pertinence d'une convergence entre les pays pour favoriser plus d'accès à plus d'innovations et à plus de patients.

## **I. Les immunothérapies : contexte et enjeux de l'arrivée d'une innovation de rupture**

Dans cette partie, nous verrons d'abord comment les immunothérapies ont révolutionné le traitement des cancers, en revenant sur l'historique de leur prise en charge. Puis nous traiterons du mécanisme d'action de ces nouvelles molécules et leur efficacité variable d'un cancer et d'un patient à l'autre pour enfin en dégager les grandes questions que posent l'arrivée de ces innovations pour les systèmes de santé.

### **a) Historique de l'arrivée d'une innovation**

Le domaine de l'oncologie a largement évolué ces dernières décennies avec l'arrivée de nouvelles molécules permettant d'améliorer la survie des patients. Longtemps les seuls traitements mis à la disposition des patients et des praticiens ont été les chimiothérapies d'une efficacité variable avec de nombreux effets indésirables.

Plus tard, les patients ont pu bénéficier des thérapies ciblées qui ont permis de changer le paradigme de la prise en charge en oncologie en ciblant les cellules cancéreuses grâce à des biomarqueurs spécifiques.

C'est ainsi que sont arrivés sur le marché des molécules comme Zelboraf dans le mélanome métastatique augmentant la médiane de survie des patients de 12 mois (avec la chimiothérapie classique) à 20 mois, avec une thérapie ciblée.

C'est également à cette époque que le cancer du sein métastatique chez les patientes exprimant le biomarqueur HER 2 voyaient leur survie doublée grâce à l'arrivée de traitements comme Herceptin.

Cette innovation a changé la pratique des médecins, qui désormais devaient tester les tumeurs pour identifier les biomarqueurs.

Jusqu'alors cependant les traitements développés n'étaient efficaces que sur un certain type de cancer métastatique (cancer du sein, cancer du poumon, cancer de la peau) et en fonction de différents biomarqueurs, eux aussi associés à un seul phénotype de tumeur (exprimant ALK, HER 2, BRAF etc...).

Plus récemment l'immunothérapie anti-cancéreuse a constitué une innovation de rupture et une troisième voie dans le traitement des cancers, ces traitements ont permis d'obtenir des résultats jamais obtenus dans de nombreuses pathologies.

Les immunothérapies constituent en cela une innovation de rupture car :

- désormais la cible thérapeutique du traitement est le système immunitaire du patient alors que jusqu'à présent les traitements anti-cancéreux ciblaient la cellule cancéreuse
- les immunothérapies sont développées dans différents types de cancer, et non associées à un seul foyer tumoral
- les immunothérapies ont changé les pratiques de traitement, pour donner une chance de survie de plusieurs années à certains patients.

On peut parler ici d'un changement de paradigme de la recherche.

Le prix Nobel de médecine 2018 a été consacré à deux chercheurs : l'Américain James P. Allison et le Japonais Tasuku Honjo pour leurs recherches sur l'immunothérapie du cancer. [1]

James Allison a produit de nombreux travaux sur la mise au point d'un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre une protéine appelée CTLA-4 qui a une action d'inhibition du système immunitaire. Ces travaux ont permis de mettre au point un anticorps monoclonal utilisé aujourd'hui qui est Ipilimumab (Yervoy®). Cependant pour des raisons de moins grande utilisation par les médecins en Europe et sa moins bonne pénétration du marché, nous ne reviendrons pas spécifiquement sur cette molécule. [1]

Le chercheur japonais Tasuku Honjo a produit des travaux sur la découverte et la caractérisation d'une protéine (PD-1) qui est présente à la surface des lymphocytes T. La protéine PD-1 est ciblée par les cellules cancéreuses, les molécules qui sont anti-PD-1 et anti PD-L1 lèvent l'inactivation des cellules de l'immunité humaine permettant au patient de stimuler son système immunitaire et de lutter contre son cancer. De ces découvertes sont nées les immunothérapies les plus utilisées et les plus efficaces dont nous parlerons dans cette thèse. Il s'agit d'Opdivo, de Keytruda et de Tecentriq. [1]

Ces traitements se sont imposés comme des traitements de référence, cependant les taux et durées de réponse sont variables selon les patients imposant d'identifier en amont dans certains cas les biomarqueurs qui permettent de prédire la réponse au traitement. [2]

Aujourd'hui les immunothérapies sont présentes dans de nombreuses aires thérapeutiques. L'une des forces des immunothérapies est l'importance du spectre de champ d'action de celles-ci.

A ce jour, les immunothérapies ont démontré leur efficacité et sont prises en charge notamment:

- Dans le mélanome métastatique en première ligne
- Dans le mélanome adjuvant
- Dans le cancer bronchique non à petites cellules :
  - o En première ligne de traitement
  - o En deuxième ligne de traitement
- Dans le carcinome urothélial en deuxième ligne de traitement
- Dans le cancer du rein en deuxième ligne de traitement
- Dans le lymphome hodgkinien
- Dans le carcinome à cellules de Merkel

Au fur et à mesure des extensions d'indications, les immunothérapies ont pénétré le marché à une vitesse très importante. Et la chronicisation des cancers traités par les différentes immunothérapies doit pousser à une réorganisation du circuit de prise en charge des patients. [3]

Les trois immunothérapies sur lesquelles portent cette thèse sont les trois plus importantes en termes d'efficacité, de parts de marché à ce jour et celles qui ont encore de nombreuses indications à venir.

Opdivo a été développé par Bristol-Myers Squibb (BMS) qui est un laboratoire Américain, puis Keytruda a été développé par Merck Sharp & Dohme (MSD), un autre laboratoire Américain. Par la suite, F. Hoffmann-La Roche dit Roche a développé Tecentriq.

Trois grands groupes pharmaceutiques concurrents se sont donc lancés dans la bataille des immunothérapies.

Opdivo (Nivolumab) est un anticorps monoclonal qui se fixe au récepteur de la cellule PD-1. Opdivo a été le premier inhibiteur de PD-1 à présenter des avantages en survie globale.

A ce jour Opdivo est indiqué dans : [4]

- Le traitement du mélanome avancé et dans le traitement adjuvant du mélanome
- Le cancer bronchique Non à Petites Cellules
- Le carcinome à cellules rénales
- Le lymphome de Hodgkin classique
- Le cancer épidermoïde de la tête et du cou
- Le carcinome urothélial

Opdivo a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché européen le 19 juin 2015 dans le traitement du mélanome avancé.

Keytruda (Pembrolizumab) est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine PD-1, c'est la deuxième immunothérapie de ce type à obtenir une autorisation de mise sur le marché. La première AMM de Keytruda a été obtenue le 17 juillet 2015, soit un mois après Opdivo.

A ce jour Keytruda est indiqué dans : [5]

- Le traitement du mélanome avancé et dans le traitement adjuvant du mélanome
- Le cancer bronchique Non à Petites Cellules
- Le carcinome à cellules rénales
- Le lymphome de Hodgkin classique
- Le cancer épidermoïde de la tête et du cou
- Le carcinome urothélial

Dans certains cancers, Keytruda n'est administré qu'aux patients dont les tumeurs produisent des taux élevés d'une protéine connue sous le nom de PD-L1.

Tecentriq® (atezolizumab) est un anticorps monoclonal dirigé contre le PD-L1. Il a obtenu sa première autorisation de mise sur le marché le 21 septembre 2017.

A ce jour Tecentriq est indiqué dans [6] :

- Le cancer bronchique Non à Petites Cellules
- Le carcinome urothélial
- Le cancer du sein triple négatifs
- Le cancer bronchique à Petites Cellules

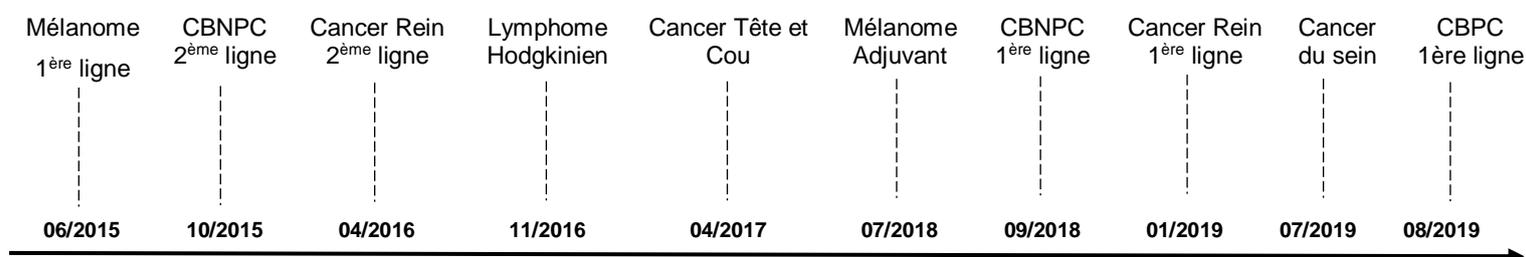
Il faut garder à l'esprit que de nombreuses indications sont en cours d'essais cliniques, les immunothérapies devraient obtenir encore plus d'indications et soigner un plus grand nombre de cancers dans les années à venir en témoignent les nombreux essais positifs en cours dans des cancers où un besoin médical important existe.

**Tableau 1 : Récapitulatif montrant à ce jour les indications dans lesquelles les trois molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe**

[4],[5],[6]:

Indications	OPDIVO	KEYTRUDA	TECENTRIQ
Mélanome 1 <sup>ère</sup> ligne	Oui	Oui	Non
Mélanome Adjuvant	Oui	Oui	Non
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules en 1 <sup>ère</sup> ligne	Non	Oui	Oui
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules en 2 <sup>ème</sup> ligne	Oui	Oui	Oui
Carcinome à cellules rénales en 1 <sup>ère</sup> ligne	Non	Oui	Non
Carcinome à cellules rénales en 2 <sup>ème</sup> ligne	Oui	Oui	Non
Lymphome de Hodgkin classique	Oui	Oui	Non
Cancer épidermoïde de la tête et du cou	Oui	Oui	Non
Carcinome urothélial en 2 <sup>ème</sup> ligne	Oui	Oui	Oui
Cancer du sein triple négatifs	Non	Non	Oui
Cancer bronchique à petites cellules	Non	Non	Oui

Frise chronologique des besoins médicaux couverts par les immunothérapies depuis 2015 :



## **b) Mécanisme d'action de l'immunothérapie**

L'immunothérapie est une nouvelle approche dans le traitement des patients atteints d'un cancer.

Il existe à ce jour deux types d'immunothérapies : des anti-PD1 et des anti-PDL-1 dont le programme de développement était concomitant.

Les immunothérapies anti-PD1 et anti-PD-L1 sont toutes impliquées dans le contrôle de la réponse immunitaire, notamment au niveau de la voie de régulation du récepteur PD-1 (programmed death-1) avec ses ligands PD-L1 et PD-L2.

Le programmed death-ligand 1 (PD-L1) peut être exprimé à la surface des cellules tumorales et/ou sur les cellules immunitaires infiltrant la tumeur et il peut contribuer à l'inhibition de la réponse immunitaire antitumorale dans le micro-environnement tumoral. La liaison de PD-L1 aux récepteurs PD-1 et B7.1 présents sur les cellules T et sur les cellules présentatrices d'antigène inhibe l'activité cytotoxique des cellules T, la prolifération des cellules T et la production de cytokines.

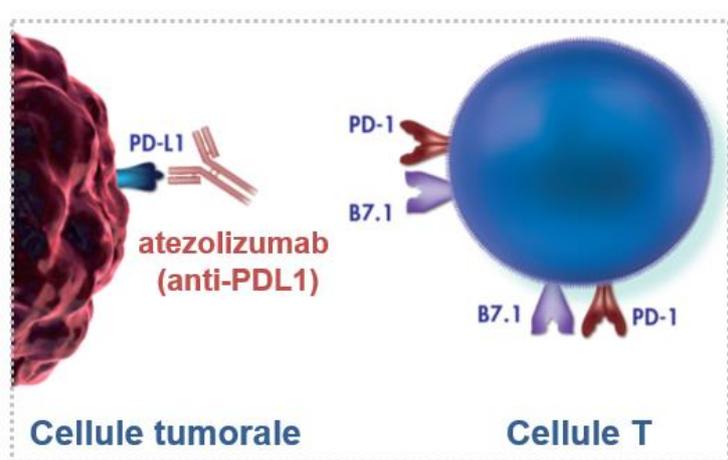
A titre d'exemple sera décrit le mécanisme d'action d'une des immunothérapies : atézolizumab, un anti PDL1.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1), à fragment Fc modifié afin de ne pas induire de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). [7]

Il se lie à PD-L1 avec une affinité élevée (mesurée par une constante de dissociation (Kd) de 0,4nM), bloquant ainsi les interactions de PD-L1 avec les récepteurs PD-1 et B7-1, caractérisées par des affinités moindres (Kd respectives : 0,5µM et ~1,7µM). L'inhibition de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses, médiée par les interactions PD-L1/PD-1 et PD-L1/B7-1, est ainsi levée par l'anti PD-L1 (Figure ).

C'est un aspect différenciant par rapport aux médicaments ciblant PD-1, qui permettent de lever l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par l'interaction PD-L1/PD-1, mais pas celle médiée par PD-L1/B7-1. [8]

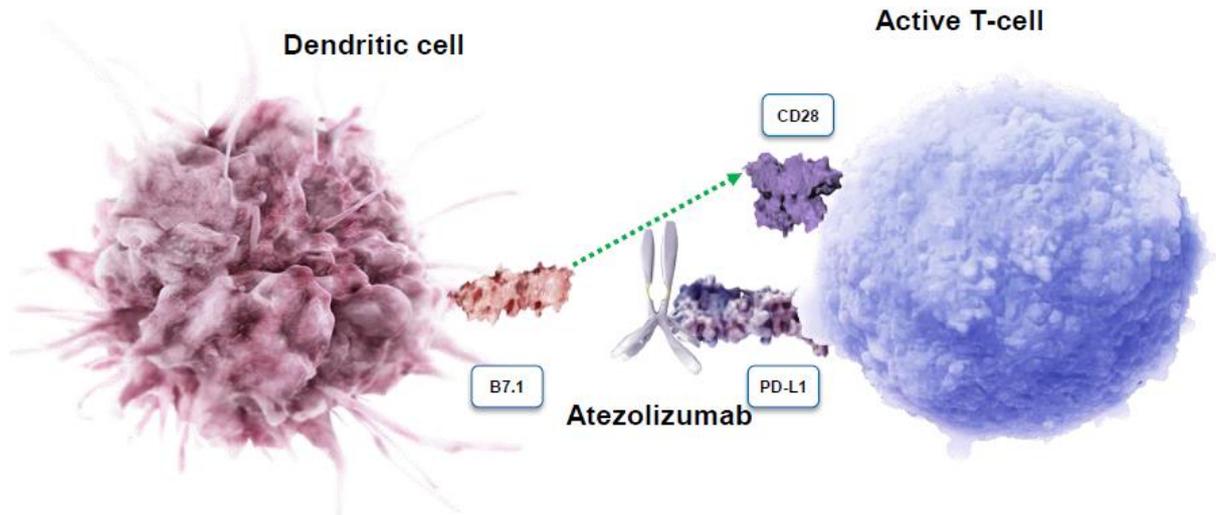
**Figure 1 : Mécanisme d'action d'un anti PDL1(1/2)**



Les protéines B7, qui comprennent B7-1 et B7-2, sont impliquées dans un autre mécanisme de régulation de l'action du système immunitaire : l'amorçage (ou « priming ») de lymphocytes T naïfs.

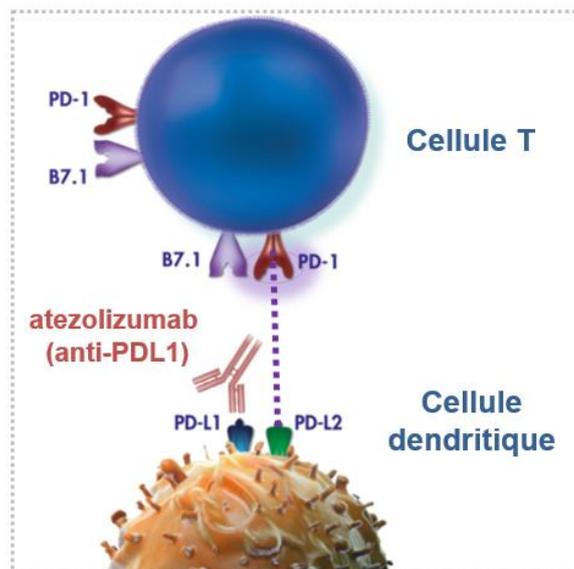
Cette étape requiert une co-stimulation médiée par une interaction entre CD28, protéine présente à la surface des lymphocytes T naïfs, et B7-1, présente à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. La protéine PD-L1 pouvant être également exprimée à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes T naïfs, le mécanisme de co-stimulation de l'amorçage, médié par l'interaction B7-1/CD28, est alors en compétition avec l'interaction B7-1/PD-L1 de nature inhibitrice; l'affinité de B7-1 pour PD-L1 étant supérieure à celle de B7-1 pour CD28 (Kd respectives :  $\sim 1,7\mu\text{M}$  et  $4\mu\text{M}$ ). Par sa capacité à empêcher l'interaction B7-1/PD-L1 en ciblant PD-L1, le médicament rendrait B7-1 disponible pour interagir avec CD28 et aurait ainsi une action favorisant l'amorçage de lymphocytes T naïfs. Cette hypothèse est confortée par le constat d'une augmentation de lymphocytes T CD8 + cytotoxiques circulants, suite à l'administration de l'antiPDL1 chez des patients.

**Figure 2 : Amorçage (ou « priming ») de lymphocytes T naïfs**



Par ailleurs, en ciblant PD-L1 ceci n'affecte pas la liaison de PD-L2 avec PD-1, permettant de maintenir les signaux inhibiteurs médiés par cette interaction, et contribuerait à préserver l'homéostasie immunitaire au niveau périphérique : PD-L2 est principalement exprimé au niveau des tissus normaux et des cellules immunitaires ; sa fixation à PD-1 permet de réguler la réponse immunitaire humorale. L'interaction PD-1/PD-L2 ne doit pas être altérée car elle pourrait être impliquée dans des maladies auto-immunes, notamment les pneumopathies. Le blocage de PD-L1 aurait ainsi un effet différent de celui de PD-1, également en termes de préservation de l'homéostasie immunitaire. [9]

**Figure 3 : Mécanisme d'action**



### **c) Efficacité des immunothérapies**

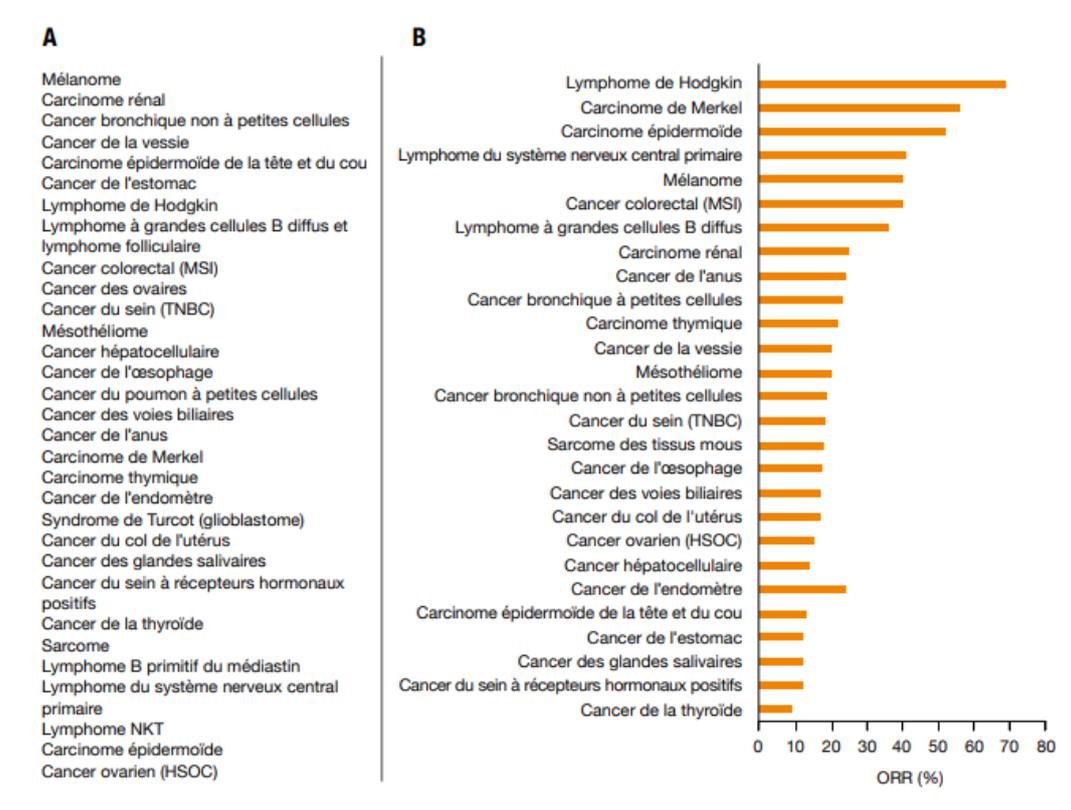
Au vu de leur mécanisme d'action, les immunothérapies peuvent avoir un spectre d'activité très large d'efficacité, et dans de nombreux types de cancers.

On parle souvent de cancer avec une forte immunité, c'est-à-dire des cancers qui vont provoquer une action inflammatoire forte et donc induire une réponse immunitaire et une stimulation des mécanismes de défenses par la tumeur.

Cela suggère que pour l'immunothérapie, il ne faut pas raisonner selon le type d'organe d'où provient le cancer mais plutôt selon le mécanisme qui est utilisé par la tumeur pour stimuler, puis inhiber le système immunitaire.

Ainsi certaines tumeurs répondent mieux que d'autres à ces immunothérapies et parmi elles on compte, les mélanomes et les lymphomes de Hodgkin, le cancer du poumon, de la vessie, ou du sein etc...

Au sein de ces cancers, on observe des réponses variables entre les tumeurs mais également entre les patients. 40% de patients répondeurs dans le mélanome par exemple et 60% dans les lymphomes d'hodgkin, contre 20 à 30% dans le cancer du poumon. [10]



[9] Figure 4. (A) Spectre d'activité large des anti PD-1/PD-L1. (B) Taux de réponses observés.

Lorsqu'un patient répond à un traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée, on observe une diminution de la taille de la tumeur. Dans le cas des immunothérapies, il arrive que l'on observe des profils de réponse atypiques, cela du fait de l'afflux de lymphocytes au niveau de la tumeur qui entraîne initialement un grossissement de la masse tumorale et finit par diminuer et répondre au traitement. Ce phénomène est appelé « pseudo-progression » et survient chez environ 10% des patients.

Si les taux de réponses varient, le réel intérêt observé des immunothérapies réside dans la durabilité des réponses.

En effet, même si tous les patients ne bénéficient pas de ces traitements, les patients répondeurs ont tendance à répondre de façon prolongée. Certains des patients atteints de mélanomes métastatiques répondeurs à l'immunothérapie, sont parfois sous traitement depuis plus de 5 ans et certains médecins commencent à évoquer le terme de maladie chronique ou de guérison.

C'est ainsi que lorsqu'on observe les médianes de survie globales dans les études cliniques évaluant l'efficacité des immunothérapies par rapport aux chimiothérapies de référence, on voit que les gains de survie varient d'un type de cancer à l'autre.

Ceci s'explique par le fait que tous les patients ne répondent pas de la même façon au traitement. On se pose donc la question de savoir si dans le cas des immunothérapies, la médiane de survie globale (c'est-à-dire le temps auquel la moitié des patients est encore en vie) est un bon marqueur d'efficacité. Pourtant, à ce jour, aucun autre marqueur n'a été investigué dans le cadre des développements cliniques.

**Tableau 2 Exemple de cancers dans lesquels les immunothérapies augmentent la survie des patients :**

Cancer	Molécule (Etude)	Population	Hazard Ratio	Médianes de survie globale (en mois)	
				Bras sans immunothérapie	Bras avec immunothérapie
Mélanome 1L	KEYTRUDA (KEYNOTE 006)	ITT	0,68	16	Non atteinte
CBNPC 1L	KEYTRUDA (KEYNOTE 189)	ITT	0,49	11,3	Non atteinte
CBNPC 2L	TECENTRIQ (IMpower 150)	ITT	0,78	14,7	19,2
CBPC 1L	TECENTRIQ (IMpower 133)	ITT	0,70	10,3	12,3
Vessie 2L	KEYTRUDA (KEYNOTE 045)	ITT	0,73	7,4	10,3
Cancer du rein 1L	OPDIVO + YERVOY (CHECKMATE 214)	ITT	0,63	26 mois	Non atteinte
Cancer du rein 2L	OPDIVO (CA209025)	ITT	0,73	19,6	25
Cancer du sein 1L	TECENTRIQ (IMpassion 130)	PDL1+	0,71	18	25
Cancer du foie	TECENTRIQ (IMbrave 150)	ITT	0,58	13,2	Non atteinte

*Avis CT des différentes évaluations des indications*

#### **d) Impact de l'immunothérapie sur la prise en charge du cancer**

Les nombreuses molécules arrivées sur le marché ont permis d'allonger la durée de la vie de nombreux patients et ont également permis l'amélioration de la qualité de vie de ces patients [2]

La chronicisation des cancers traités par les différentes immunothérapies doit pousser à une réorganisation du circuit de prise en charge des patients. Une des idées évoquées par le rapport Polton est de recentrer le parcours de soins au domicile du patient et ne plus avoir une vision hospitalo-centrée. [3]

En seulement quelques années, l'immunothérapie anti-cancéreuse a bouleversé d'une manière très importante la prise en charge d'un grand nombre de cancers. Cette arrivée rapide sur le marché a entraîné une refonte importante des recommandations des sociétés savantes dans ces pathologies. En quelques années seulement, la prise en charge du cancer a été révolutionnée. [2]

Les arrivées successives d'immunothérapies dans toutes ces indications ont bouleversé les stratégies thérapeutiques et avec elles les pratiques du personnel hospitalier.

Autrefois, l'un des pans les plus importants de la médecine anti-cancéreuse consistait en la gestion des nombreux effets indésirables des chimiothérapies. Les immunothérapies ont des effets indésirables totalement différents, et leur gestion implique une adaptation des pratiques cliniques, par rapport aux effets indésirables des chimiothérapies jusque-là bien connus. Dans le cas des immunothérapies, les effets indésirables sont d'origine immunologiques, potentiellement graves et imprévisibles mais sont beaucoup plus rares. [11]

Les immunothérapies entraînent une réorganisation du circuit de la prise en charge des patients.

Les trois immunothérapies aujourd'hui disponibles : Opdivo, Keytruda et Tecentriq sont administrées à l'hôpital le plus souvent en HDJ (Hôpital de jour). Dans le cadre de l'immunothérapie, il existe une nécessité de coordination ville-hôpital plus importante, cela notamment dans l'identification, le suivi et la maîtrise des effets indésirables qui sont nouveaux pour les professionnels de ville. [2]

D'autres enjeux de type organisationnels sont également à anticiper en continu. Ces trois molécules ont tellement pénétré le marché et les hôpitaux rapidement que la file active ne cesse d'augmenter : de nombreuses indications sont en cours d'autorisation de mise sur le marché en plus de celles déjà autorisées, et les patients sont traités de plus en plus longtemps. Tout le personnel hospitalier doit donc, en permanence, s'adapter à toutes les contraintes logistiques inhérentes à ces innovations.

Également, les patients recevant ces inhibiteurs du point de contrôle voient un nombre de professionnels de santé très important, que ce soit en ville ou à l'hôpital, et la nécessité de faire une surveillance renforcée au long cours complexifie la fluidité des interactions entre ces professionnels.

## **e) Questions posées par l'accès au marché des immunothérapies**

L'arrivée de cette innovation dans le traitement de nombreux cancers pose un certain nombre de questions quant à sa prise en charge. En effet, les systèmes de santé tels qu'organisés aujourd'hui ont des difficultés à absorber de tels bouleversements, sur plusieurs aspects.

1. Dans une perspective de traiter de façon urgente les patients atteints de cancers métastatiques dont les jours sont comptés, comment réduire les délais d'accès à ces molécules afin d'éviter toute perte de chance aux patients qui pourraient en bénéficier ?

Le délai d'accès est le temps écoulé entre l'autorisation de mise sur le marché et l'accès au patient souvent calculé en nombre de jours écoulés de la date de l'autorisation de mise sur le marché de l'UE à la fin des processus administratifs post-autorisation permettant l'accès effectif aux patients.

Les délais d'accès au marché sont une des composantes importantes de la performance des systèmes de santé. Dans le cas des immunothérapies, ces délais sont d'autant plus importants que les pathologies qu'elles concernent représentent un très fort besoin médical.

Les systèmes de santé doivent donc s'adapter afin d'anticiper l'arrivée de telles innovations pour réduire leur mise à disposition pour les patients.

Il s'agira de voir comment ces derniers ont pu mettre en œuvre des mécanismes afin de limiter le temps entre les autorisations de mises sur le marché et l'accès aux patients de ces molécules.

Par ailleurs, le grand nombre d'indications approuvées par l'EMA en un temps restreint demande une évaluation par les agences locales qui ne sont pas toutes équipées d'un point de vue des ressources pour absorber cette charge de travail.

2. Au vu de l'efficacité des immunothérapies qui varie selon les cancers, et surtout selon le profil des patients, se pose la question du type d'évaluation qui sera rendue par les agences. La survie médiane est-elle toujours un bon critère pour évaluer l'efficacité d'une molécule si celle-ci varie significativement entre deux patients ? En effet, certains bénéficieront de plusieurs années de survie supplémentaire grâce à l'immunothérapie, tandis que d'autres patients n'auront aucune réponse à ce nouveau

mécanisme d'action, et perdront même des mois de survie par rapport aux traitements anciens.

Nous verrons comment les agences d'évaluations médicotecniques, bien que possédant des doctrines permettant une lisibilité de leur évaluation, se trouveront face à des difficultés pour évaluer ces traitements et comment elles y feront face.

3. Enfin, se pose la question de la fixation des prix des immunothérapies : En seulement trois années, les immunothérapies ont obtenu des autorisations de mise sur le marché dans dix indications, ce qu'Avastin, autre blockbuster de l'industrie pharmaceutique, avait fait en 12 ans. [12] Cette rapidité d'accès a un poids budgétaire à court terme important et oblige les autorités à trouver les économies nécessaires pour que la dépense en médicaments n'explose pas et ce dans un temps extrêmement réduit.

L'arrivée des immunothérapies pose donc la question de la soutenabilité financière des systèmes de santé et du financement de l'innovation. De nombreuses nouvelles indications sont en cours d'autorisation de mise sur le marché dans d'autres cancers et devraient également pénétrer le marché dans les années à venir, ce qui peut poser la question de la capacité des pouvoirs publics à réguler l'accès de ces molécules en sauvegardant un équilibre des dépenses.

C'est dans ce contexte que le prix des immunothérapies a fait débat dans plusieurs pays.

En France notamment, en 2016, 110 oncologues français ont signé une tribune dans le Figaro contre l'inflation du coût des médicaments en dénonçant l'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer. [13]

En 2019, face à une escalade dite « incontrôlable des prix », le gouvernement français a été poussé par un collectif d'associations à inclure plus de transparence dans la manière dont les prix sont négociés. [14]

Nous verrons alors comment les prix sont fixés dans les différents systèmes de santé et les mécanismes employés par les états pour réguler les dépenses.

## **II. Aperçu des systèmes et mécanismes d'accès au marché des médicaments en Allemagne et Italie**

Dans cette seconde partie nous mettrons en perspective l'état de santé des populations en Allemagne et Italie avec les fonctionnements des systèmes de soins qui les régissent. Et puis nous analyserons comment les agences de santé allemandes et italiennes évaluent et régulent l'arrivée d'innovations telle que l'immunothérapie.

### **a) Aperçu des différents systèmes de santé**

#### **i. Etat de santé de la population**

##### **❖ Allemagne**

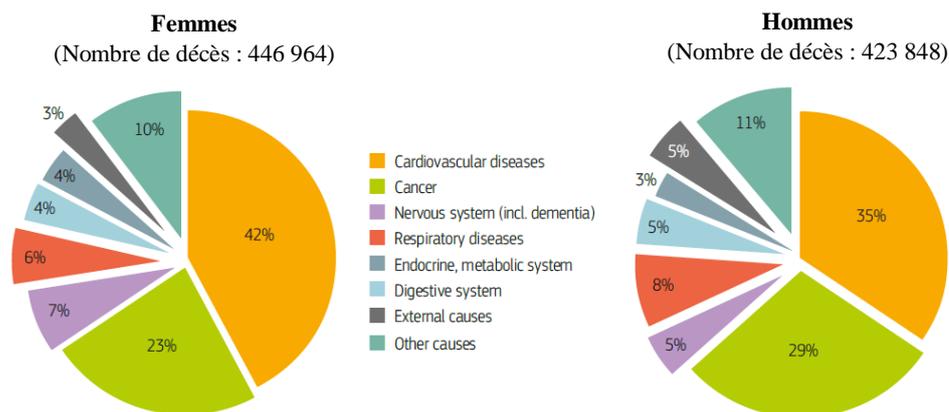
Les dépenses de santé sont élevées en Allemagne avec des dépenses en santé de 3 996€ par habitant, 43% au-dessus de la moyenne de dépenses en Europe (2 797€). En effet, l'Allemagne dépense une grande proportion de son PIB dans la santé (11.2%) par rapport aux autres pays d'Europe (moyenne EU: 9.9%), avec 84.5% de ces dépenses de santé qui sont publiques (également au-dessus de la moyenne européenne).

L'espérance de vie en Allemagne est de 81,1 ans en 2017 ce qui est quasiment l'espérance de vie de la moyenne des pays de l'UE et qui classe l'Allemagne 14ème pays de l'Union Européenne en termes d'espérance de vie. Il existe une grosse différence d'espérance de vie entre les hommes et les femmes qui est de l'ordre de 5 ans. Les deux causes principales de décès sont les maladies cardiovasculaires et le cancer, que ce soit chez l'homme ou la femme. Chez l'homme 35% des morts sont causées par des maladies cardiovasculaires, alors que ce taux est de 42% chez la femme. Les cancers sont responsables de 23% des décès chez les femmes contre 29% chez l'homme. [15]

Le cancer le plus meurtrier est le cancer du poumon, les autres cancers qui font le plus de morts sont le cancer colorectal et le cancer du sein. Le cancer du poumon représente 5% des morts en 2014. [15]

65% de la population allemande se déclare en bonne santé, ce qui est légèrement inférieur à la moyenne de l'UE (67%). Ils ne sont que 51% à affirmer être en bonne santé dans le dernier quintile de revenu le plus faible, contre 78% des allemands dans le premier quintile de revenu le plus élevé. [15]

## Cause de décès en Allemagne selon le sexe en 2014 : [15]



### ❖ Italie

Les dépenses de santé en Italie sont de l'ordre de 3 060 € par habitant, ce qui est 10% inférieur à la moyenne de l'Union Européenne. [16]

Au total, l'Italie investit 9,8% de son PIB dans les dépenses de santé. Les dépenses de santé proviennent à 76% des ressources publiques et environ 24% proviennent du privé, la plupart du temps en reste à charge, les assurances privées jouant un rôle très marginal en Italie. [16]

L'espérance de vie à la naissance en Italie était de 83 ans en 2017, classant l'Italie deuxième pays de l'UE derrière l'Espagne (83,4 ans) en termes d'espérance de vie. Comme dans d'autres pays européens, l'espérance de vie des femmes est plus importante d'environ 5 ans en ce qui concerne l'Italie. [16]

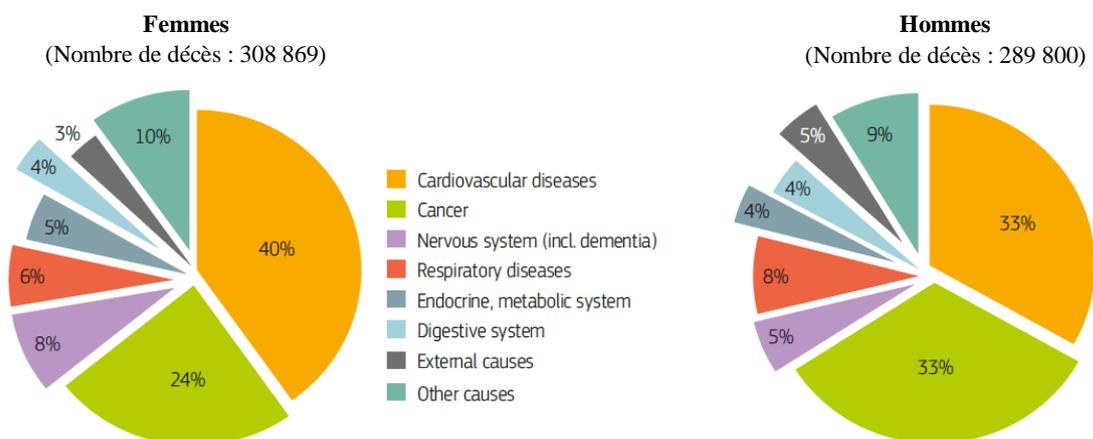
Les italiens ayant un niveau d'éducation élevé ont 4 années d'espérance de vie supplémentaires en comparaison aux italiens n'ayant pas fini le cycle secondaire d'études. Les principales causes de mortalité sont les maladies cardiovasculaires ainsi que le cancer. Les maladies cardiovasculaires représentent 40% des cancers alors que les cancers sont responsables de 24% des morts chez les femmes. Chez l'homme, environ un tiers des morts sont dues à des maladies cardiovasculaires et un autre tiers sont dues au cancer. [16]

Les cancers faisant le plus de morts sont : le cancer du poumon, le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer du pancréas. Le cancer du poumon représente 6% des morts en 2014.

Les deux tiers de la population italienne déclarent être en bonne santé, un taux proche de la moyenne de l'UE (67%). Comme dans les autres pays, il existe une différence significative dans l'auto-évaluation de l'état de santé, 64% des italiens dans le dernier

quintile de revenu le plus faible affirment être en bonne santé, contre 74% des italiens dans le premier quintile de revenu le plus élevé. [16]

Cause de décès en Italie selon le sexe en 2014 : [16]



ii. Financement des systèmes de santé

- En Allemagne

Le système social d'assurance Allemand est le plus ancien du monde. Ce système a été mis en place en 1883. Il s'agit d'un système Bismarckien fondé sur l'assurance. [15]

L'Allemagne conserve ces bases historiques à travers les deux traits les plus caractéristiques de ce système. [15]

- Un système multi-payers qui s'appuie fortement sur des structures de régulation autonomes
- Une coexistence de l'assurance maladie complémentaire et de l'assurance maladie privée de substitution pour le financement.

Une dimension fondamentale du système de santé allemand est la séparation des pouvoirs de décision entre les régions et le gouvernement fédéral.

Les caisses de maladie et les associations affiliés gèrent le financement des prestations couvertes par système d'assurance maladie grâce à des comités mixtes de payeurs et de prestataires (associations régionales ou hôpitaux individuels), et les

la définition des prestations financées, et les prix de celles-ci sont décidés au niveau fédéral.[15]

L'Allemagne est un des pays européens qui consacre la part la plus importante de son PIB aux dépenses de santé avec 11,2% de son PIB investi chaque année dans les dépenses de santé. [15]

Concernant les dépenses en produits de santé, l'Allemagne dédiait 14,1% de ses dépenses de santé aux médicaments en 2017. [15]

La couverture est presque universelle et l'assurance maladie est obligatoire, au total le reste à charge en Allemagne représente 12,3% des dépenses de santé. [15]

- En Italie

Le système de santé italien est caractérisé par une décentralisation en région des mécanismes de régulation. Le gouvernement au niveau national partage ses prérogatives avec les 19 régions et deux provinces autonomes. [16]

Au niveau national, le gouvernement exerce un rôle de gérance, contrôle et distribue le budget de la santé financé par l'impôt, et définit un panier de soins essentiels garanti à tous les citoyens.

En Italie, les régions sont responsables de l'organisation, de la planification et de la prestation des services de santé qui sont administrés par des autorités sanitaires locales. Les régions bénéficient d'une grande autonomie, ce qui leur permet de s'organiser comme elles le souhaitent à condition de rester dans le cadre défini au niveau national.

Depuis quelques années, afin de simplifier l'organisation très régionalisée et également de faire des économies de structures, certaines régions ont décidé de s'allier pour avoir une organisation plus efficiente.

Ces différences régionales ont abouti à des différences en termes d'accès aux soins et de qualité de soins engendrant des disparités significatives en termes d'état de santé selon les régions. En 2014, l'OCDE recommandait à l'Italie d'améliorer sa gestion régionale des hôpitaux et des cliniques afin de réduire ces écarts. [16]

Au total, l'Italie investit 9,8% de son PIB dans les dépenses de santé. Les dépenses de santé proviennent à 76% des ressources publiques et environ 24% proviennent du privé, la plupart du temps en reste à charge, les assurances privées jouant un rôle très marginal en Italie. [16]

Concernant les dépenses en produits de santé, l'Italie dédiait 17,5% de ses dépenses de santé aux médicaments en 2017, ce qu'il convient de relativiser car les prix listes italiens sont parmi les plus hauts d'Europe alors que les prix nets réellement payés par la puissance publique sont bien inférieurs. [17]

### iii. Performances des systèmes de santé

- En Allemagne

Le système de santé allemand contribue efficacement à éviter les décès dus à des causes pouvant faire l'objet de soins de santé. L'Allemagne possède des taux de mortalité évitables meilleurs que la moyenne des pays de l'UE. Le taux de mortalité évitable chez l'homme est de 139,6 et de 88,2 chez la femme pour 100 000 habitants respectivement.

Selon les données du programme CONCORD, l'Allemagne figure parmi les dix pays ayant les taux de survie au cancer les plus élevés pour le cancer du sein, du col utérin et le cancer colorectal grâce à des taux de dépistage élevés. [18]

Les morts liées à l'alcool, au tabac ou aux accidents de la route ont été considérablement réduites ces dernières années en Allemagne. La plupart de la population Allemande est couverte par l'assurance maladie (99,9%) car cette assurance est obligatoire, cependant 0,1% ne possède aucune assurance. [15]

Les besoins de santé non satisfaits auto-déclarés sont très faibles en Allemagne : seulement 0,5% de la population déclare avoir renoncé aux soins nécessaires, ce qui est un taux très faible par rapport à la moyenne de l'Union Européenne. Il existe un lien entre revenu et la non satisfaction des besoins médicaux, les personnes ayant les revenus les plus faibles sont 1% à avoir renoncé aux soins nécessaires, alors que ce chiffre était de 0,1% chez les personnes avec les revenus les plus hauts. [15]

Les dépenses personnelles en Allemagne sont faibles, indiquant que les soins de santé sont abordables pour la population, elle-même couverte de façon égalitaire. Les patients ne paient qu'environ 13% du total des dépenses de santé de leur poche, ce qui est inférieur à la moyenne de l'UE (15%), principalement liées aux dépenses d'optique, appareils auditifs etc.

- En Italie

La mortalité évitable en Italie est inférieure à la moyenne des pays l'UE. La mortalité évitable chez la femme est 74,1 et chez l'homme de 108,2 pour 100 000 habitants. [16]

Ces dernières années, plusieurs plans nationaux ont été mis en œuvre afin de renforcer la surveillance et le dépistage des cancers les plus courants. Les données du programme CONCORD montrent que les taux de survie à cinq ans ont augmenté au cours de la dernière décennie en Italie malgré de faibles taux de dépistage comparé aux autres grands pays européens. De nombreuses campagnes ont également été mises en place afin de réduire les comportements à risque. [18]

Concernant l'accès aux soins, malgré une couverture universelle, une part non négligeable d'italiens dit ne pas pouvoir recourir à certains soins. La couverture universelle permet d'avoir accès aux soins primaires et aux soins d'urgences par exemple, cependant les soins en dehors de ce cadre sont principalement payés directement par les italiens, les assurances privées ayant une place très marginale.

En conséquence, et malgré la couverture complète des services médicaux de base, 7% des Italiens a signalé des besoins de soins médicaux non satisfaits en 2015, que ce soit pour des raisons financières, des raisons géographiques ou un temps d'attente trop important. C'est une proportion bien supérieure à la moyenne de l'UE (qui est inférieure à 4%). [16]

La proportion de personnes dans le groupe de revenu le plus faible ayant déclaré des besoins médicaux non satisfaits est particulièrement élevée (plus de 15,0% en 2015), alors que dans le groupe de personnes au revenu le plus élevé, ce taux est de 1,5%.

Le reste à charge en Italie est également très élevé, il est d'environ 23% des dépenses de santé contre une moyenne à 15% dans l'UE. [16] De plus, des mesures de copaiements ont été mises en place dans de nombreuses régions afin de maîtriser les dépenses publiques. Ces mesures ont notamment été mises en place pour certains médicaments afin de tendre vers une prescription plus appropriée de ces médicaments.

**Tableau 3 Comparaison des systèmes de santé Français, Allemand et Italien en données chiffrées.**

.[15].[16].[17].[18].[19].[20]

		France	Allemagne	Italie
Investissement dans la santé	Investissement en santé/habitant	4 430 €	4 592,5 €	2 560 €
	Part du PIB investi	11,1%	11,2%	8,8%
Niveau de santé général de la population	Espérance de vie	82,6 ans	81,1 ans	83 ans
	Taux de mortalité évitable (pour 100 000 habitants)	78	113	90
	Taux de décès par cancer	28,5%	25,9%	28,3%
Cancer : Taux de survie à 5 ans	Cancer du Poumon	17,3%	18,3%	15,9%
	Cancer du Sein	86,7%	86%	86%
	Cancer du Foie	18,3%	13%	20,3%
Part des médicaments dans les dépenses de santé		13,2%	14 ,1%	17,5%
Part de la population ne pouvant recourir à certains soins	Population totale	1,2%	0,5%	7%
	Revenus les plus hauts	0,2%	0,1%	1,5%
	Revenus les plus bas	3%	1%	15%
Taux de reste à charge des ménages sur les dépenses de santé		9,4%	12,3%	23,1%

## **b) Mécanismes d'accès au marché en Allemagne et Italie**

L'état de santé des populations est un marqueur de performance des systèmes de santé. Les mécanismes d'accès au marché, en matière d'évaluation clinique et de fixation des prix sont aussi le reflet de l'efficacité d'un système de soins. Dans cette partie nous détaillerons les processus mis en place dans chaque pays pour définir les conditions d'accès des médicaments.

### **i. Mécanisme d'accès au marché en Allemagne : obtention du remboursement et détermination du prix**

Bien que les AMM soient aujourd'hui essentiellement centralisées et européennes (délivrées par l'EMA), l'Allemagne possède une agence réglementaire nationale qui est la BfArM (Institut Fédéral pour les Médicaments et dispositifs médicaux).

L'autorisation de mise sur le marché en Allemagne, permet l'accès quasi direct aux patients, car le laboratoire peut mettre un produit à disposition des patients, à prix libre et pris en charge pendant une durée d'un an, durée du processus d'évaluation médicoteknique et négociation du prix.

En Allemagne, il existe deux acteurs de l'évaluation médicoteknique supervisés par le ministère fédéral de la santé qui a un droit d'opposition sur eux.

L'IQWiG (Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé) est un organisme scientifique indépendant. Cet organisme est chargé de l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des services et produits de santé. [21]

Le GBA (Comité Fédéral Adjoint) produit des recommandations sur la prise en charge par l'assurance maladie et des recommandations pour la pratique clinique. Le GBA peut missionner l'IQWiG pour une évaluation scientifique de certains produits de santé. [21] L'IQWiG émet alors un avis qui sera ou non suivi par le GBA.

Par ailleurs, au cours de la phase de développement clinique, le GBA peut être sollicité par un laboratoire développeur, afin de l'orienter sur le design de ses études, et permettre à ce dernier de mieux orienter le développement et de répondre aux exigences de ses évaluateurs.

En 2011, la loi AMNOG a restructuré le marché pharmaceutique allemand. En effet, désormais, tout médicament recevant une autorisation de mise sur le marché, devra être évalué par le GBA.

Le laboratoire doit alors fournir toutes les données cliniques relatives au médicament approuvé, incluant les résultats d'études, avec l'intégralité des sous-groupes étudiés au cours de son développement. Le GBA peut faire appel aux conseils de l'IQWIG pour procéder à l'évaluation de ces données.

Les niveaux de bénéfices sont décrits en différenciant les populations incluses dans l'AMM, car l'efficacité peut varier d'un sous-groupe à l'autre. Le GBA rend souvent des avis par sous population de patients, qui sont définis selon les caractéristiques des patients de l'étude, comme par exemple l'âge ou l'état de santé général.

Si un sous-groupe de patient de l'AMM n'est pas caractérisé dans l'étude c'est très souvent que le GBA ne peut pas se prononcer sur un niveau de bénéfice, et qu'il le définira comme « non quantifiable ».

Au total en Allemagne il n'est pas envisageable de restreindre le périmètre de remboursement et c'est bien toute l'indication approuvée par l'AMM qui sera remboursée. [21]

Il existe différents niveaux d'évaluation par rapport au comparateur :

**Tableau 4 Différents niveaux d'évaluation en Allemagne**

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

Le GBA n'est pas tenu de retenir les évaluations conduites par l'IQWIG et ne se prononcera qu'après audition du laboratoire pour présenter ses données. Une fois la publication de l'avis définitif du GBA, celui-ci deviendra la base pour la négociation du prix.

Lors de l'autorisation de mise sur le marché, le laboratoire fixe librement un prix de vente du médicament qui sera pris en charge pendant un an.

Après l'évaluation clinique par le GBA, le prix sera négocié avec le GKV, comité indépendant, ayant pour mission de maîtriser le budget alloué par l'assurance maladie allemande.

En réalité, en Allemagne, ce n'est pas le prix qui est négocié, mais le montant maximum du remboursement. [21]

Ce montant maximum de remboursement est fixé en fonction :

- des prix publics pratiqués dans l'Union Européenne en prenant en compte 15 pays de référence dont la France, l'Italie, l'Espagne, le Royaume-Uni, la Suède, le Portugal etc.
- la population cible et les impacts budgétaires de l'introduction du nouveau médicament/ nouvelle indication
- la valeur ajoutée évaluée par sous-groupe par le GBA
- et enfin le prix des comparateurs identifiés dans le rapport du GBA

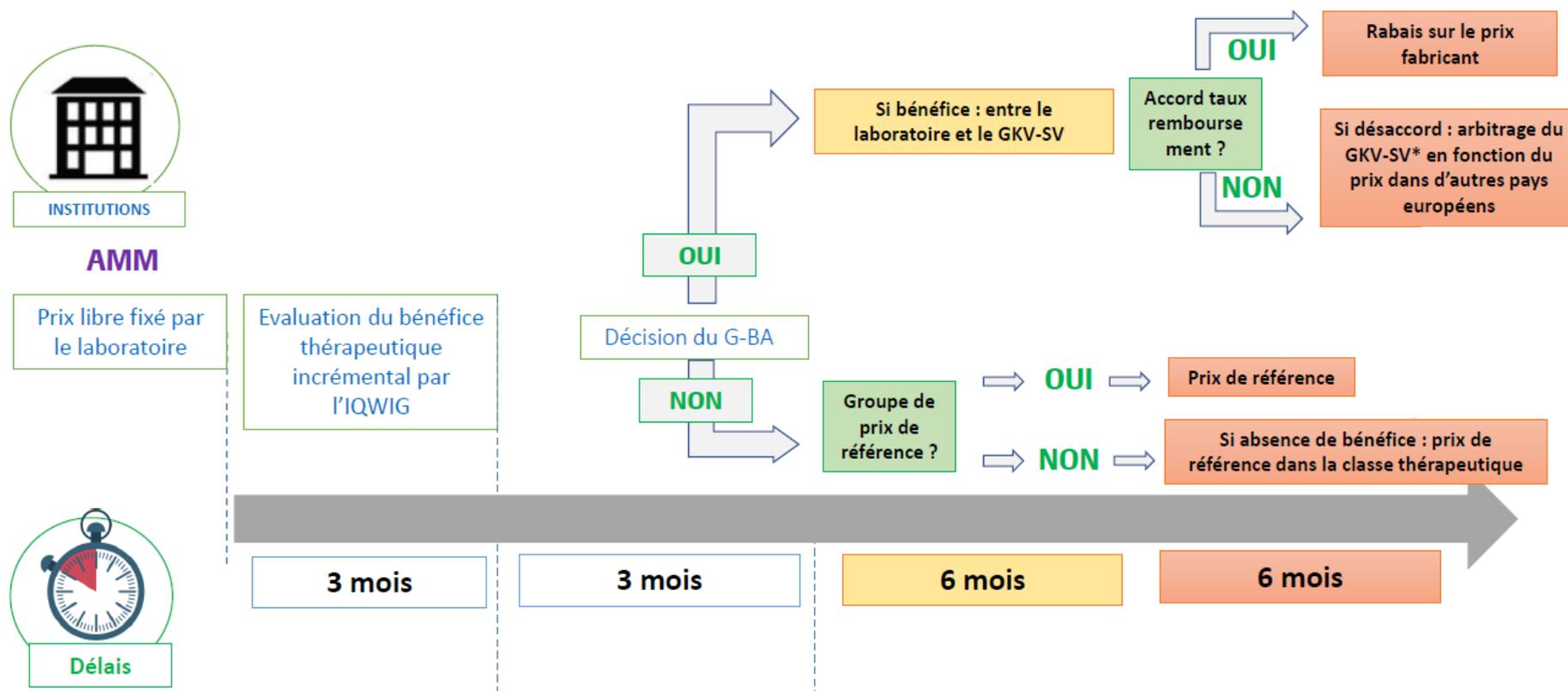
Le processus d'évaluation médico-technique et la négociation du prix entre un laboratoire et le GKV pourra durer au maximum un an. Au-delà de cette période, si aucun accord n'est trouvé, l'état a la possibilité de fixer le prix unilatéralement et le laboratoire, le choix de retirer son produit du marché.

Enfin, des remises régionales peuvent également être négociées par les industriels directement avec les Bundesland après la fixation du montant maximum de remboursement.

Si le médicament ne présente aucune valeur ajoutée, le prix du médicament sera fixé dans un groupe de référence.

Par ailleurs, un mécanisme de mise à disposition précoce existe en Allemagne depuis 2010 via l'amendement de la Section 80 du German Medicines Act qui permet aux patients d'avoir accès à un traitement si ce dernier cible un groupe précis de patient atteint d'une maladie grave avec un besoin non couvert. Une demande d'AMM ou un essai clinique doit être en cours pour en bénéficier. Cet usage doit être compassionnel et à la charge du laboratoire. [21]

Accès au marché en Allemagne :



*Schéma récapitulatif du système de santé allemand réalisé à fin 2019*

ii. Mécanisme d'accès au marché en Italie : obtention du remboursement et détermination du prix

Comme tous les autres pays européens, l'Italie bénéficie des AMM de l'Agence Européenne du Médicament. Cependant, c'est AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) qui est responsable de l'enregistrement des médicaments pour le territoire italien. AIFA est l'agence italienne du médicament. Elle est composée de 5 départements technico-scientifiques et d'un département administratif. [22]

Le mécanisme de prix et remboursement en Italie est organisé en différents niveaux. Tout est validé et contrôlé par l'autorité nationale (AIFA) avec cependant une grande importance des 21 autorités régionales dans l'organisation sur le territoire. [22]

Après l'autorisation de l'EMA et l'enregistrement du médicament par AIFA, les produits ne sont pas remboursés mais peuvent être promus et vendus pendant la phase d'évaluation de l'indication ou du médicament.

AIFA est l'autorité nationale qui autorise la prise en charge du médicament, qui en fixe le prix et qui régule également la production et la distribution. Au sein d'AIFA, il existe deux comités : l'un permettant de déterminer la prise en charge et l'autre le prix.

Le CTS (Comité Technico-Scientifique) est chargé d'évaluer la valeur thérapeutique du médicament et donne un avis sur la prise en charge. Contrairement à d'autres agences d'évaluation européennes comme la HAS ou le GBA, le CTS ne publie pas le rationnel de ses prises de décisions.

Au niveau national, il existe trois classes de médicaments qui sont inscrits sur les formulaires nationaux permettant la prise en charge : [22]

- Les médicaments de la classe A : ce sont les médicaments dits essentiels remboursés à 100% ou les médicaments pour les pathologies sévères qu'elles soient chroniques ou aiguës. Ces médicaments sont inscrits sur un formulaire national géré par l'AIFA qui est mis à jour annuellement.
- Les médicaments de la classe H : ce sont les médicaments uniquement délivrés à l'hôpital dont font partie les trois immunothérapies. Le prix des médicaments de cette classe est négocié par AIFA. Les médicaments vendus à l'hôpital font l'objet d'un rabais obligatoire de 50% par rapport au prix en ambulatoire. Le SSN (Servizio

Sanitario Nazionale) finance les médicaments à l'hôpital sur la base de forfaits de prise en charge codifiés.

- Les médicaments de la classe C : ce sont les médicaments non remboursables, cependant, certaines régions peuvent trouver des accords de prise en charge avec les industriels.

Au niveau régional, afin d'être prescrit, le médicament doit être inscrit sur le formulaire de soins régional. Des négociations de prix ont lieu entre les régions et les industriels, les médicaments bénéficiant de « l'innovation status » y sont directement inscrits. Une des caractéristiques du système italien est qu'il peut exister selon les négociations régionales des restes à charge différents pour les médicaments de la classe A.

AIFA a mis en place un algorithme permettant de juger du statut innovant des médicaments. Les industriels peuvent déposer un dossier d'évaluation du statut d'innovation en même temps que les étapes de prix et remboursement classiques. Cet algorithme permet d'évaluer sur 3 domaines le niveau d'innovation des nouveaux médicaments ou indications dont le financement sera assuré par une enveloppe d'un milliard d'euros. Les trois critères permettant d'évaluer le statut innovant sont :

- la couverture du besoin médical,
- le bénéfice incrémental du médicament
- et la qualité de la démonstration de ce bénéfice incrémental.

Ce statut permet au médicament d'être inscrit directement sur les formulaires de prise en charge en région qui est une étape fondamentale de l'accès au marché en Italie. Si le statut innovant n'est pas certain en raison d'un manque de données, on parle d'un statut « potentiellement innovant » qui permet également une prise en charge conditionnelle, l'industriel devant fournir les données complémentaires dans un délai de 3 ans. [23]

Le CPR (Comité Prix et Remboursement) est un comité de l'AIFA qui est chargé de négocier le prix avec l'industriel. Au niveau régional, les autorités locales négocient le prix aussi pour leur propre région. [22]

Pour les médicaments de la classe A, un montant maximum de remboursement a été mis en place en 2011, ce seuil étant basé sur des comparaisons avec les autres pays européens. Un mécanisme de régulation a également été mis en place permettant

d'amender la liste des médicaments de classe A si la dépense en produits pharmaceutiques excède un certain seuil.

Le prix des médicaments de classe C est fixé librement, cependant le prix est le même pour tout le pays.

Afin de contrôler les dépenses en médicaments, notamment en oncologie, de nombreux dispositifs ont été mis en place en Italie depuis 2006 tels que les contrats de cost-sharing ou le plafonnement des dépenses. Chaque laboratoire a un budget attribué par le SSN. Si le laboratoire dépasse son enveloppe au niveau national, un mécanisme de remboursement est mis en place. De nombreux accords de performance ont également été mis en place, tels que les contrats de risk-sharing, de paiement au résultat. [22]

Cela est par exemple le cas pour les produits du mélanome, des thérapies ciblées comme les associations de BRAF et MEK inhibiteurs.

Tous ces accords ont pu être mis en place en Italie car un registre a été élaboré par l'AIFA afin de récolter toutes les données nécessaires aux calculs des remises et autres clauses de ces contrats innovants. Ces contrats à la performance sont particulièrement nombreux en Italie car il n'y a pas d'évaluation du bénéfice incrémental comme c'est le cas en France ou en Allemagne. Comme la valeur du médicament n'a pas été évaluée et afin de contrôler les dépenses en médicaments, les italiens ont eu recours à de nombreux contrats de ce type permettant d'ajuster le prix à la valeur en vie réelle du produit.

Par exemple, dans le cas du mélanome, l'AIFA s'est basée sur la PFS (survie sans progression) du bras expérimental de l'étude clinique pour déterminer le seuil du paiement à la performance.

Par ailleurs, un accès anticipé est possible pour certains types de médicaments qui n'ont pas encore obtenu leur AMM.

Les critères nécessaires afin de bénéficier de l'accès précoce sont :

- Le traitement d'une pathologie lourde et rare
- Le traitement d'une maladie mortelle
- Un besoin médical non couvert

C'est un protocole d'exception qui doit être ratifié par un médecin en urgence tout en avertissant le ministère de la santé. Le médicament est fourni par le laboratoire à titre gracieux, mais l'industriel peut tout de même demander l'inscription du médicament sur la liste des médicaments remboursés.

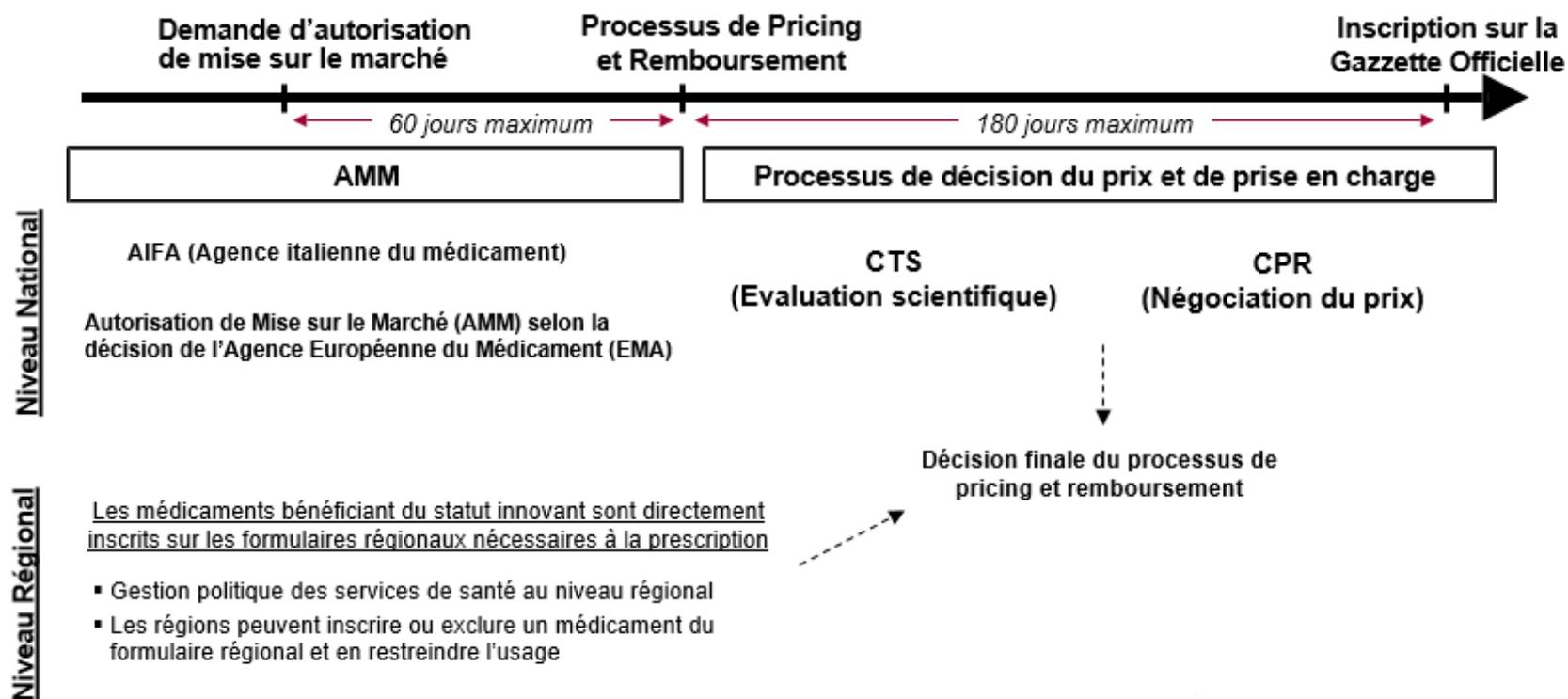
Un autre type de processus existe pour les médicaments ayant déjà obtenus une AMM mais n'ayant pas encore été évalués par l'AIFA. Cette classe de médicaments a été créée en 2013, il s'agit de la classe C(nn). Après l'évaluation du médicament, ces médicaments sont reclassés.

Pour bénéficier du processus C(nn), l'industriel doit faire la demande de ce statut en déclarant un prix public désiré, le médicament peut être commercialisé sans prise en charge. Le médicament est alors à la charge du patient, cependant des accords peuvent être trouvés entre les régions et le fabricant pour des dispositifs de prise en charge exceptionnels entraînant à nouveau un accès inégal sur le territoire.

## Accès au marché en Italie :

Les délais d'accès au marché et le processus de prix sont centralisés au niveau national alors que certaines restrictions peuvent être mises en place au niveau régional.

Après une décision positive par l'AIFA, le médicament doit être inscrit dans les formulaires régionaux.



*Schéma récapitulatif du système de santé allemand réalisé à fin 2019*

**c) Analyse de l'accès au marché des immunothérapies en Allemagne et Italie**

Dans cette partie seront analysées les prises en charge et résultats des évaluations des agences médicotechniques, ainsi que les délais d'accès au marché et la détermination du prix d'Opdivo, Keytruda et de Tecentriq, en Allemagne et en Italie.

Les indications sur lesquelles porteront ces analyses sont toutes les indications ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe et dont le processus de prix et de remboursement est en cours.

Pour chacune des trois molécules, les indications concernées sont :

**Tableau 5 Indications prises en charge en Europe :**

Indications faisant l'objet d'une AMM	OPDIVO	KEYTRUDA	TECENTRIQ
Mélanome 1 <sup>ère</sup> ligne	Oui	Oui	Non
Mélanome Adjuvant	Oui	Oui	Non
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules en 1 <sup>ère</sup> ligne	Non	Oui	Oui
Cancer Bronchique Non à Petits Cellules en 2 <sup>ème</sup> ligne	Oui	Oui	Oui
Carcinome à cellules rénales en 1 <sup>ère</sup> ligne	Non	Oui	Non
Carcinome à cellules rénales en 2 <sup>ème</sup> ligne	Oui	Oui	Non
Lymphome de Hodgkin classique	Oui	Oui	Non
Cancer épidermoïde de la tête et du cou	Oui	Oui	Non
Carcinome urothélial en 2 <sup>ème</sup> ligne	Oui	Oui	Oui
Cancer du sein triple négatif	Non	Non	Oui

## **i. Evaluation des médicaments et extensions d'indications par les agences en Allemagne et Italie**

Ici, il s'agira de comprendre les différentes évaluations selon les deux agences et le niveau de preuve attendu dans chaque pays pour justifier de la prise en charge de ces différentes indications.

### ❖ Allemagne

En Allemagne, les évaluations médico-techniques se font au travers de l'IQWIG, organisme indépendant et responsable d'évaluer le bénéfice clinique d'une nouvelle entité/ nouvelle indication lorsque le GBA les missionne, en suivant une méthodologie d'évaluation qui se doit d'être claire et lisible, et répondant aux questions suivantes [24]

- Le traitement prolonge-t-il la vie ou réduit-il les symptômes liés à la maladie ?
- Améliore-t-il la qualité de vie du patient ?
- L'efficacité est-elle pondérée par des effets secondaires ?

*« En oncologie la démonstration de la survie globale par rapport au comparateur de l'essai clinique est extrêmement stricte et le critère « survie sans progression » est rejeté par l'IQWIG n'étant pas considéré comme un critère assez pertinent »* nous dit l'expert allemand Marcus Reich, Directeur prix au sein du laboratoire ROCHE, que nous interrogeons.

Contrairement à d'autres agences européennes, l'IQWIG puis le GBA rendront un avis sur la totalité de la population de l'AMM. Cependant, l'évaluation clinique est souvent différente d'un sous-groupe à l'autre au sein de la population de l'indication.

Nous verrons que cela a été le cas pour la plupart des indications des 3 immunothérapies approuvées.

Les évaluations en Allemagne peuvent être particulièrement anticipées dans la mesure où un laboratoire est autorisé à consulter un avis du GBA, très tôt dans le développement d'un produit ou d'une nouvelle indication, permettant de définir des designs d'études qui répondront aux exigences du GBA.

Aussi, en Allemagne, le passage systématique du laboratoire devant le GBA après le premier avis de l'IQWiG permet de défendre la valeur ajoutée de certains sous-groupes et aboutissant souvent à une meilleure évaluation globale du GBA par rapport à celle de l'IQWiG.

**Tableau 6 Evaluations des indications d'Opdivo en Allemagne par le GBA :**

	<b>Dates AMM</b>	<b>Données cliniques</b>	<b>Evaluation GBA</b>
Mélanome 1L	19/06/2015	CA209-066 - Phase III Comparative - Versus comparateur-Randomisée - Double-aveugle (HR = 0,42)  CA209067 - Phase III - Comparative -Versus comparateur Randomisée - Double-aveugle (HR = 0,57)  CA209037 - Phase III Comparative Versus comparateur Randomisée - Ouvert  (OR + 21 points)	1 – Patients avec mutation BRAF : Non prouvé 2 – Patients BRAF-V600 wildtype: Considerable 3 – Patients prétraités : Non prouvé
CBNPC 2L Epidermoïde	28/10/2015	CA209017  -Phase III Comparative Versus comparateur Randomisée - Ouvert (Investigateur)  Survie Globale +3,2 mois ; HR=0,59	1 - Patients prétraités par docetaxel, pemetrexed, gefitinib, erlotinib ou crizotinib : Considerable 2 - Patients inéligibles au docetaxel, pemetrexed, gefitinib, erlotinib ou crizotinib: non prouvé
K Rein 2L	04/04/2016	CA209025  -Phase III Comparative Versus comparateur Randomisée - Ouvert ( Investigateur)  Survie globale +5,4 mois ; HR=0,73	1 – Patients prétraités par antiangiogéniques : Considerable 2 - Patients prétraités par temsirolimus : Non prouvé
CBNPC 2L Non épidermoïde	04/04/2016	CA209057  -Phase III Supériorité Versus comparateur - Randomisée - Ouvert (Investigateur)  Survie globale +2,8 mois ; HR=0,73	1 – Patients éligibles au docetaxel : Considerable 2 - Patients non éligibles au docetaxel : non prouvé
LHc 4L ou plus	21/11/2016	CA209205 -Phase II Non comparative Randomisée Ouvert  • SSP= +8,6 mois HR=0,42	Non prouvé

			CA209069 -Phase II Comparative Versus Comparateur Randomisée Double-aveugle	
Mélanome (+ Yervoy)	1L	11/05/2016	CA209067 -Phase III Comparative Versus comparateur Randomisée - Double-aveugle) <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSP <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opdivo + Yervoy versus Yervoy HR=0,4</li> <li>• Opdivo versus Yervoy HR=0,57</li> </ul> </li> <li>• SG</li> </ul> Nivolumab/ipilimumab versus ipilimumab HR=0,55	Non remboursé
K Epidermoïde Tête et Cou		28/04/2017	Checkmate 141 -Phase III Comparative Versus comparateur Randomisée en Ouvert <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survie globale (mois) +2,4 mois</li> </ul> HR =0,70	A - Patients avec progression précoce sous sels de platine : Considerable B - Patients avec progression tardive sous sels de platinum ou qui sont éligibles aux platines: Non prouvé
K de la vessie				Non prouvé

A la lecture des avis rendus par le GBA (après consultation de l'IQWIG et audition du laboratoire), il apparaît clairement que certaines évaluations sont guidées par les recommandations cliniques en vigueur et la stratégie thérapeutique, et mises au regard du besoin médical.

Par exemple, dans l'indication du mélanome, les patients BRAF mutés, recevant pour majorité des thérapies ciblées type anti-BRAF en monothérapie ou en combinaison à un anti-MEK, et l'étude pivot d'Opdivo ayant quant à elle uniquement comparé Opdivo à de la dacarbazine, recommandée pour les patients ne présentant pas de mutation BRAF, le GBA a conclu à un bénéfice uniquement chez les patients ne présentant pas de mutation BRAF (BRAF WT). Par ce mécanisme, le remboursement aura lieu dans toute la population de l'AMM, mais le prix tiendra compte de cette population pour lequel le bénéfice n'a pas été démontré dans l'étude clinique. [25]

De même, dans l'indication cancer du poumon de type épidermoïde, le GBA reconnaît un bénéfice dit « considérable » uniquement chez les patients pouvant recevoir les traitements actuellement recommandés. Pour les patients qui auraient été inéligibles à ces traitements, du fait de leur profil de toxicité notamment, Opdivo n'a pas démontré d'efficacité. De la même façon, dans la pratique clinique, il n'y aura pas de restriction à une sous population particulière.

Pour ce qui est de l'indication dans le mélanome en association à Yervoy, à la suite de l'évaluation par le GBA du bénéfice non prouvé par l'association d'Opdivo à Yervoy dans le mélanome métastatique, notamment en raison du profil de toxicité de l'association, le laboratoire a été dans l'obligation de négocier un prix qui inclut cette évaluation dans le prix de Yervoy et/ou d'Opdivo.

Il n'en demeure pas moins que l'indication est sur le marché et que les patients peuvent y avoir accès. C'est encore là une particularité du système allemand.

## ❖ Italie

En Italie, le comité scientifique technique (CTS) est chargé d'évaluer la valeur thérapeutique et de rendre un avis concernant la prise en charge des molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché. Contrairement à la France ou à l'Allemagne, les évaluations du CTS ne sont rendues publiques ni aux industriels ni au grand public. De plus l'évaluation n'est pas graduelle comme c'est le cas en France et en Allemagne, ce qui constitue également une différence importante.

Les critères d'évaluation du CTS sont [22] :

- La gravité de la pathologie
- La place du traitement dans la stratégie thérapeutique
- L'efficacité et les effets indésirables
- Les données économiques (impact budgétaire et évaluation médico-économique)

AIFA intègre dans la réflexion de prise en charge les données économiques pour la recommandation du remboursement d'une molécule. La prise en charge en Italie repose sur l'inscription sur les formulaires régionaux permettant la prescription par les médecins. [22]

Sans cette inscription, le médicament n'est pas disponible. Il faut garder à l'esprit que les régions ont un impact important et que certaines régions ont même mis en place leur propre système d'évaluation.

En 2017, AIFA a mis en place un algorithme permettant aux médicaments obtenant le statut de « médicament innovant » d'être inscrit directement sur les formulaires régionaux et d'accélérer l'accès au marché. Les trois critères permettant d'évaluer le statut innovant sont : la couverture du besoin médical, le bénéfice incrémental du médicament et la qualité de la démonstration de ce bénéfice incrémental. [22]

Les trois immunothérapies Opdivo, Keytruda et Tecentriq ont bénéficié de ce statut pour certaines de leurs indications. [26]

Opdivo a obtenu ce statut dans les indications suivantes:

- Mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez l'adulte ;
- Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapie chez l'adulte ;
- Carcinome rénal avancé après thérapie chez l'adulte

Keytruda a obtenu ce statut dans les indications suivantes [26] :

- Mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez l'adulte ;
- Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique après chimiothérapie chez l'adulte ;
- Cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) dont la tumeur exprime PD - L1 avec un score de proportion de tumeur (TPS)  $\geq 50\%$  en absence de tumeur EGFR ou ALK

Tecentriq a obtenu ce statut dans l'indication suivante [26] :

- Monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique en cours de chimiothérapie.

Pour être qualifié de « médicament innovant », il faut obligatoirement une haute qualité de la démonstration du bénéfice incrémental, confirmant que la qualité de la démonstration est aujourd'hui le critère le plus mis en avant par les différentes agences d'évaluation. L'Italie a mis en place un algorithme complexe qui se base sur des critères classiques d'évaluation, tout en ajoutant un système de calcul permettant d'attribuer ou non ce statut, rendant selon certains professionnels la lisibilité des évaluations encore moins évidente qu'auparavant.

## **ii. Délais d'accès au marché des immunothérapies**

### **❖ Délais d'accès en Allemagne**

L'Allemagne permet l'accès au marché et la prise en charge des médicaments quasiment directement après autorisation de l'EMA. Il s'agit du pays européen ayant les délais d'accès les plus courts, ce qui fait l'une des grandes forces de son système de santé. [21]

L'Allemagne possède également un mécanisme de mise à disposition avant l'AMM depuis 2010 suite à l'amendement de la Section 80 du German Medicines Act.

Dans ce cadre, les industriels ont la charge du financement de cet usage dit compassionnel.

#### ❖ Délais d'accès en Italie

En théorie, après l'AMM, AIFA a un délai de 180 jours pour négocier le prix et le remboursement d'une molécule. Après ce processus, le médicament doit être automatiquement inscrit sur les formulaires régionaux indispensables à la prescription.

Cependant, des délais sont observés entre les procédures nationales et l'implémentation dans les régions avec des délais d'inscription sur les formulaires régionaux plus ou moins importants selon les régions. L'obtention du statut innovant permet, depuis 2017, d'implémenter directement l'inscription dans les formulaires régionaux dès son obtention.

L'Italie possède également un mécanisme d'accès précoce en attente d'une AMM. Dans ce cadre d'accès avant l'AMM, l'industriel fournit gratuitement le médicament comme c'est le cas en Allemagne, même si l'industriel peut faire une demande de remboursement via l'inscription sur la liste des médicaments remboursés, cela en application de la Loi 648/96.

Les médicaments de la classe C(nn), classe additionnelle créée en 2013, permet de combler le temps entre l'AMM et le processus de prix et remboursement. Le médicament est alors disponible pour les patients mais à leur charge. Lors de leur première indication, Opdivo et Keytruda ont bénéficié de ce mécanisme d'accès anticipé mais de manière très restreinte. [22]

C'est ainsi qu'on observe en Allemagne un délai d'accès de 51,4 jours et 29 jours en moyenne pour les indications de Keytruda et d'Opdivo respectivement. On observe en Italie des délais moyens de 384 jours et 420 jours en moyenne soit plus de 10 fois les délais observés en Allemagne.

### **iii. Détermination et évolution du prix des immunothérapies**

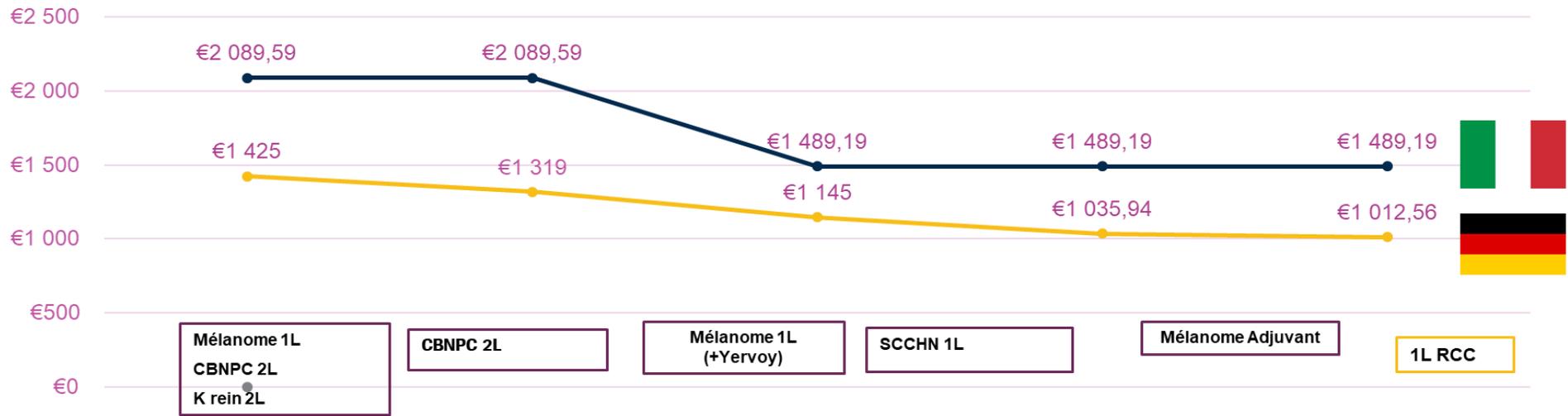
En Allemagne, les prix listes sont publics et il n'existe pas de remises supplémentaires confidentielles contrairement à de nombreux autres pays européens.

C'est ainsi que les prix liste d'Opdivo ou Keytruda, sont bien les prix négociés entre le GKV et le laboratoire. Bien que le prix allemand paraisse inférieur au prix italien, en réalité en Italie des remises confidentielles s'appliquent et dégradent fortement le prix de chaque produit.

C'est aussi pourquoi il n'est pas observé de baisse de prix public en Italie à chaque nouvelle indication, alors qu'en Allemagne chaque nouvelle négociation aboutit à une baisse de prix liste, qui permet aux payeurs de réguler l'impact budgétaire lié à l'entrée de chaque nouvelle indication.

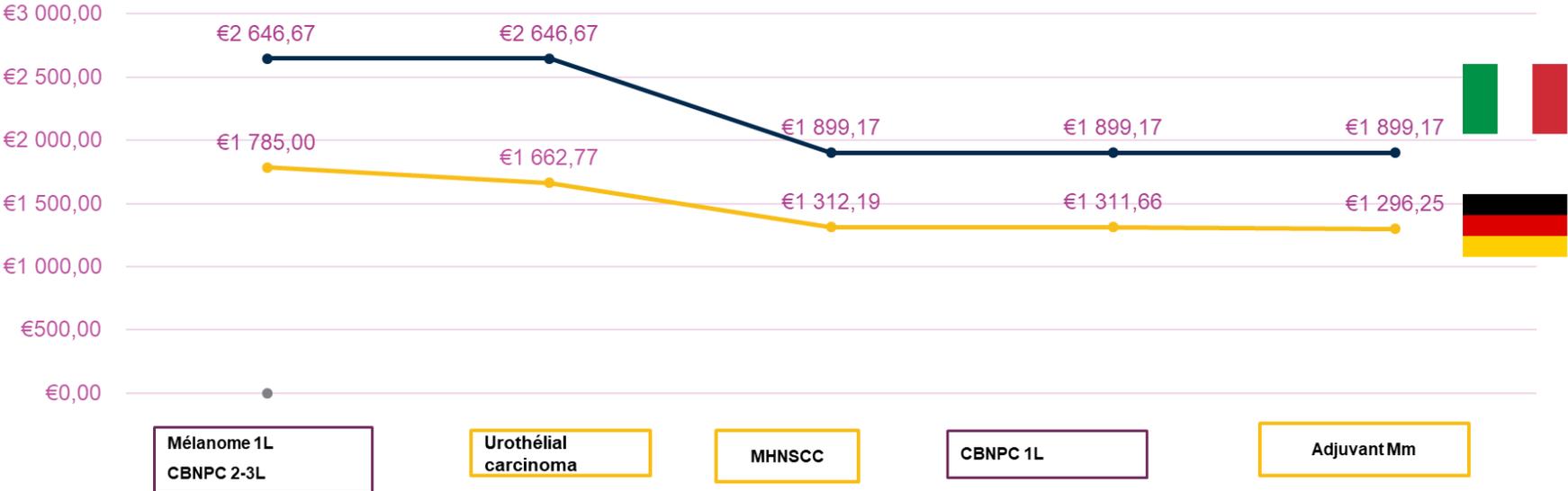
Pour ce qui est de l'Italie, les négociations portent sur le prix net, qui est entièrement confidentiel.

Baisses de prix en Allemagne et Italie pour Opdivo



*Evolution des prix liste par UCD - Base PRICE*

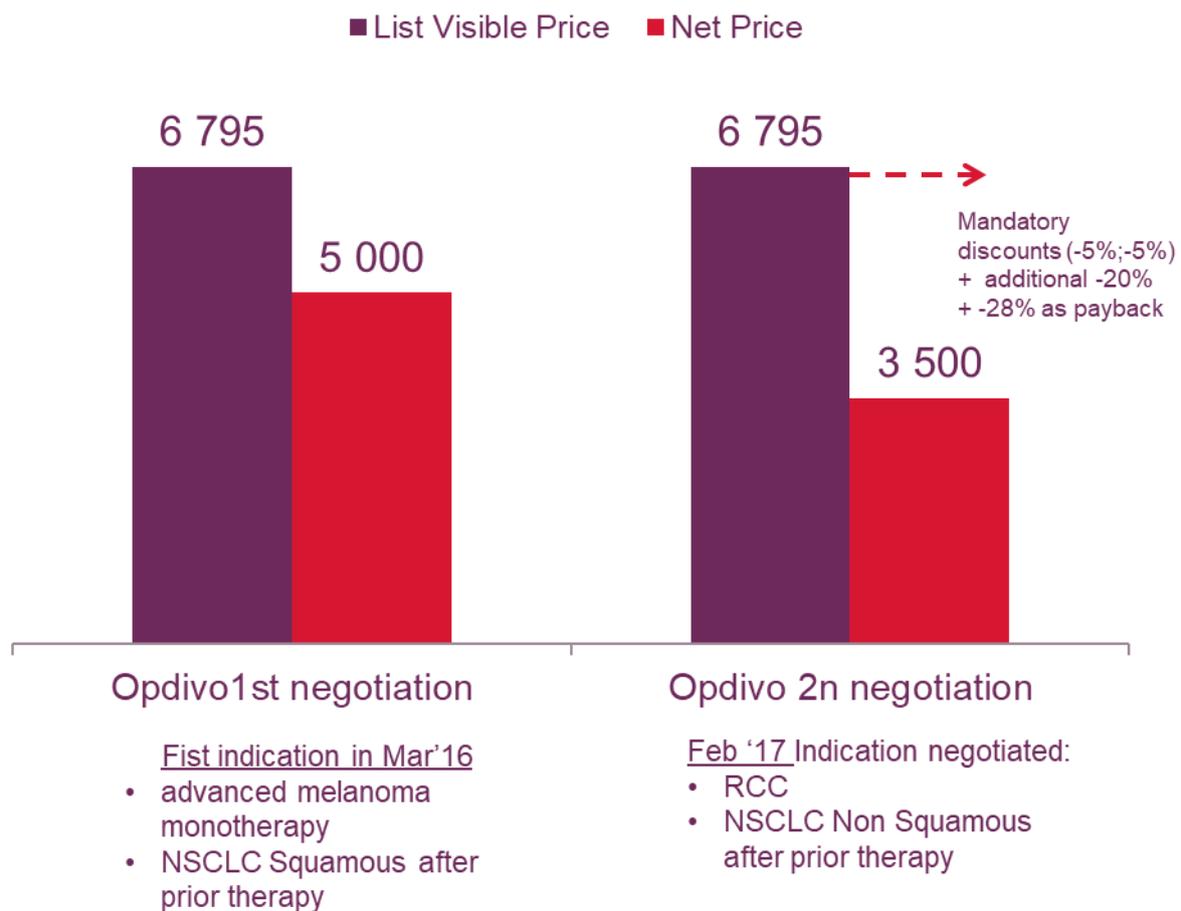
Baisses de prix en Allemagne et Italie pour Keytruda



*Evolution des prix liste par UCD - Base PRICE*

En Italie, seules des hypothèses peuvent être faites pour estimer la teneur des remises.

A titre d'exemple, les remises estimées suite aux lancements des premières indications d'Opdivo correspondraient à plus de 50 % de la valeur du prix liste.



*Schéma illustratif des types de remises pratiquées en Italie*

Pour arriver à ce niveau de prix, AIFA a mis en place des mécanismes de régulation qui s'appliquent grâce à des accords de prix volume.

En effet, dès que les laboratoires dépassent un certain pallier de dépenses (estimé à 50M€), des niveaux de remises pré-négociées sont appliqués, ce qui permet aux payeurs de mieux contrôler les dépenses.

Alors qu'en Italie le registre AIFA permet de mettre en place des accords liés à la performance de manière beaucoup plus élaboré que dans d'autres pays, il apparaît que pour les immunothérapies, des remises plus simples et prévisibles aient été préférées par les payeurs.

Enfin, l'utilité de maintenir un prix liste élevé en Italie permet :

1. Un impact positif sur le prix Allemand qui inclut dans la négociation les prix publics de 15 pays européens
2. D'éviter des importations parallèles, du fait de la libre circulation des médicaments en Europe, et ainsi des ruptures de stock pour les patients italiens.

### **III. Regards croisés sur l'accès au marché en France, Italie et Allemagne**

La mise en commun des analyses des conditions d'accès au marché des immunothérapies en France, Allemagne et Italie ont permis de comparer les mécanismes d'évaluations, différences de prix et mécanismes de régulation utilisés afin de maîtriser les dépenses dans ces trois systèmes de santé.

Au cours de ces recherches et de la collecte des données ayant servi à obtenir les résultats présentés ci-après, ont été interrogés un expert Italien et un expert Allemand en accès au marché, lesquels seront cités au cours de cette partie afin d'éclairer l'analyse. Jean-Patrick Sales, vice-président du CEPS et Frédéric Chassagnol, Président du groupe de travail accès à l'innovation au LEEM, ont été interrogés pour recueillir le point de vue français.

Ainsi nous pourrons, dans cette partie, comparer les conditions d'accès au marché des immunothérapies dans ces trois pays afin de mettre en lumière les différences d'accès à l'innovation, notamment en au regard de leur évaluation clinique (dans une première partie), des délais (dans une seconde), et enfin de prix et de mécanismes de régulation des dépenses.

#### **a) Evaluations comparées en France Allemagne et Italie**

Ici nous chercherons à comparer les évaluations cliniques des immunothérapies, dans les trois pays. En effet comment un même package de données cliniques peut être évalué différemment ?

**i. Tableau comparatif des indications prises en charge dans les trois pays de la comparaison**

Ces trois tableaux détaillent les résultats des différentes évaluations en France, en Allemagne et en Italie d'Opdivo, Keytruda et Tecentriq.

Toutes les indications dont les cases sont en rouge ne sont pas remboursées ou pas financées, par exemple en l'absence d'inscription sur la liste en sus. Un autre type de financement est celui du financement dérogatoire à l'euro-l'euro qui a été mis en place pour deux indications de Keytruda par la DSS à la fin de l'année 2019 deux ans après l'AMM de ces deux indications, alors qu'il existait un besoin médical important. Cela ne signifie pas que ces deux indications ont été inscrites sur la liste en sus mais qu'elles sont désormais financées au même titre permettant l'accès de Keytruda pour les patients dans le cancer de la vessie et dans le lymphome d'Hodgkin.

A noter que les mécanismes de financement dérogatoires seront traités de façon à part entière, comme alternatives de financement, uniquement à titre exceptionnel.

**Tableau 7 Evaluations et prise en charge d'Opdivo en France, Allemagne et Italie :**

Indication	AMM EU	HTA Française		HTA Allemande	HTA Italienne
		ASMR		Bénéfice Incrémental	CTS - Reimbursement ou non
Mélanome en 1ère ligne	19/06/2015	ASMR III		1 - Patients non prétraités avec une tumeur mutante BRAF-V600 : Non prouvé 2 - Patients non prétraités atteints d'une tumeur de type sauvage de type BRAF-V600 : Considérable 3 - Patients prétraités : Non prouvé	Oui
CBNPC en 2ème ligne épidermoïde	28/10/2015	ASMR III		1 - Patients pour lesquels un traitement par le docétaxel est indiqué : Considérable 2 - Patients pour lesquels le traitement par le docétaxel n'est pas indiqué : Non prouvé	Oui
Cancer du rein en 2ème ligne	04/04/2016	ASMR III		1 - Patients après un traitement antiangiogénétique : Considérable 2 - Patients après pré-traitement au temsirolimus : Non prouvé	Oui
CBNPC Non épidermoïde en 2ème ligne	04/04/2016	ASMR IV		1 - Patients traités par le docetaxel, le pemetrexed, le gefitinib, l'erlotinib ou le crizotinib : Considérable 2 - Patients pour lesquels le docetaxel, le pemetrexed, le gefitinib, l'erlotinib et le crizotinib ne sont pas indiqués : Non prouvé	Oui
LHc 4L ou plus	21/11/2016	ASMR V		Non prouvé	Oui
Mélanome en 1ère ligne (+ Yervoy)	11/05/2016	ASMR V	SMRi	Non prouvé Non remboursé (20/12/2018)	Non remboursé
K Urothélial 2L	02/06/2017	Non remboursé		Non prouvé	Non remboursé
Cancer Epidermoïde Tête et Cou	28/04/2017	ASMR IV		A - Patients présentant une progression précoce pendant ou après un traitement à base de platine : Considérable B - Patients dont la progression est tardive après un traitement à base de platine et qui peuvent également être admissibles à un traitement à base de platine : Non prouvé	Oui
Mélanome Adjuvant	30/07/2018	ASMR III		1- Non quantifiable 2- Non prouvé	En cours
Cancer du rein en 1ère ligne : OPDIVO + Yervoy	11/01/2019	ASMR III		1- Considérable chez les patients de risque favorable ou intermédiaire 2- Majeure chez les patients de risque défavorable 3- Non prouvé chez les patients ayant déjà reçu un traitement au temsirolimus	En cours

Source : prismaccess (tableau comparatif réalisé à fin 2019)

**Tableau 8 Evaluations et prise en charge de Keytruda en France, Allemagne et Italie :**

Indication	AMM EU	HTA Française	HTA Allemande	HTA Italienne
		ASMR	Bénéfice Incrémental	CTS – Remboursement
Mélanome en 1ère ligne	17/07/2015	ASMR IV	A - Patients naïfs de traitement porteurs d'une tumeur mutée BRAF V600 : Non prouvé B - Patients n'ayant jamais reçu de traitement et présentant une tumeur BRAF-V600 de type sauvage : Considérable C - Patients déjà traités: Considérable	Oui
CBNPC en 2ème ligne	29/07/2016	ASMR IV	1 - Pour les patients pour qui un traitement par docétaxel, pemetrexed ou nivolumab est indiqué : Considérable 2 - Pour les patients pour lesquels le traitement par docétaxel, pemetrexed ou nivolumab n'est pas indiqué: Non prouvé	Oui
CBNPC 1L > 50%	31/07/2017	ASMR III	Considerable	Oui
Lymphome Hodgkinien	02/05/2017	ASMR V Financement dérogatoire	Non prouvé	Non Remboursé
Carcinome Urothélial inéligibles à une chimiothérapie	24/08/2017	Remboursement non sollicité	A - Patients non éligibles pour un traitement à base de cisplatine (première ligne) : Non prouvé B - Patients ayant déjà reçu un traitement à base de platine: considérable	Non Remboursé
Carcinome Urothélial avec chimiothérapie antérieure	24/08/2017	ASMR IV Financement dérogatoire	A - Patients non éligibles pour un traitement à base de cisplatine (première ligne) : Non prouvé B - Patients avec un traitement antérieur à base de platine : Considerable	Non Remboursé
Tête et cou TPS > 50%	04/09/2018	Non remboursé	Non prouvé	Non Remboursé
CBNPC en 1ère ligne Non Epidermoïde	04/09/2018	ASMR III	Non prouvé	En Cours
Mélanome Adjuvant	12/12/2018	ASMR III	Amnog Process	En Cours
CBNPC en 1ère ligne Epidermoïde	11/03/2019	ASMR III	Amnog Process	En Cours

Source : prismaccess (tableau comparatif réalisé à fin 2019)

**Tableau 9 Evaluations et prise en charge de Tecentrig en France, Allemagne et Italie :**

Indication	AMM EU	HTA Française		HTA Allemande	HTA Italienne CTS – Remboursement
		ASMR		Bénéfice incrémental	
Cancer urothélial en 2ème ligne	21/09/2017	NA Non remboursé		A - Patients qui ne sont pas admissibles au traitement à base de cisplatine (première ligne) : Non prouvé B - Patients ayant déjà reçu une thérapie à base de platine : mineure/marginale	Non
CBNPC en 2ème ligne	21/09/2017	ASMR IV	SMRi (ALK+)	A - L'atézolizumab en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé chez qui le traitement par docétaxel, le pemetrexed, le nivolumab ou le pembrolizumab après une chimiothérapie antérieure sont indiqués : Considérable B - L'atézolizumab en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé chez qui le traitement par le docétaxel, le pemetrexed, le nivolumab et le pembrolizumab n'est pas indiqué après une chimiothérapie antérieure : Non prouvé	Oui
Cancer urothélial PD-L1 ≥ 5 %	04/07/2018	-		A - Carcinome urothélial ; Patients non éligibles au traitement par cisplatine et dont les tumeurs présentent une expression PD-L1 ≥ 5% (première ligne) : Non prouvé	-
CBNPC en 1ère ligne	08/03/2019	ASMR V SMR modéré		Amnog Process	En cours

Source : prismaccess (tableau comparatif réalisé à fin 2019)

Au total, les indications prises en charge par la France et l'Italie sont globalement superposables. La seule différence de prise en charge entre la France et l'Italie est la décision de remboursement d'Opdivo dans le traitement du mélanome en première ligne en association avec Yervoy ainsi que la prise en charge dérogatoire de Keytruda dans le cancer de la vessie et dans le lymphome d'Hodgkin. La France est d'ailleurs le seul pays parmi les trois à prendre en charge cette association dans le traitement du mélanome dans une population néanmoins extrêmement réduite.

Sur les 20 indications tous médicaments confondus évaluées par les trois pays, la France a permis l'accès au marché de 16 indications, l'Italie a permis l'accès à 13 indications quand l'Allemagne en prend en charge 19.

Il est à noter que les critères d'évaluation diffèrent entre les pays : notamment on peut observer la manière dont le GBA évaluent les indications en faisant dans la plupart des cas des différences de bénéfice incrémental entre les sous-populations, et même si ces derniers n'étaient pas prévus au protocole.

Cela n'est pas le cas de la CT qui s'attache tout particulièrement à évaluer le médicament au regard de la méthodologie de l'étude. Il est donc rare que la CT sépare les sous-groupes à part dans des cas spécifiques comme celui du cancer bronchique non à petites cellules en deuxième ligne pour Tecentriq, où les patients présentant des mutations particulières ne semblaient pas bénéficier du produit comme les autres.

En France, les immunothérapies étant des médicaments coûteux, ils nécessitent une inscription sur la liste en sus qui se fait indication par indication, pour être financés à l'hôpital. Dans les faits, la CT a donné son feu vert au remboursement de 16 indications sur les 20, cependant l'accès au marché n'a réellement été permis que dans 14 indications par faute de financement pendant un certain temps.

Par exemple, dans le traitement du lymphome hodgkinien et du carcinome urothélial, Keytruda est resté très longtemps non financé, par défaut d'inscription sur la liste en sus. La non inscription sur la liste en sus entraîne un accès inégal sur le territoire français car seuls certains centres (notamment les centres privés) peuvent décider de le financer sur leur fond propre, ce qui entre en parfaite contradiction avec le principe fondamental d'accès universel aux soins.

L'étude Territoire a démontré que l'accès aux médicaments de la liste en sus bien que se voulant égalitaire, présente des disparités en matière d'accès car les centres hospitaliers ne permettent pas la même utilisation aux produits de la liste en sus de façon tout à fait égal, de manière à contrôler leur impact budgétaire.

Dans le cadre des médicaments onéreux n'ayant pas accès à la liste en sus, les inégalités sont bien plus notoires car l'accès n'est pas le même selon les finances des centres de soins entraînant une différence de prise en charge au sein même du territoire.

Ces médicaments onéreux, lorsqu'ils ne sont pas inscrits sur la liste en sus, ne peuvent être délivrés que par de grands centres hospitaliers ayant les fonds nécessaires. Dès lors, les patients se rendant dans les CHU auront beaucoup plus de chances de recevoir ce traitement qu'un patient se rendant dans une petite clinique. A ce sujet, des médecins se sont déjà plaints de ces situations, notamment dans le cas des indications non financées comme l'a été Keytruda dans le cancer de la vessie.

Un médecin d'une clinique du sud de la France a d'ailleurs alerté les médias à propos d'un de ses patients inéligibles à la chimiothérapie (seule thérapie financée intra-GHS). La clinique ne pouvant se permettre de lui délivrer Keytruda, le médecin s'est retrouvé dans une impasse thérapeutique. Le médecin déclarait à ce sujet aux journalistes de France 2 : « *Pour M. XXX, je n'ai pas d'autres solutions possibles car il a une autre pathologie par ailleurs qui fait que je ne peux pas utiliser de chimiothérapie sinon je le mets en danger* »[27]

À la suite de cette mobilisation médiatique les autorités se sont emparées du cas Keytruda. En effet dans certains cas exceptionnels, les autorités françaises dérogent aux critères d'inscription sur la liste en sus qui figurent sur l'article 162-37 du code de la sécurité sociale pour permettre un financement dérogatoire à l'euro-l'euro.

C'est grâce à ce mécanisme que les indications de Keytruda ont été financé mais ce dispositif, dérogatoire, non lisible et prévisible, a pris plus de 2 ans.

En attendant, depuis leur AMM, ces mêmes indications de Keytruda étaient entièrement remboursées et financées en Allemagne.

**ii. Cas particulier : différence d'évaluation entre l'Allemagne et la France de Keytruda en 1<sup>ère</sup> ligne du cancer bronchique non à petites cellules**

La prise en charge du cancer du poumon a été bouleversée par l'arrivée des immunothérapies.

L'indication la plus importante en termes de population cible est le traitement du cancer bronchique non à petites cellules en première ligne. Cette indication a été évaluée par les trois pays et sera prise en charge dans ces trois pays.

Cependant, malgré l'accès aux patients de Keytruda dans cette indication dans les trois pays, le contenu de l'évaluation diffère entre la France et l'Allemagne.

En France, Keytruda a obtenu une ASMR III [28] reflet d'une reconnaissance de valeur ajoutée par la CT, alors qu'en Allemagne le bénéfice incrémental a été évalué comme « non prouvé » par l'IQWIG [29] du fait du caractère immature des données. Cette décision a été confirmée par le GBA.

A partir de doctrines sensiblement similaires reposant sur l'évidence base médecine et sur la démonstration méthodologique des bénéfices incrémentaux apportés par les nouvelles thérapies, les résultats de ces évaluations sont étonnamment différents.

L'étude principale sur laquelle s'est basée cette évaluation est l'étude Keynote 189. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée réalisée en double-aveugle comparant l'efficacité de Keytruda en association à une chimiothérapie par pemetrexed et sel de platine à cette même chimiothérapie administrée seule. Il s'agit d'une étude de supériorité ayant pour co-critères de jugement principaux : la survie globale définie par la durée entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause et la survie sans progression définie entre la date de randomisation des patients et la date de la première progression documentée de la maladie ou du décès. De plus, l'essai a été réalisé en double aveugle.

Les résultats utilisés lors de ces évaluations étaient ceux de la première analyse intermédiaire :

- La médiane de survie globale n'avait pas été atteinte dans le groupe de patients utilisant Keytruda + chimiothérapie témoinnant d'une efficacité importante, le Hazard Ratio (HR) étant de 0,49. Il s'agit d'un HR statistiquement significatif qui prouve la supériorité de cette association de traitement sur la chimiothérapie de manière importante.

- La survie sans progression a été évaluée par un comité indépendant et le gain absolu apporté par l'association de traitement était de 3,9 mois. Le HR de 0,52 était également statistiquement significatif.

L'association de traitement a donc prouvé une supériorité par rapport au pemetrexed, le standard de référence. Cependant, cette association a entraîné des effets indésirables aboutissant à l'arrêt du traitement chez un patient sur trois.

Compte tenu de ces éléments, la CT a octroyé à cette association une ASMR III avec une prise en charge chez les patients présentant un ECOG 0 ou 1, c'est-à-dire en bon état général (afin de supporter les éventuels effets indésirables du traitement). [28]

L'IQWIG a une toute autre conclusion sur cette association de traitement.

L'IQWIG a en effet estimé que la méthodologie d'évaluation de la survie globale, qui est le critère de jugement le plus puissant dans les évaluations en oncologie, n'était pas claire. L'étude Keynote 021 a un potentiel de biais très important d'après l'IQWIG, il s'agit d'une étude de phase I/II dont l'objectif principal était la recherche de la dose. D'après l'IQWIG, le biais potentiel est estimé comme faible pour l'étude Keynote 189. Les limites méthodologiques de l'étude Keynote 189 reposent sur le changement de traitement du groupe témoin au groupe avec Keytruda après progression de la maladie. Malgré la faible probabilité de biais concernant l'étude pivot, les évaluateurs ont estimé qu'il n'existait aucune donnée utilisable afin de conclure sur un potentiel gain de survie globale démontrant une sévérité assez importante de l'IQWIG et du GBA. Cependant, les patients ont bien accès à Keytruda dans cette indication, depuis son AMM. [29]

En Italie, les conclusions ont été encore différentes.

Du fait de la stratégie thérapeutique reposant jusqu'alors sur l'administration de Keytruda en monothérapie pour les patients présentant un taux de PDL1>50%, et sur le pemetrexed pour les patients sans PDL1, le CTS a recommandé le remboursement de l'association Keytruda+pemetrexed uniquement dans une partie de son indication : les patients avec un taux de PDL1<50%. Ceci est notamment dû :

- Au besoin médical couvert chez les patients avec PDL1>50% par Keytruda monothérapie

- Au surcroît de toxicité de l'association avec un tiers des patients ayant arrêté le traitement dans l'étude KN189
- Au potentiel coût supplémentaire de l'association par rapport à la monothérapie sans démonstration claire de sa supériorité dans cette partie de l'indication.

En Italie donc, le manque de transparence des avis rendus par le CTS et le fait que l'AIFA soit à la fois en charge de rendre des avis sur le remboursement et de négocier le prix, nous fait poser la question de l'interdépendance entre évaluation clinique et évaluation économique des produits de santé en Italie.

### **b) Délais d'accès au marché des immunothérapies**

Les délais d'accès au marché des produits de santé mettent en valeur la capacité des systèmes de santé à soigner la population avec les traitements les plus innovants le plus rapidement possible. Dans le cadre des pathologies traitées par les immunothérapies, les délais sont d'autant plus importants car il s'agit de cancers où l'espérance de vie est de quelques mois seulement.

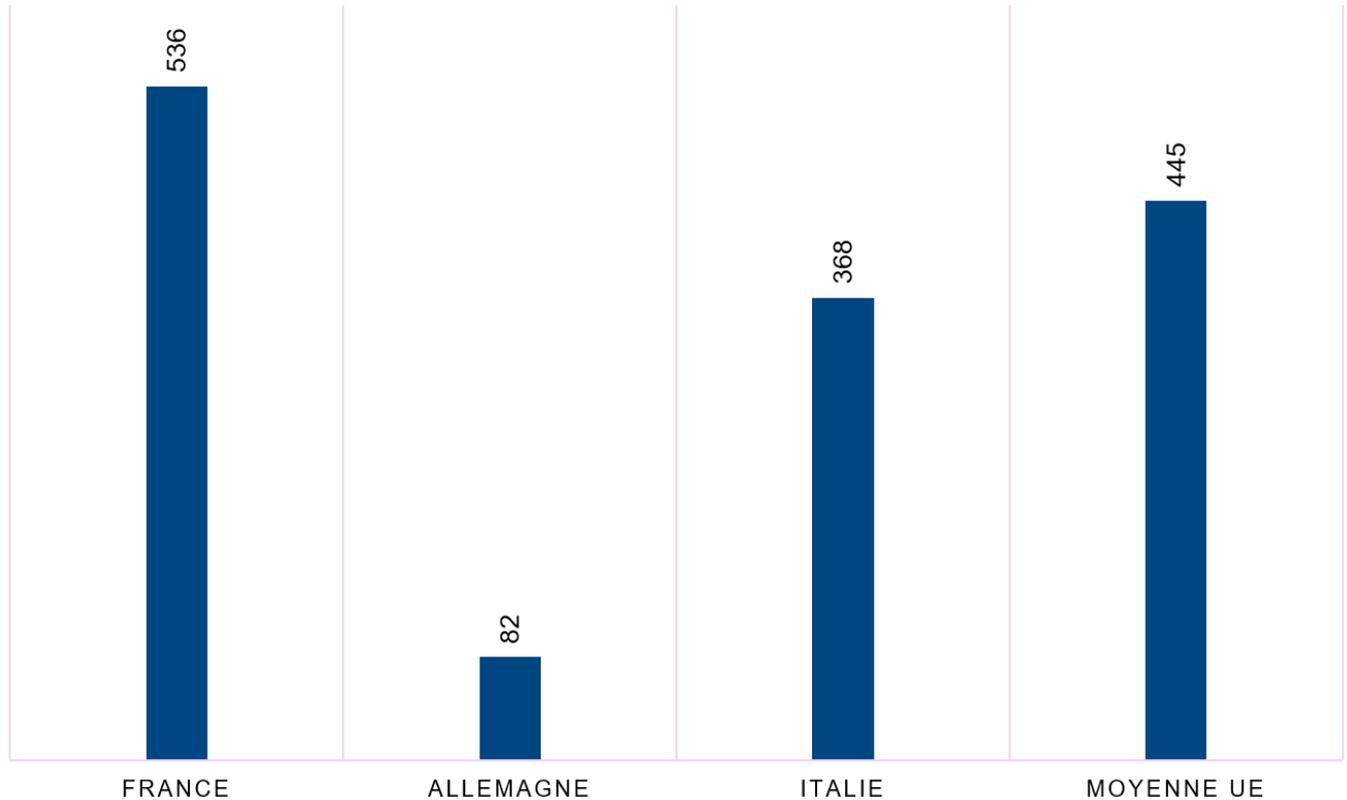
Dans cette partie nous mettrons en perspective les délais d'accès au marché entre les trois systèmes de santé d'abord en oncologie puis appliqués aux immunothérapies.

#### **i. Délais d'accès aux soins dans les 3 pays**

Délais d'accès en oncologie de 2015 à 2017 : il s'agit des délais d'inscription au remboursement en routine, les mécanismes d'accès précoce ne sont pas pris en compte dans cette analyse :

## DÉLAIS D'ACCÈS EN ONCOLOGIE EN JOURS

■ Délais d'accès en Oncologie en jours



Source : EFPIA (2017)

Dans cette étude de l'EFPIA réalisée sur 31 médicaments d'oncologie entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 31 décembre 2017, la France est le pays ayant les moins bons délais d'accès au marché. [30]

En observant les résultats de cette étude, on peut donc estimer que ces délais retardés entraînent une perte de chance pour les patients français. Il semble anormal qu'un pays comme la France ait des délais d'accès supérieurs aux délais d'accès moyens de l'Union Européenne : la France est classée 21<sup>ème</sup> sur 29. [30]

**i. Délais d'accès des immunothérapies en France, Allemagne et Italie**

Délais d'accès des immunothérapies en France, Allemagne et Italie.

Toutes les données ci-après ont été extraites de la base Prismaccess.

**Tableau 10 Délais d'accès d'Opdivo par indication :**

Indication	AMM EU	Délais Français	Délais Allemands	Délais Italiens
Mélanome en 1ère ligne	19/06/2015	ATUc : disponible avant AMM	26j	280j
CBNPC en 2ème ligne épidermoïde	28/10/2015	ATUc : disponible avant AMM	0j	148j
Cancer du rein en 2ème ligne	04/04/2016	267j	27j	324j
CBNPC Non épidermoïde en 2ème ligne	04/04/2016	334j	27j	324j
LHc 4L ou plus	21/11/2016	ATUn	41j	652j
Mélanome en 1ère ligne (+ Yervoy)	11/05/2016	587j	35j	NA
K Urothélial 2L	02/06/2017	NA	29j	NA
Cancer Epidermoïde Tête et Cou	28/04/2017	403j	34j	474j
Mélanome Adjuvant	30/07/2018	351j	33j	En cours
Cancer du rein en 1ère ligne : OPDIVO + Yervoy	11/01/2019	En cours	35j	En cours

**Source : prismaccess (tableau comparatif réalisé à fin 2019)**

NA : Non Applicable

**Tableau 11 Délais d'accès moyens d'Opdivo :**

Délais OPDIVO	Délais Français	Délais Allemands	Délais Italiens
Délais Moyen EI	227,4j	29j	384,4j

Ces délais moyens ne prennent pas en compte les ATU.

**Tableau 12 Délais d'accès de Keytruda par indication :**

Indications	AMM EU	Délais Français	Délais Allemands	Délais Italiens
Mélanome 1L	17/07/2015	ATUc : disponible avant AMM	29j	299j
CBNPC 2L	29/07/2016	286j	17j	331j
CBNPC 1L > 50%	31/07/2017	309j	15j	145j
Lymphome Hodgkinien	02/05/2017	927j (pec dérogatoire)	30j	659j
Carcinome Urothélial inéligibles à une chimiothérapie	24/08/2017	NA	22j	NA
Carcinome Urothélial avec chimiothérapie antérieure	24/08/2017	813j (pec dérogatoire)	22j	545j
CBNPC 1L Non Epidermoïde	04/09/2018	444j	209j	-
Tête et cou TPS > 50%	04/09/2018	-	41j	-
Mélanome Adjuvant	12/12/2018	345j	110j	-
CBNPC 1L Epidermoïde	11/03/2019	En cours	21j	-

NA : Non Applicable

Source : *prismaccess (tableau comparatif réalisé à fin 2019)*

A noter que ces délais moyens ne prennent pas en compte les ATU mais prennent en compte les deux indications pour lesquelles le financement de Keytruda a été bloqué plusieurs mois par défaut d'inscription sur liste en sus,

**Tableau 13 Délais d'accès moyens de Keytruda :**

Délais Keytruda	Délais Français	Délais Allemands	Délais Italiens
Délais Moyen EI	341,3j	54,1j	420j

**Tableau 14 Délais d'accès de Tecentriq par indication :**

Indication	AMM EU	Délais Français	Délais Allemands	Délais Italiens
Cancer urothélial en 2ème ligne	21/09/2017	ATUc : disponible avant AMM	10j	280j
CBNPC en 2ème ligne	21/09/2017	517j	10j	280j
Cancer urothélial PD-L1 ≥ 5 %	04/07/2018	-	351j	-
CBNPC en 1ère ligne	08/03/2019	En cours	10j	En cours

Pour nuancer les délais d'accès au marché en France qui semblent supérieurs aux délais italiens et allemands, on peut mettre en évidence un lien entre ces délais d'accès et le niveau d'évaluation obtenu pour les immunothérapies.

En effet, en regardant les délais d'accès en fonction du niveau d'ASMR (III, IV et V), on remarque de plus courts délais pour les meilleures ASMR.

Délais selon le niveau d'ASMR	ASMR III	ASMR IV	ASMR V
Délais Moyen EI	309j	357j	556j

Si les délais d'accès moyens sont de plus de 500 jours en moyenne en oncologie, on remarque que lorsqu'il s'agit d'innovations plus importantes (ASMR III ou IV), ces délais semblent raccourcis.

Néanmoins, ils restent bien supérieurs aux délais d'accès au marché retrouvés en Allemagne.

Pour pallier ces délais allongés, la France a mis en place le système d'ATU qui est un mécanisme d'exception et permet un accès avant l'AMM.

Cependant, il s'agit d'un mécanisme restrictif qui, d'après les estimations, n'atteint que 10% d'une population cible d'une indication.

De plus, plus récemment, les actions découlant du CSIS de juillet 2018, ont permis d'intégrer à la LFSS 2019, l'élargissement du mécanisme d'ATU aux extensions d'indications.

Ce dernier semble encore très compliqué à mettre en place pour les laboratoires notamment du fait de l'incertitude lié au prix et au financement du médicament qui bénéficie d'un statut ATU. Pourtant, en ce qui concerne les immunothérapies, Roche a été un des premiers laboratoires à accepter de mettre son immunothérapie, Tecentriq, à disposition des patients pour deux de ses extensions d'indications dans le cancer bronchique à petites cellules, et le cancer du sein triple négatif. Grâce à ce mécanisme, les patients peuvent bénéficier du produit plus de 18 mois avant la date à laquelle ils auraient eu accès avec les délais moyens observés dans le processus normal d'évaluation. Mais à quel prix ?

### **c. Comparaison des prix des immunothérapies en France Allemagne et Italie**

Dans cette partie nous nous attacherons à démontrer comment la détermination du prix des médicaments et notamment celle des immunothérapies est un moyen spécifique de chaque autorité de ces trois pays de contrôler leurs dépenses.

#### **i. Détermination du prix des immunothérapies et régulation des dépenses par les systèmes de santé**

En France, c'est le Comité Economique des Produits de Santé qui est en charge de la négociation des prix avec les industriels de santé et a pour objectif le respect du budget de l'assurance maladie en matière de dépenses, fixé chaque année dans la Loi de financement de la sécurité social (LFSS). Il s'agit de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM)

C'est donc face au CEPS que les trois industries de santé commercialisant Opdivo Keytruda et Tecentriq se verront négocier leur prix sur la base de l'accord cadre, prenant en compte un nombre de critères définis, permettant aux industriels d'anticiper les niveaux de prix. Parmi eux :

- Le niveau d'évaluation clinique (l'ASMR)
- Le prix des comparateurs cliniquement pertinents cités dans l'avis de Transparence
- Le prix des autres pays européens
- La population cible de l'indication négociée
- L'impact budgétaire le cas échéant

Ainsi les comparateurs et les concurrents jouent un rôle important dans les dynamiques d'évolution du prix des immunothérapies.

Au-delà des prix listes, des remises confidentielles sont négociées avec l'industriel. Ces remises sont clés pour le CEPS et « constitue le jeu de *la négociation* » comme le confie Jean Patrick Sales, président du CEPS.

*C'est avec les prix net des produits que le budget de l'assurance maladie est défini. Pour les immunothérapies le président partage qu'il existe une « prix net cible » pour les trois immunothérapies considérées comme équivalentes.*

Pourtant cela engendre des questions quant aux prix des immunothérapies, la gestion des populations cibles bien différentes d'un produit à l'autre. Les niveaux d'ASMR varient également par indication. Alors comment le CEPS y fait-il face ?

C'est ainsi que le CEPS fait de plus en plus de remises à la première boîte, et chaque nouvelle indication est négociée sur la base du niveau d'ASMR ou une clause sur un montant de chiffre d'affaires qui permet d'ajouter les nouvelles population cibles.

La particularité du système allemand est la transparence des prix. Alors qu'en France et en Italie des remises confidentielles sont négociées avec les industriels, en Allemagne le prix publié est le prix réellement payé par la puissance publique. Il existe néanmoins des remises dans certaines régions qui ne sont pas systématiques.

Avant la loi sur la restructuration du marché pharmaceutique (AMNOG) en 2011, le prix Allemand était totalement libre, depuis cette loi, le prix est libre durant la première année de commercialisation avant d'être ensuite limité par un taux de remboursement maximum négocié entre le laboratoire et le GK-SV. La loi AMNOG a introduit la négociation d'un taux maximal de remboursement en fonction du bénéfice incrémental à l'image de ce qui est fait en France par la Commission de la Transparence. Cette nouvelle loi, accompagnée d'autres mesures, permet à l'Allemagne de contenir la hausse des prix des médicaments remboursables.

La particularité du système italien est d'avoir recours à de nombreux contrats dits innovants plus qu'ailleurs en Europe, cela étant permis par les données recueillies par AIFA. De plus, comme l'indique Jean-Patrick Sales : « *La France est l'un des rares pays (avec l'Allemagne depuis la loi AMNOG) à avoir une évaluation graduée, il est normal qu'un pays n'évaluant pas le bénéfice incrémental fasse des contrats de performance car la valeur clinique du produit n'est pas encore connue et n'a pas été évaluée.* »

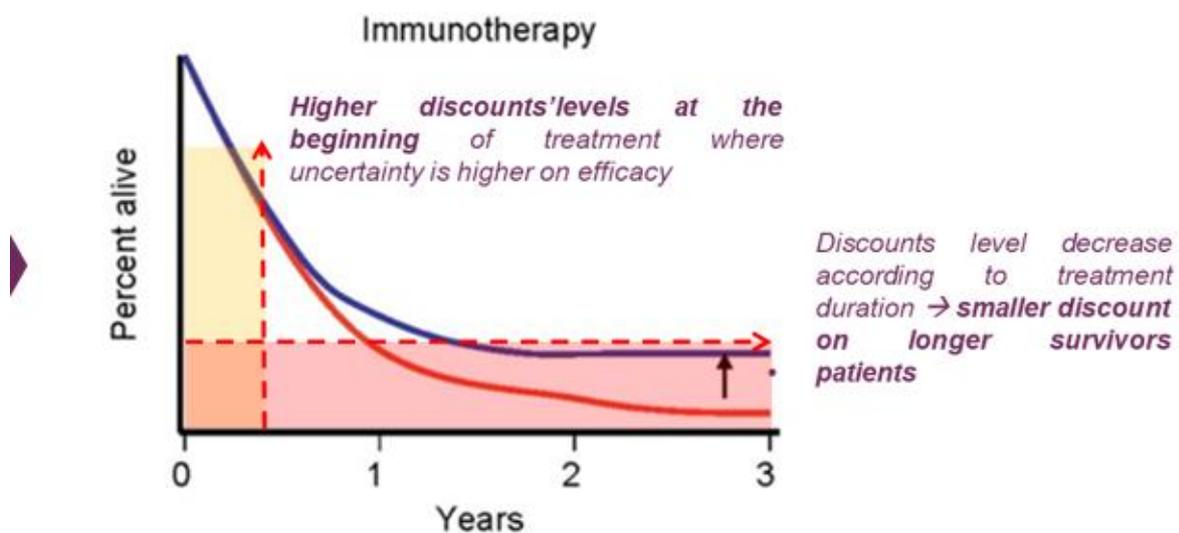
Concernant les contrats innovants, l'expert italien Guisepe Marcelli, directeur accès au marché laboratoire ROCHE, lors de notre interview, indique que :

« *Ce genre de schémas ne sont pas applicables pour tous les produits, de plus toutes les données de produits ne sont pas forcément recueillies car tous les médicaments ne sont pas inscrits sur des registres. Cela est mis en place dans les cas où il existe une incertitude clinique importante. Dans le cas de Tecentriq, il existe une incertitude*

clinique donc logiquement une possibilité de mettre en place ce type de contrats. La première possibilité a été de faire un contrat à la performance mais le problème est la complexité des schémas de prix à mettre en place avec toutes les indications qui existent. Le repère afin de mesurer la performance de la molécule est la durée de traitement, plus le traitement est utilisé longtemps dans les critères d'efficacité de l'essai clinique, moins les remises sont importantes. Ce type de contrat n'a pas pu être mis en place. »

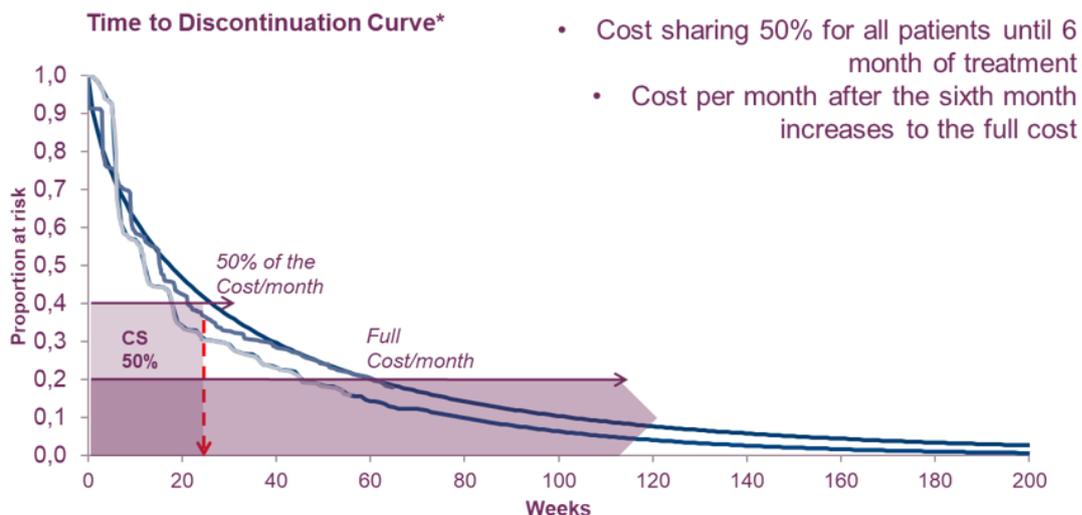
Un contrat à la performance est particulièrement pertinent dans le cas des immunothérapies du fait de la différence d'efficacité qui existe entre deux patients et pourrait avoir du sens pour les payeurs.

Le principe est de ne payer que pour les patients qui bénéficient réellement du produit, par un mécanisme comme suit :



**Source : exemple de « paiement à la performance » par l'expert italien (Guiseppe Marcelli ROCHE)**

Ou dans le cadre d'un modèle combinant deux types d'accords de prix comme celui du risk sharing (100% de remises chez tous les patients recevant un certain nombre de cycles pré défini) et du paiement à la performance (remises uniquement pour les patients ayant progressé avant un certain nombre de cycles pré défini) comme suit:



**Source : exemple illustratif d'accords combinant un « cost sharing » et un « paiement à la performance »**

C'est ainsi qu'en France les payeurs ont accepté un des premiers accords à la performance pour l'immunothérapie de Roche, Tecentriq.

La durée de traitement a été considérée comme un proxy d'efficacité permettant aux autorités de ne payer le produit que pour les patients ayant réellement « bénéficié » de l'efficacité de Tecentriq.

Pour cela, Roche avait mis en place une infrastructure validée par les autorités en amont de l'accord, et permettant d'assurer une récolte des données de qualité.

La mise en place de cet accord est aujourd'hui unique à la France et à Tecentriq.

## ii. Conclusion sur la détermination du prix et son évolution

Ci-dessous sont présentées les baisses de prix successives d'Opdivo en Allemagne, en France et en Italie.

Les données de prix ont été extraites de la base de données de Roche Pharma.

Opdivo bénéficie en France de la garantie de prix européen, le prix français s'aligne donc sur le prix le plus bas des quatre pays de référence européens (Italie, Allemagne, Espagne et Royaume-Uni). Le prix liste allemand est souvent le plus bas des quatre pays de référence car le prix est transparent et sans remises confidentielles,

contrairement aux autres pays de référence où le prix public est différent du prix net. Le prix public allemand devient souvent la référence sur laquelle s'aligne le prix des médicaments bénéficiant du corridor européen. Le prix liste d'Opdivo s'aligne donc aujourd'hui sur celui-ci.

La garantie de prix européen n'est plus aussi avantageuse qu'auparavant. A ce sujet, Jean-Patrick Sales explique : « *Dans le cadre des immunothérapies, le produit vieillit prématurément car le nombre d'indications en trois ans est extrêmement important. Pour l'industriel, la garantie européenne est devenue une donnée fluctuante depuis la mise en place de la loi AMNOG avec la mise en place d'une régulation du prix en Allemagne, ce n'est plus aussi fiable qu'auparavant.* ».

**Tableau 15 Erosion du prix du flacon de 10 mL d'Opdivo en Allemagne, en France et en Italie :**

Allemagne			France			Italie		
Août 2015	1425€	-	27/12/2016	1319,36 €	-	Novembre 2015	2089,59 €	-
Septembre 2016	1319€	-7,4%	04/03/2017	1145€	-13,23%	Mars 2016	1489,19 €	-28,73%
Décembre 2016	1145€	-13,2%	29/11/2017	1035,94 €	-9,52%			
Avril 2017	1035,94€	-9,52%	16/07/2019	1012,56 €	-2,26%			
Juin 2018	1012,56€	-2,26%						

Le prix allemand évolue au fil des évaluations et des extensions d'indications successives. Le prix allemand est la référence du corridor européen et on remarque pour Keytruda, que malgré une première indication avec une ASMR 4 (donc non protégé par le corridor EU) son prix liste français est aligné avec l'Allemagne.

**Tableau 16 Erosion du prix du flacon de 50mg de Keytruda en Allemagne, en France et en Italie**

Allemagne			France			Italie		
1785,00 €	08/2015	-	1583,50 €	01/2017	-	2646,67 €	10/2015	-
1662,77 €	09/2016	-6,85%	1314,31 €	12/2017	-17%	1899,17 €	05/2016	-28,24%
1312,19 €	09/2017	-21,08%	1296,99 €	11/2019	-1,38%			
1311,66 €	04/2018	-0,04%						
1296,25 €	08/2018	-1,17%						

**Tableau 17 Erosion du prix du flacon de 50mg de Tecentrig en Allemagne, en France et en Italie :**

Allemagne		
5134,37 €	10/17	-
3781,25 €	11/18	-26,35%

France		
3496,10 €	02/2019	-

Italie		
5100 €	07/2018	-

#### **IV. Enseignements de l'analyse et perspectives d'évolution en Europe**

Dans cette partie l'objectif est d'envisager à partir des enseignements des différentes analyses et du point de vue des interlocuteurs interrogés les perspectives d'évolution en Europe.

##### **a) Les questions posées par la comparaison entre les 3 pays**

A travers cette analyse sur l'accès au marché des immunothérapies il est possible de montrer des disparités d'accès aux soins entre ces trois systèmes de santé. Il paraît peu acceptable de penser que dans des pays si proches que sont l'Allemagne, la France et l'Italie de grandes inégalités existent.

En effet comment expliquer qu'en Italie et en France aucune immunothérapie n'ai été si longtemps non remboursées dans le cancer de la vessie et les patients ne pouvaient avoir accès qu'à des chimiothérapies dont la survie est très limitée alors qu'en Allemagne plusieurs immunothérapies étaient déjà remboursées dans cette indication ?

Comment expliquer que dans ces trois pays pourtant si proches en termes de population, on observe de telles disparités sur les délais, avec une moyenne de 82 jours en Allemagne contre 500 jours en France ? Pouvons-nous imaginer qu'à quelques kilomètres d'écart des patients français voient leur pronostic très diminué au moment de leur diagnostic seulement parce que le produit déjà approuvé n'a pas encore été remboursé, alors qu'en Allemagne ce même patient aurait eu accès à la dernière innovation au moment de son diagnostic ?

Enfin, comment expliquer qu'à PIB / habitant similaires des écarts de prix de cette ampleur existent.

En effet notamment en France, le prix liste est au mieux égal au prix allemand (dans le cas d'ASMR 3, comme c'est le cas pour Opdivo) et souvent inférieur (comme pour par exemple Tecentriq) alors que surviennent en plus, de très larges remises supplémentaires et confidentielles.

Au moins en Italie, les prix listes étant libres et seul le prix net étant négocié, cela permet aux laboratoires de limiter les phénomènes d'importation parallèle et maintenir une attractivité aux yeux des maisons mères.

Ces accords de prix bien que confidentiels, ont l'avantage de permettre de différencier les prix par indication. Ce qui, dans le cas des immunothérapies peut présenter un intérêt tout particulier du fait de la différence de valeur par indication, notamment concernant le nombre de patients, le gain apporté, le besoin médical et comparateurs existants.

Ainsi un prix confidentiel et la possibilité que ce dernier soit différencié par indication, permet une plus grande flexibilité pour les laboratoires, en protégeant le prix de certaines indications à forte valeur ajoutée pour les patients, alors qu'en Allemagne le mécanisme de transparence de prix et de régulation avec une baisse de prix à chaque nouvelle indication, a des impacts sur tout le prix du produit et de façon inévitable des conséquences financières qui peuvent remettre en cause le lancement européen de certaines indications dont l'évaluation par le GBA aurait un impact trop important sur le prix du produit mettant en péril sa rentabilité.

### **b) Perspectives d'évolutions de l'accès au marché en Europe**

Grâce à l'analyse il est aussi possible de dégager pour ces trois pays les pistes d'amélioration qui pourraient permettre à plus de patients de bénéficier de plus d'innovations. En comparant les spécificités des systèmes de santé, quels seraient les éléments à garder pour faire un système idéal ?

De l'Allemagne :

- La possibilité d'avoir accès au marché dès l'AMM
- La possibilité de rencontrer le GBA assez tôt dans le développement pour pouvoir adapter les designs d'étude en lien avec leur exigence afin de mieux anticiper les évaluations et maximiser le prix
- La possibilité d'avoir accès dans toute l'indication de l'AMM et un remboursement uniforme pour les patients, avec plus de populations remboursées
- Un prix transparent et des règles de négociation claires basées sur la valeur du produit la taille de la population, les prix des comparateurs et les prix publics européens
- Les mécanismes d'accès précoce (bien qu'à la charge du laboratoire)

De l'Italie :

- Le registre AIFA qui permet un suivi des données cliniques dans la vraie vie et la mise en place d'accords de prix basés sur la performance
- Le statut innovant pour bénéficier de délais raccourcis ou de prix plus attractifs
- La mise en place de l'algorithme permettant d'assurer de la lisibilité pour l'obtention du statut innovant
- Les mécanismes d'accès précoce (biens qu'à la charge du laboratoire)

De la France :

- La doctrine de la HAS permettant de rendre plus lisible ses avis
- Le remboursement universel et équitable de la majorité des produits (quand ils sont inscrits sur la liste en sus)
- Le mécanisme d'accès précoce avec possibilité de le faire payant pour les laboratoires
- La mise en place d'infrastructure et l'acceptation des payeurs pour des accords à la performance notamment pour l'immunothérapie dont l'efficacité varie d'un patient à l'autre.

Aussi il faudrait se poser la question d'un système d'évaluation commun. Pourquoi une innovation serait-elle perçue différemment d'un pays à l'autre ? Pourquoi multiplier les évaluations cliniques d'abord par l'EMA puis par chaque agence de santé locale, alors qu'une seule évaluation centralisée pourrait permettre de juger de la remboursabilité d'une indication ? Aussi comment expliquer que l'EMA approuve une indication sur la base de ses données cliniques, et que les pays réduisent le champ de remboursement par rapport à cette dernière ? En ça l'Allemagne apporte une réponse intéressante en matière de régulation, en permettant un remboursement dans toute l'indication mais en donnant des valeurs différentes par sous-groupes, avec un impact sur le prix total du produit.

En effet, pourquoi ne pas mettre en commun l'évaluation clinique, et laisser à chaque pays une négociation locale basée sur la capacité à payer de chacun ? Cela permettrait notamment en termes de preuves cliniques de consolider les besoins et

d'augmenter le poids des pays pour influencer les développements cliniques auprès des maisons mères.

C'est d'ailleurs dans cette optique qu'est née EuNeTHA [31] un pilote lancé avec des agences de santé européennes pour permettre une évaluation médico-technique unique et commune. Par ce biais, plus de patients pourraient avoir accès à un plus large spectre d'indications et dans un délai plus court que ceux actuellement observés. A ce stade, Eunetha n'a été utilisé quand dans le cadre de pilotes et aucun d'eux n'étaient des immunothérapies. Mais on pourrait imaginer dans le futur que, à l'instar de l'EMA, les pays mettent en commun leur force pour une évaluation unique, lisible basée sur la population totale de l'AMM.

Ceci ne réglerait pourtant pas la question du prix. Pour permettre une régulation des dépenses de santé et permettre de maintenir l'équité d'accès face à la santé, les mécanismes actuellement mis en place dans les pays comme la France et l'Italie pourraient être étendus à un pays comme l'Allemagne. Cela ouvrirait plus largement la possibilité pour un système de santé de ne payer que pour les patients qui bénéficient réellement de l'efficacité en vraie vie d'un produit. C'est notamment pertinent pour les immunothérapies pour lesquels le bénéfice est variable d'un patient à l'autre et rapidement observable cliniquement.

Ceci permettrait aussi aux firmes pharmaceutiques d'encourager la récolte de données en vraie vie et de confirmer l'efficacité démontrée dans les essais cliniques. Car aujourd'hui les données de vraie vie sont très peu valorisées par les autorités.

Enfin, pour permettre l'accès au marché rapide à des innovations, soit sur la base de données de phases précoces, soit en amont de l'AMM, des mécanismes comme « le statut d'innovation potentielle » en Italie, ou le mécanisme d'ATU en France, devrait être élargi dans les trois pays de l'analyse pour permettre un accès conditionné à la fourniture de données supplémentaires et ainsi éviter toute perte de chance pour les patients, notamment lorsqu'il s'agit de maladie métastatique avec de médiocre chance de survie à court terme. C'est ainsi que les agences de santé européennes devraient pouvoir s'accorder pour définir les indications qui mériteraient ce statut au regard du besoin médical, et ce, pour en permettre un accès encore plus rapide aux patients.

## **Conclusion**

La mise en commun de l'analyse effectuée dans trois plus gros pays européens, en matière d'accès au marché à l'innovation comme les immunothérapies, a permis de réaliser que des disparités existent alors même que l'Europe se veut cohérente et uniforme.

Cette différence d'accès, de délai et de prix a des répercussions directes sur l'état de santé des populations et l'espérance de vie des patients atteints de pathologies comme les cancers métastatiques.

En matière d'accès à l'immunothérapie, on remarque que certaines évaluations cliniques d'une même indication, peuvent avoir des conséquences sur le remboursement dans les différents pays. C'est ainsi que la France a permis l'accès au marché de 14 indications, l'Italie a permis l'accès à 13 indications quand l'Allemagne en prend en charge 19.

Les doctrines diffèrent d'une agence à l'autre et les étapes dans le processus d'évaluation peuvent prendre un temps variable, impactant l'accès aux produits. Le système Allemand présente un vrai avantage pour les patients, en favorisant l'accès direct aux molécules. Une uniformisation de processus d'accès au marché gagnerait à être mis en place dans ces pays, avec :

- Plus d'échanges entre le laboratoire et l'agence d'évaluation pendant la phase de développement
- Un accès direct à la molécule approuvée, puis une négociation de prix en fonction de la disposition à payer de chaque pays
- Des accès précoces en amont de l'AMM pour les indications à fort besoin médicale et urgence thérapeutique
- Une possibilité d'accords à la performance pour permettre aux autorités de santé de payer pour le bénéfice réel apporté aux patients.

Cette analyse a aussi mis en exergue les faiblesses et incohérences du système de santé français avec le financement aléatoire et inégal des indications selon leur évaluation. C'est ainsi que bien que ce dernier système se veuille le plus égalitaire de tous, il existe de vraies pertes de chance pour les patients lorsqu'une indication ne se

voit pas octroyée l'accès à la liste en sus, bien que la HAS lui ait reconnu une amélioration (même mineure) du service médical rendu. C'est dans ce cadre que le gouvernement réfléchit à de nouveaux modèles pour le financement des innovations à l'hôpital dont les ébauches tendent vers un retour au financement par budget alloué à chaque centre de santé, ce qui met en péril l'ubiquité du système français en laissant place à la création d'inégalités de prise en charge entre les centres de santé. Enfin, si les ATU sont une réponse à la question des délais en France, elles couvrent seulement 10% des populations atteintes de maladies graves avec un fort besoin médical et leur financement reste trop incertain pour les laboratoires. En conclusion, ces deux thèses sont le reflet de la complexité des systèmes de santé et leur contradiction.

Enfin, ce sont les patients, atteints de cancers, qui sont le plus concernés par ces inégalités d'accès aux soins, et avant tout autre chose les gouvernements devraient proposer des réformes touchant particulièrement ces maladies à fort besoin médical, pour favoriser un accès plus rapide et plus large à toutes les innovations qui peuvent améliorer l'état de santé des populations et prolonger la survie des patients.

## Bibliographie

- 1- Karolinska Institutet, the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. Disponible en ligne sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/> (2018).
- 2- BLAY Jean Yves, Les défis de l'immunothérapies en oncologie, Cercle de réflexion immuno-oncologie, 67 p. (Novembre 2017).
- 3- POLTON D. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. Disponible en ligne sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport\\_polton\\_-\\_evaluation\\_medicaments.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf) (Novembre 2015).
- 4- Résumé des caractéristiques du produit : Opdivo®. Disponible en ligne sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf).
- 5- Résumé des caractéristiques du produit : Keytruda®. Disponible en ligne sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf).
- 6- Résumé des caractéristiques du produit : Tecentriq®, Disponible en ligne sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fr.pdf).
- 7- CHEN, et al., Clin Cancer Res, Molecular pathways: next-generation immunotherapy— inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1 (2012).
- 8- PATERSON, et al., J Immunol, The programmed death-1 ligand 1 : B7-1 pathway restrains diabetogenic effector T cells in vivo (2011)..
- 9- HERBST et al, Nature, Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients (2014).

- 10- VUAGNAT, et al., JNDES, Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux, (2018).
- 11- GAUTCSHI e. al., Forum Med Suisse, Effets indésirables des immunothérapies oncologiques, (2019).
- 12- Résumé des caractéristiques du produit : Avastin®. Disponible en ligne sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_fr.pdf)
- 13- MARANINCHI, Le figaro, L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer. Disponible en ligne sur : <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/03/14/24739-lurgence-maitriser-prix-nouveaux-medicaments-contre-cancer>, (publié le 14.03.2016)
- 14- Collectif d'association, Libération, Prix des médicaments exigeons la transparence. Disponible en ligne sur : [https://www.liberation.fr/debats/2019/05/21/prix-des-medicaments-exigeons-la-transparence\\_1728333](https://www.liberation.fr/debats/2019/05/21/prix-des-medicaments-exigeons-la-transparence_1728333)., (publié le 21.05.2019).
- 15- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies Germany: Country Health Profile 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels, (2019).
- 16- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies, Italy: Country Health Profile 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels (2019).
- 17- OCDE, Données de l'OCDE sur dépenses pharmaceutiques. Disponible en ligne sur : <https://data.oecd.org/fr/healthres/depenses-pharmaceutiques.htm> Dernière publication, (2019).
- 18- ALLEMANI et al. Lancet, Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries, (2018).

19- OCDE, Dépenses de santé sur les dépenses de santé. Disponible en ligne sur: <https://data.oecd.org/fr/healthres/depenses-de-sante.htm#indicator-chart> (Dernière publication, 2019).

20- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2017), France: Profils de santé par pays 2017, State of Health in the EU. Disponible en ligne sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp\\_fr\\_french.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_fr_french.pdf) (2017).

21- INCA, Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse en cancérologie dans différents pays ainsi que les procédés permettant d'accélérer sa mise à disposition «Annexe 1 : monographie Allemagne».

22- INCA, Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse en cancérologie dans différents pays ainsi que les procédés permettant d'accélérer sa mise à disposition «Annexe 8 : monographie Italie»..

23- Piero Senatore et al ,The New AIFA Algorithm For Assessing 'Innovativeness' Of New Products In Italy: So What?.

24- IQWiG, Principes et méthodes de l'IQWiG. Disponible sur <https://www.iqwig.de/de/methoden/grundsaeetze.3314.html>

25- IQWiG, Evaluation d'Opdivo dans toutes ses indications. Disponible sur: <https://www.iqwig.de/en/search.1029.html>.

26- AIFA, Médicament bénéficiant du statut innovant. Disponible en ligne sur: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847382/1Elenchi\\_farmaci\\_innovativi\\_fondi\\_Legge\\_Bilancio2017\\_31.07.2019.pdf/8b741455-8367-45db-2aaf-2778b1b3545f](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847382/1Elenchi_farmaci_innovativi_fondi_Legge_Bilancio2017_31.07.2019.pdf/8b741455-8367-45db-2aaf-2778b1b3545f).

27- L'œil du 20H, Le seul traitement pour soigner le cancer n'est pas remboursé [https://www.francetvinfo.fr/replay-jt/france-2/20-heures/video-le-seul-traitement-pour-soigner-son-cancer-n-est-pas-rembourse\\_3476579.html](https://www.francetvinfo.fr/replay-jt/france-2/20-heures/video-le-seul-traitement-pour-soigner-son-cancer-n-est-pas-rembourse_3476579.html) France télévisions. Publié le 05/06/2019

28- Haute autorité de santé, Commission de la Transparence, Avis du 20 Février 2019 – Keytruda®.

29- IQWiG, Evaluation de Keytruda® dans le cancer bronchique non à petites cellules, 2019.

30- EFPIA, Enquête de l'EFPIA «<https://www.efpia.eu/media/412747/efpia-patient-wait-indicator-study-2018-results-030419.pdf>».

31- EunetHTA. Guideline. Comparators and comparisons: direct and indirect comparisons. Adapted version 2015.

Disponible en ligne : [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Comparators-Comparisons-Direct-and-indirectcomparisons\\_Amended-JA1-Guideline\\_Final-Nov-2015.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Comparators-Comparisons-Direct-and-indirectcomparisons_Amended-JA1-Guideline_Final-Nov-2015.pdf)

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019./2020

**Nom : Haik**

**Prénom : Esther**

**Titre de la thèse : Accès au marché des immunothérapies en Allemagne et en Italie, et comparaison avec la France**

**Mots-clés : innovations, immunothérapies, accès au marché, Europe, financement, régulation, agence d'évaluations**

---

**Résumé : Les conditions d'accès au marché à une innovation diffèrent d'un pays européen à l'autre. Les immunothérapies considérées comme une innovation dans la prise en charge des cancers, ont elles-mêmes des conditions de remboursement et de prix qui sont variables entre les pays comme la France l'Allemagne et l'Italie. Cette thèse fait un état des lieux des conditions de prise en charge de ces nouvelles molécules dans ces trois pays en revenant sur les mécanismes d'accès au marché, les doctrines d'évaluations cliniques et les règles de fixation des prix. Au travers de cette analyse nous avons cherché à dégager des pistes d'amélioration, au niveau européen et pour la France.**

**Membres du jury :**

**Présidente : PERROY, Anne-Catherine, Professeur des Universités**

**Membres extérieurs :**

Dr LORIEAU-THIBAUT, Raphaèle, Directrice Market Access à MSD

Dr PINGUET, Jean-Marc, Directeur Médecine Personnalisée à ROCHE