

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

**Accès au marché des immunothérapies en
France, comparaison avec deux autres
systèmes de santé européens**

Université Lille :

**Thèse d'exercice faite en collaboration avec
Esther Haïk**

Année Universitaire 2019/2020

Yassine BENAMEUR

Université de Lille

Année Universitaire 2019/2020

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 16 Mars 2020

Par M. YASSINE BENAMEUR

Thèse réalisée en commun avec HAIK ESTHER

**« Accès au marché des immunothérapies en France, comparaison avec
deux autres systèmes de santé européens »**

Membres du jury :

Présidente : PERROY, Anne-Catherine, Professeur des Universités

Membres extérieurs :

Dr LORIEAU-THIBAUT, Raphaële, Directrice Market Access, MSD

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



Faculté de Pharmacie
de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
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 Esther Haïk pour notre collaboration dans la rédaction de ce document.

A Anne-Catherine Perroy pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour nous avoir conseillé et soutenu dans sa réalisation.

A Raphaële 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 Esther Haïk.

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 cette thèse.
- Dégager les éléments entre les trois systèmes de santé dans un contexte où l'on parle d'évaluation européenne des médicaments et la difficulté de convergence des systèmes d'évaluation européens, qui sera développé dans la thèse d'Esther.

Esther a pu m'apporter toutes ses connaissances de l'accès au marché des médicaments à l'échelle européenne. En effet, son passage pendant 3 ans à la région Europe de Roche en oncologie lui a permis de développer des contacts utiles à ce sujet. En ce qui me concerne, j'ai pu interviewer des membres de la direction générale de la santé et du comité économique en France afin de dégager des pistes d'actions pour le système français.

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

Tables des matières

I. Les immunothérapies : contexte et enjeux de l'arrivée d'une innovation de rupture	21
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
II. Aperçu du système de santé français et mécanismes d'accès au marché des immunothérapies.....	36
a) Aperçu du système de santé français.....	36
i. Etat de santé de la population en France	36
ii. Financement du système de santé français	37
iii. Performance du système de santé français.....	38
b) Mécanismes d'accès au marché en France : obtention du remboursement et détermination du prix.....	41
c) Analyse de l'accès au marché des immunothérapies en France	49
i. Evaluation des médicaments et extensions d'indications par la CT (doctrine et rationnel d'évaluation)	50
ii. Délais d'accès au marché des immunothérapies en France	53
iii. Détermination et évolution du prix des immunothérapies	56
III. Regards croisés sur l'accès au marché en France, Italie et Allemagne	57
a) Evaluations comparées en France Allemagne et Italie	58
i. Tableau comparatif des indications prises en charge dans les trois pays de la comparaison.....	58
ii. Cas particulier : différence d'évaluation entre l'Allemagne et la France de Keytruda en 1 ^{ère} ligne du cancer bronchique non à petites cellules	63
b) Délais d'accès au marché des immunothérapies	66
i. Délais d'accès aux soins dans les 3 pays	66

i.	Délais d'accès des immunothérapies en France, Allemagne et Italie	68
a)	Comparaison des prix des immunothérapies en France Allemagne et Italie ..	72
i.	Détermination du prix des immunothérapies et régulation des dépenses par les systèmes de santé.....	72
ii.	Conclusion sur la détermination du prix et son évolution.....	75
IV.	Enseignement de l'analyse et perspectives d'évolution pour la France.....	79
a)	Les questions posées par la comparaison entre les 3 pays	79
b)	Perspectives d'évolutions de l'accès au marché en France	80
Bibliographie.....		88

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	Tarification A L'activité
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des caisses d'Assurance Maladie
VTR	Valeur Thérapeutique Relative

Liste des tableaux :

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 :.....	26
Tableau 2 Exemple de cancers dans lesquels les immunothérapies augmentent la survie des patients :.....	32
Tableau 3 Comparaison des systèmes de santé Français, Allemand et Italie en données chiffrées.	40
Tableau 4 Indications ayant obtenues une AMM en Europe :.....	49
Tableau 5 Evaluation des immunothérapies par la HAS	52
Tableau 6 Délais d'accès au marché des immunothérapies en France	55
Tableau 7 Evaluations et prise en charge d'Opdivo en France, Allemagne et Italie	59
Tableau 8 - Evaluations et prise en charge de Keytruda en France, Allemagne et Italie :	60
Tableau 9 Evaluations et prise en charge de Tecentriq en France, Allemagne et Italie :	61
Tableau 10 Délais d'accès d'Opdivo par indication :.....	68
Tableau 11 Délais d'accès de Keytruda par indication :.....	69
Tableau 12 Délais d'accès moyens de Keytruda :	70
Tableau 13 Délais d'accès de Tecentriq par indication :.....	70
Tableau 14 Erosion du prix du flacon de 10 mL d'Opdivo en Allemagne, en France et en Italie :	77
Tableau 15 Erosion du prix du flacon de 50mg de Keytruda en Allemagne, en France et en Italie :	77
Tableau 16 Erosion du prix du flacon de 50mg de Tecentriq en Allemagne, en France et en Italie :	78

Introduction :

Le cancer est la première cause de mortalité en France. Chaque année, ce sont plus d'un million de patients qui sont hospitalisés pour le diagnostic, le traitement ou la surveillance d'une pathologie cancéreuse. La nécessité de trouver de nouveaux traitements est un besoin de santé publique majeur, dont de nombreuses industries font un axe stratégique principal.

Le lien entre expression des biomarqueurs et taux de réponse aux traitements constitue notamment un axe de recherche important. Aussi le rôle du système immunitaire dans le combat de la tumeur attire l'attention de nombreux chercheurs, et c'est ainsi que naissent les immunothérapies. Un autre enjeu majeur des immunothérapies réside dans l'identification des patients qui y sont éligibles.

Ces innovations de ruptures ont pénétré le marché à une vitesse plus ou moins importante selon les pays. La R&D a complètement changé au cours des années grâce au screening qui permet d'isoler une cible d'intérêt et de choisir les candidats médicaments les plus performants afin d'en tirer la molécule qui deviendra le médicament final, de nombreux laboratoires peuvent désormais lancer dans une courte période de temps des molécules aux profils similaires et être concurrents rapidement sur des mêmes indications.

En seulement quelques années, l'immunothérapie est devenue une des voies les plus prometteuses de traitement des cancers. Les immunothérapies posent les fondations de la médecine personnalisée et de la problématique des financements innovants qui semblent être une nécessité dans des situations de profils d'efficacité très variables.

Les différents systèmes de santé ont dû s'adapter à l'arrivée de nombreuses innovations dont les immunothérapies qui représentent une part importante des dépenses de santé dans le domaine de l'oncologie.

Le panorama des immunothérapies constitue un environnement hautement concurrentiel, dynamique et symbolique des progrès récents de la médecine permis par l'industrie pharmaceutique.

Dans cette thèse, il s'agira de développer les différences d'accès au marché des immunothérapies dans toutes leurs indications en France mais également dans d'autres pays d'Europe. Pour effectuer cet exercice, j'ai choisi de comparer l'accès au

marché d'Opdivo, de Keytruda et de Tecentriq en France, qui sera le pays de référence de cette comparaison, à l'accès de ces molécules en Allemagne et en Italie.

L'objectif de ce travail est d'apprécier les différences d'accès au marché des immunothérapies entre ces trois pays sur les points suivants :

- Les délais d'accès au marché dans toutes les indications
- L'évaluation des différentes indications par les agences médicotechniques et leur prise en charge
- La détermination et l'évolution du prix

La comparaison des délais d'accès au marché sera une manière d'évaluer et de comparer la performance des systèmes de santé et de déterminer quels patients entre ces trois pays ont eu accès les premiers à ces innovations et en quoi les délais retardés dans certains pays sont une perte de chance pour les patients ?

L'analyse de l'évaluation des agences de santé des trois pays permettra de démontrer quelles sont les différentes doctrines d'évaluation qui guident les recommandations et ont un impact sur l'accès au marché de ces innovations, engendrant dans certains cas un accès inégal pour les patients.

Les immunothérapies ont massivement pénétré le marché au cours des 3 dernières années avec un impact budgétaire croissant sur les dépenses des systèmes de santé. Pour tous les systèmes de santé, ces innovations dans le domaine de l'oncologie mettent en péril leur soutenabilité financière. Il s'agira de mettre en exergue comment ces différents systèmes de santé se sont adaptés à des dépenses massives et continuent d'anticiper l'arrivée de ces innovations.

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 en France 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 en France :

- 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
- 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

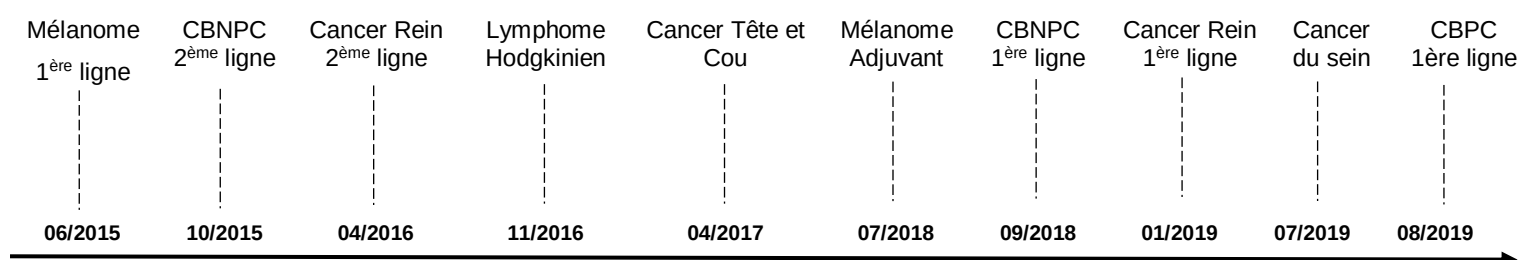
- Le cancer bronchique à Petites Cellules

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, comme en témoignent les nombreux essais positifs en cours dans des cancers où un besoin médical important existe.

Tableau 1 Récapitulatif des 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 ^{ère} ligne	Oui	Oui	Non
Mélanome Adjuvant	Oui	Oui	Non
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules en 1 ^{ère} ligne	Non	Oui	Oui
Cancer Bronchique Non à Petits Cellules en 2 ^{ème} ligne	Oui	Oui	Oui
Carcinome à cellules rénales en 1 ^{ère} ligne	Non	Oui	Non
Carcinome à cellules rénales en 2 ^{ème} 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 ^{ème} 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.

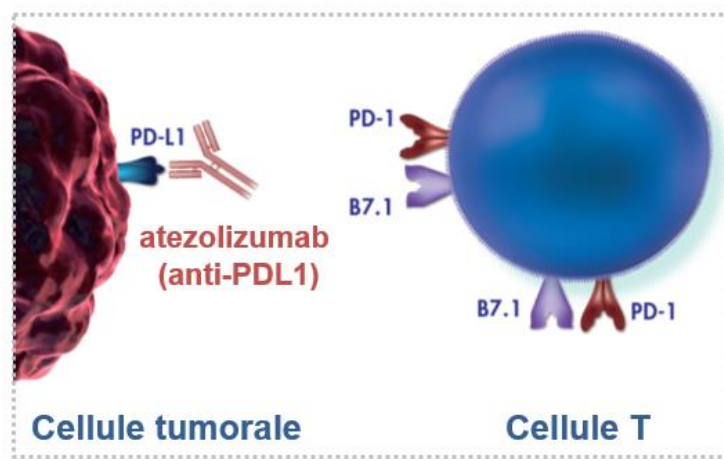
A titre d'exemple sera décrit le mécanisme d'action d'une des immunothérapies : atézolizumab, un anti PDL1.

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 1).

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]

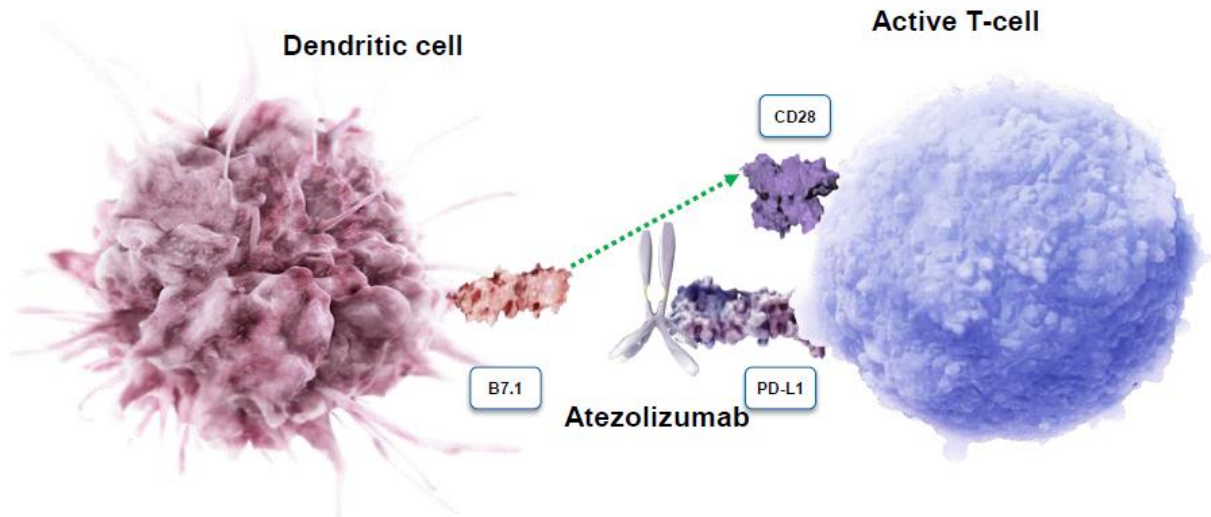
Figure 1 : Mécanisme d'action d'un anti PDL1(1/2)



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 (Figure 2).

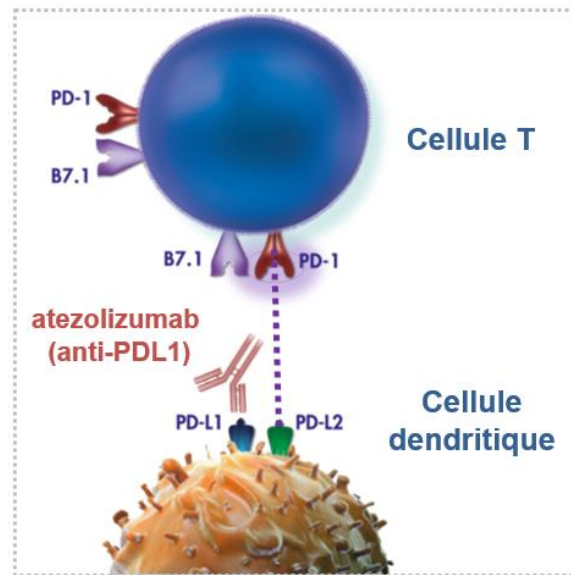
Cette étape requiert une co-stimulation médiée par une interaction entre CD28, protéine présente à la surface des lymphocytes T naïfs, et B7-1, présente à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. La protéine PD-L1 pouvant être également exprimée à la surface des cellules présentatrices d'antigènes 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, TECENTRIQ 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 (figure 3) : 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 (2/2)



c) Efficacité des immunothérapies

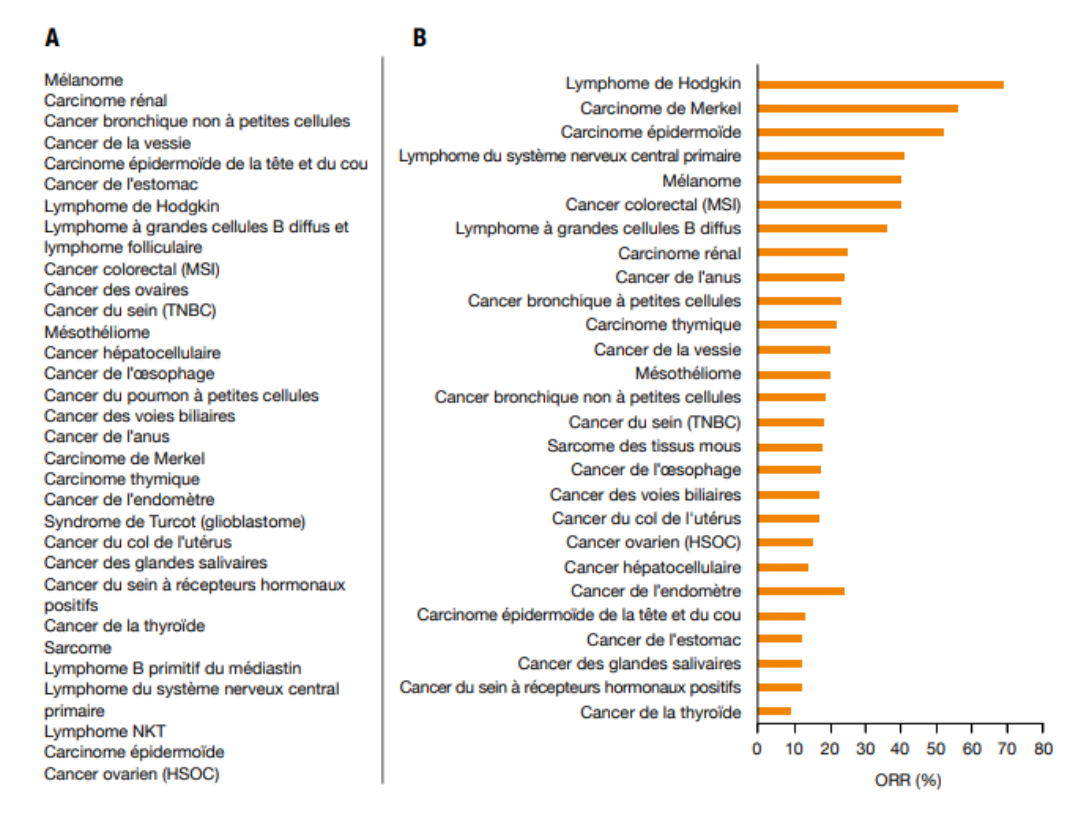
Au vu de leur mécanisme d'action, les immunothérapies peuvent avoir un spectre d'activité très large d'efficacité, et dans de nombreux types de cancers.

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, les lymphomes de Hodgkin, le cancer du poumon, de la vessie, ou du sein...

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 donc une réorganisation du circuit de prise en charge des patients.

Les trois immunothérapies aujourd'hui disponibles : Opdivo, Keytruda et Tecentriq sont administrées à l'hôpital et 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 santé 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 médicotéchniques, 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]

Dans cette seconde partie nous mettrons en perspective l'état de santé de la population française avec le fonctionnement du système de soins qui la régit. Et puis nous analyserons comment les agences de santé comme la Haute autorité de Santé

ou le Comité Economique des Produits de Santé évaluent et régulent l'arrivée d'innovations telle que l'immunothérapie.

II. Aperçu du système de santé français et mécanisme d'accès au marché des immunothérapies

a) Aperçu du système de santé français

i. Etat de santé de la population en France

En France, l'espérance de vie à la naissance est de 82,6 ans en 2017 alors qu'elle était de 79,2 ans en 2000. L'espérance de vie dans l'UE est de 80,6 ans, ce qui fait de la France le troisième pays de l'UE en termes d'espérance de vie. Cependant, il existe de nombreuses disparités d'espérance de vie selon le statut socio-économique et selon le sexe. La première cause de décès en France est le cancer, en 2014, cela représentait 28,5% des décès. Cependant, si on compare les hommes et les femmes, on s'aperçoit que le cancer reste la première cause de décès chez les hommes (33%) alors que chez la femme, ce sont les maladies cardiovasculaires (27%). [15]

Parmi les cancers, le plus meurtrier est le cancer du poumon qui est un témoin des consommations de tabac en hausse jusqu'au début des années 2000. Ces taux sont en baisse depuis. Le cancer du poumon représente 6% des morts en France en 2014. Les autres cancers qui font le plus de morts en France sont le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer du pancréas. [15]

68% de la population française se déclare en bonne santé, cependant, seulement 60% des français affirment être en bonne santé dans le dernier quintile de revenu le plus faible, contre 73% des français dans le premier quintile de revenu le plus élevé.

ii. Financement du système de santé français

La France possède un système de santé centralisé reposant sur un système d'assurance sociale. Il s'agit d'un système mixte Beveridgien et Bismarckien. Dans le système de santé français réside une volonté d'universalisme qui existe à travers la généralisation de la Sécurité sociale. Ce système part du principe qu'être salarié est une norme et que les individus salariés bénéficient donc d'une protection sociale, soit en cotisant, soit à travers un statut d'ayant droits. [16]

La gestion du système de santé français est répartie entre l'Etat et l'assurance maladie depuis 1945. Depuis une vingtaine d'années, la France essaye cependant de répartir les compétences sur le territoire français dont le point d'orgue est la création, suite à la loi de 2009 HPST (Hôpital Patients Santé et Territoire), des agences régionales de santé. Ces mesures prises par la France ont vocation à impulser, selon les spécificités locales, la gouvernance nationale en répondant aux besoins des différentes populations du territoire. [17]

Concernant les dépenses de santé en France, elles sont 20% plus élevées que la moyenne de l'UE. En 2018, la France était classée au huitième rang des pays européens dépensant le plus par habitant, ce qui représentait 4430 euros par habitant. En proportion du PIB, la France est cette fois-ci deuxième du classement avec 11,1% du produit intérieur brut alloué aux dépenses de santé. [15]

Les dépenses de santé en France sont financées à près de 80% par des fonds publics, c'est-à-dire par l'assurance maladie. L'assurance maladie tire ses ressources principalement des cotisations des employeurs et des contribuables sur la base de leur revenu.

Dans le système de santé français, il ne faut pas non plus oublier l'importance des complémentaires et des mutuelles qui ont un rôle non négligeable. Elles participent à 14% des dépenses totales de santé. [15]

En France, la part des dépenses de médicaments par rapport au total des dépenses de santé était de 13,2% en 2017. [18]

Une large partie de la population est couverte par l'assurance maladie, et le panier de soins couvert en France est l'un des plus complets de l'UE.

Le taux de couverture des médicaments en ville varie de 15% à 65%. Cependant, la plupart des mutuelles et autres complémentaires comblent le manquant restant. De plus, dans le cadre de maladie de longue durée ou de médicaments coûteux à l'hôpital, le taux de prise en charge est de 100%.

Au total, le reste à charge en France ne représente que 9,4% des dépenses totales de santé, ce qui fait de la France le pays avec le taux le plus faible de l'UE. [19]

iii. Performance du système de santé français.

La France possède des taux de mortalité évitables parmi les plus faibles de l'Union Européenne : le taux de mortalité évitable chez l'homme est de 92,1 et de 64,9 chez la femme pour 100 000 habitants respectivement. Ces chiffres permettent de démontrer que le système de santé français a un bon fonctionnement chez les patients avec des pathologies aiguës. [15]

Concernant le traitement des cancers, la France est également bien placée par rapport aux autres pays de l'UE en ce qui concerne la survie à cinq ans après le diagnostic d'un cancer. Les taux de survie à cinq ans sont en constante augmentation depuis le début des années 2000 en France. Cela est dû à une amélioration de la prise en charge via des équipes pluridisciplinaires mais surtout à des traitements innovants et plus efficaces.

En ce qui concerne la France, on peut également mentionner que les décès liés à la consommation d'alcool et aux accidents de la route ont diminué grâce à de lourdes campagnes de prévention et un système très répressif. Les mesures de prévention en termes de tabac sont aussi de plus en plus strictes avec des augmentations du prix du tabac de manière très régulières.

Concernant l'accès aux soins, 1,2% de la population française déclarait en 2015 éprouver des besoins en soins médicaux non satisfaits pour des raisons financières, géographiques ou liées aux temps d'attente. Cela place la France bien en dessous de la moyenne de l'UE qui est de 3,2%. [15]

On observe à ce sujet un lien entre accès aux soins et catégorie socio-professionnelle. 3% des personnes ayant les revenus les plus faibles ont déclarés se passer de soins

médicaux pour des raisons financières, géographiques ou liées aux temps d'attente, ce taux chute à 0,2% chez les personnes avec les plus gros revenus. [15]

En France, la plupart des besoins médicaux non satisfaits sont liés aux soins dentaires ou optiques, cela étant influencé en fonction de la présence ou non d'une assurance maladie complémentaire.

Afin de permettre l'accès aux médicaments coûteux innovants, l'Etat français mène depuis une dizaine d'années une politique de maîtrise médicalisée : la politique du générique et des biosimilaires plus récemment. Cette politique a permis de dégager des sommes importantes et de contrôler la dépense en médicaments. Cependant, la part de marché des génériques en France est bien inférieure aux autres pays de l'UE, ce qui indique qu'un levier important d'économies n'est pas encore exploité comme il pourrait l'être à ce jour. [20]

Tableau 3 Comparaison des systèmes de santé Français, Allemand et Italie en données chiffrées. [15] [21] [22] [18] [19] [23]

		France	Allemagne	Italie
Investissement dans la santé	Investissement en santé/habitant	4430 €	4 592.5 €	2 560.0 €
	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 France : obtention du remboursement et détermination du prix

La première étape qui permet à un médicament d'être disponible pour les patients est une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation de mise sur le marché (AMM) est délivrée selon trois critères cumulatifs qui sont : la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

Lorsqu'un médicament est présumé innovant ou s'il est destiné à plusieurs pays européens, l'AMM est délivrée par la Commission Européenne. Dans ce cas, l'AMM est unique pour tous les pays de la communauté européenne. Pour les thérapies dites innovantes, l'AMM est obligatoirement délivrée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Il existe également dans ce processus une étape impliquant les autorités nationales. En France, c'est l'ANSM qui sera impliquée dans la délivrance d'autorisations de mise sur le marché locale.

L'AMM est valable cinq ans puis renouvelée après réévaluation du rapport bénéfice/risque et est ensuite valable de manière indéterminée, sous réserve de la pharmacovigilance.

Si l'AMM est régie au niveau européen, les questions de remboursement et de financement restent de la compétence nationale.

Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire exploitant doit solliciter une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (s'agissant du circuit de ville) et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (s'agissant du circuit hospitalier). Dans le cas où le médicament est destiné à la fois à la ville et à l'hôpital, le laboratoire devra solliciter l'inscription sur ces deux listes.

Cette procédure d'inscription au remboursement (incluant le cas échéant la détermination de son prix de remboursement) doit se faire dans un délai de 180 jours en application de la réglementation européenne. Ce délai est souvent beaucoup plus long, du fait notamment des 'arrêts d'horloge' en cours de procédure et des échanges entre le laboratoire et les autorités concernées.

Afin d'accéder au remboursement, la première étape consiste en une évaluation médicoteknique faite par la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Les deux missions principales de la CT sont : [24]

- D'évaluer les médicaments ayant obtenu leur AMM, en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie afin d'éclairer les pouvoirs publics.
- De contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments et leur place dans la stratégie thérapeutique.

L'avis rendu par la Commission de la Transparence doit pouvoir orienter les décideurs que sont le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé), qui négocie le prix, l'Union Nationale des caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui fixe le taux de remboursement des médicaments de ville, et le Ministre des Solidarités et de la Santé, qui prendra *in fine* la décision de remboursement, qui sera publiée au Journal Officiel (JO).

A partir des données fournies par l'industriel ainsi que des données disponibles, la Commission de la Transparence rendra un avis sur deux critères particuliers. [25]

Le premier est le Service Médical Rendu (SMR). Le SMR va déterminer le taux de remboursement qui est une décision appartenant à l'UNCAM.

L'appréciation du SMR se fait en fonction :

- De l'efficacité et des effets indésirables
- De la place dans la stratégie thérapeutique
- De la gravité de la pathologie
- Du caractère préventif, curatif ou symptomatique
- De l'intérêt pour la santé publique

Finalement, il existe quatre niveaux de SMR, sachant qu'un médicament peut obtenir différents niveaux de SMR pour ces différentes indications.

Les quatre niveaux de SMR sont :

- SMR important
 - SMR modéré
 - SMR faible
 - SMR insuffisant
- } SMR suffisants

Les niveaux de SMR dits suffisants sont une recommandation d'inscription sur les listes des médicaments remboursables. En fonction du niveau de SMR sera indexé un taux de remboursement. Un SMR important conditionne un taux de remboursement à 65% ou à 100% dans le cas où il s'agit d'une ALD, un SMR modéré conditionne un taux de remboursement à 30% et un SMR faible un taux de remboursement à 15%. Dans le cas où un médicament en ville a plusieurs SMR, le plus élevé des SMR prévaut sur les autres. Si la CT conclut à un SMR insuffisant, le médicament ou, le cas échéant, une de ses indications, ne sera pas inscrit sur la liste des médicaments remboursables. Ainsi, un médicament qui n'apporte pas un service médical rendu suffisant ne peut pas prétendre être pris en charge par la solidarité nationale.

L'autre critère évalué par la CT est l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), L'ASMR apprécie si l'indication d'un médicament apporte un progrès par rapport aux traitements disponibles.

L'ASMR s'évalue en particulier au regard de :

- La qualité de la démonstration,
- La quantité d'effet,
- La pertinence clinique

La CT procède à une évaluation graduelle des dossiers qu'elle examine. Il existe donc plusieurs niveaux d'ASMR : majeure (ASMR I), importante (ASMR II), modérée (ASMR III), mineure (ASMR IV) ou inexistante (ASMR V) lorsque le médicament n'apporte pas de progrès. Un médicament avec une ASMR V ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie pour l'Assurance Maladie dans les coûts de traitement.

D'autres éléments sont appréciés par la CT comme la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, l'Intérêt de Santé Publique, les modalités d'utilisation et la population cible dans l'indication évaluée, c'est-à-dire l'estimation du nombre de

patients concernés par cette indication chaque année. Autant d'éléments clés de la négociation avec le CEPS, afin de déterminer le prix.

Depuis 2012, les pouvoirs publics se sont dotés d'une autre structure afin d'éclairer les décisions prises à travers une évaluation médico-économique. [26]

L'évaluation médico-économique a pour objectif de garantir la pérennité financière du système de santé.

Une évaluation médico-économique est sollicitée pour les médicaments revendiquant une ASMR I, II ou III et si le médicament est susceptible d'avoir un « *impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les modes de prise en charge des malades, et le cas échéant de son prix* » comme cité dans l'article Article R163-18 du code de la santé sécurité social lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit, toutes indications confondues, est supérieur ou égal à 20 millions d'euros. Cette évaluation est réalisée par la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) qui fait partie intégrante de la HAS. L'avis d'efficience produit par la CEESP peut être utilisé par le CEPS lors des négociations pour la fixation du prix. [26]

Ainsi, la France possède une autorité indépendante qui évalue les médicaments, en développant, dans le respect des textes applicables, sa doctrine, doctrine que la HAS a publié et qui explicite les fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT. Il s'agit d'un outil de travail visant à clarifier les règles que la CT se fixe à elle-même pour évaluer les médicaments et, par voie de conséquence, des attentes qu'elle a vis-à-vis des dossiers soumis par les industriels. Elle aide à la lisibilité des avis de la CT pour toutes les parties prenantes.

Une fois l'avis de la CT émis, et potentiellement celui de la CEESP également, s'engage la phase de négociation du prix avec le CEPS. Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie. C'est un processus qui s'inscrit dans le cadre d'une démarche conventionnelle entre les industriels et le CEPS. Il existe un fort appareil conventionnel, législatif et politique qui encadre cette étape de fixation du prix.

D'après l'article L162-16-4 du code de la sécurité sociale, [27]

Les critères de fixation du prix sont :

- L'ASMR
- Le prix des comparateurs
- Le volume de ventes attendus
- L'avis médico-économique

D'autres éléments sont également pris en compte dans le cadre de la fixation du prix et sont notamment définis dans l'accord cadre passé entre le LEEM et le CEPS (et revu tous les trois ans), la lettre d'orientation des ministres (LOM) et la doctrine du CEPS exprimée dans ses rapports d'activité annuels. [28]

Par exemple, dans le cas où le médicament obtient une ASMR I, II ou III, il peut prétendre à un prix dans le « corridor européen ». Cela signifie que le médicament ne peut obtenir un prix public inférieur au prix des quatre autres grands pays européens que sont : l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Espagne. [29]

Mais l'objet principal des critiques qui existent autour du prix des médicaments en France repose sur les clauses non publiques des accords conclus entre le CEPS et les laboratoires, rendant illisibles pour le grand public les méthodes de fixation de prix.

Une fois que tout ce processus arrive à son terme et qu'un accord de prix a été signé entre le CEPS et le laboratoire, une publication au Journal Officiel est faite promulguant l'inscription sur la liste des médicaments remboursables ainsi que le prix. A partir de la publication au journal officiel, le patient a accès au traitement.

La détermination du prix des médicaments à l'hôpital est différente. En effet, après avoir obtenu l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, ce sont les hôpitaux qui négocient le prix directement avec les fabricants ou les grossistes, dans le respect du Code de la commande publique. En ce qui concerne le remboursement des médicaments à l'hôpital, celui-ci passe par la tarification à l'activité (T2A). La T2A est un mode de financement issu de la réforme hospitalière de 2007 qui vise à médicaliser le financement en allouant les ressources financières nécessaires à un type de séjour de patients. Ces tarifs forfaitaires de remboursement sont faits à travers un GHS (Groupes Homogènes de Séjour) calculés au niveau national annuellement.

La logique est de permettre à travers un GHS de prendre en compte toutes les dépenses nécessaires pour un patient ayant eu un diagnostic donné. L'hôpital est donc remboursé sur la base de ce GHS. Le remboursement des médicaments à l'hôpital est fait via ces GHS. Cependant, des médicaments innovants onéreux ne peuvent pas rentrer à l'intérieur de ces forfaits. Pour ces médicaments a été mise en place une liste appelée liste en sus permettant un financement dérogatoire à la T2A, l'hôpital étant alors remboursé en sus du GHS correspondant. L'inscription sur la liste en sus se fait par indication. Pour accéder à la liste en sus, comme explicité dans le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, il est nécessaire de remplir certains critères. Ces critères sont les suivants : il faut avoir une ASMR I, II ou III ou une ASMR IV avec un intérêt de santé publique et/ou un comparateur cliniquement pertinent déjà inscrit sur la liste en sus. Pour les indications ayant eu une ASMR V, il faut avoir un comparateur déjà inscrit sur la liste en sus également. Pour les médicaments de la liste en sus, un tarif forfaitaire de responsabilité est négocié entre l'industriel et le CEPS puis est publié au journal officiel.

Si tout ce processus d'accès au marché est très long en France, il existe la possibilité, pour les médicaments remplissant certaines conditions, d'accéder de manière précoce au marché, cela avant l'AMM : il s'agit de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).
[30]

Les ATU sont de deux natures : D'une part, les ATU dites de cohorte qui sont à l'initiative du laboratoire et d'autre part, les ATU dites nominatives qui sont à l'initiative du médecin prescripteur dans le cadre de la prise en charge d'un patient bien défini qui ne peut participer à une recherche biomédicale.

L'ATU est délivrée par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- Les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- Leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Les ATU historiques « classiques » sont les ATU nominatives et les ATU de cohorte. Il s'agit de médicaments n'ayant jamais eu d'AMM pour aucune indication. Ces ATU de primo-inscription sont prises en charge à 100% avant l'AMM à un prix fixé par l'industriel : cela constitue une spécificité du système de santé français. Une fois l'AMM obtenue et en attendant le processus d'accès au marché (qui est en France l'un des plus longs d'Europe), on entre dans la période du post-ATU. Durant cette période, de nouveaux patients peuvent être inclus avec une prise en charge à 100% s'il s'agit d'une ATU de cohorte, cependant s'il s'agit d'ATU nominatives il n'existe pas de prise en charge post-AMM pour les initiations de traitement. [30]

Autrefois réservées aux médicaments en primo-inscription, depuis le 1^{er} mars 2019, les ATU de cohorte sont désormais possibles pour les médicaments ayant déjà une AMM dans une autre indication : ce sont les ATU d'extension d'indication. Il s'agit ainsi d'un dispositif permettant aux patients français d'avoir accès à des molécules innovantes le plus rapidement possible. [30]

Dans le cadre des ATU d'extension d'indication, le laboratoire doit faire un dépôt de demande de prise en charge de son ATU d'extension d'indication. Une compensation est fixée par arrêté par la ministre avec la publication au Journal Officiel d'un arrêté de prise en charge ne dévoilant pas le montant de la compensation.

A ce jour, seulement 3 molécules bénéficient d'une ATU d'extension d'indication, dont l'une d'elles est une immunothérapie: il s'agit de Tecentriq dans le cancer bronchique à petites cellules.

Accès au marché en France :

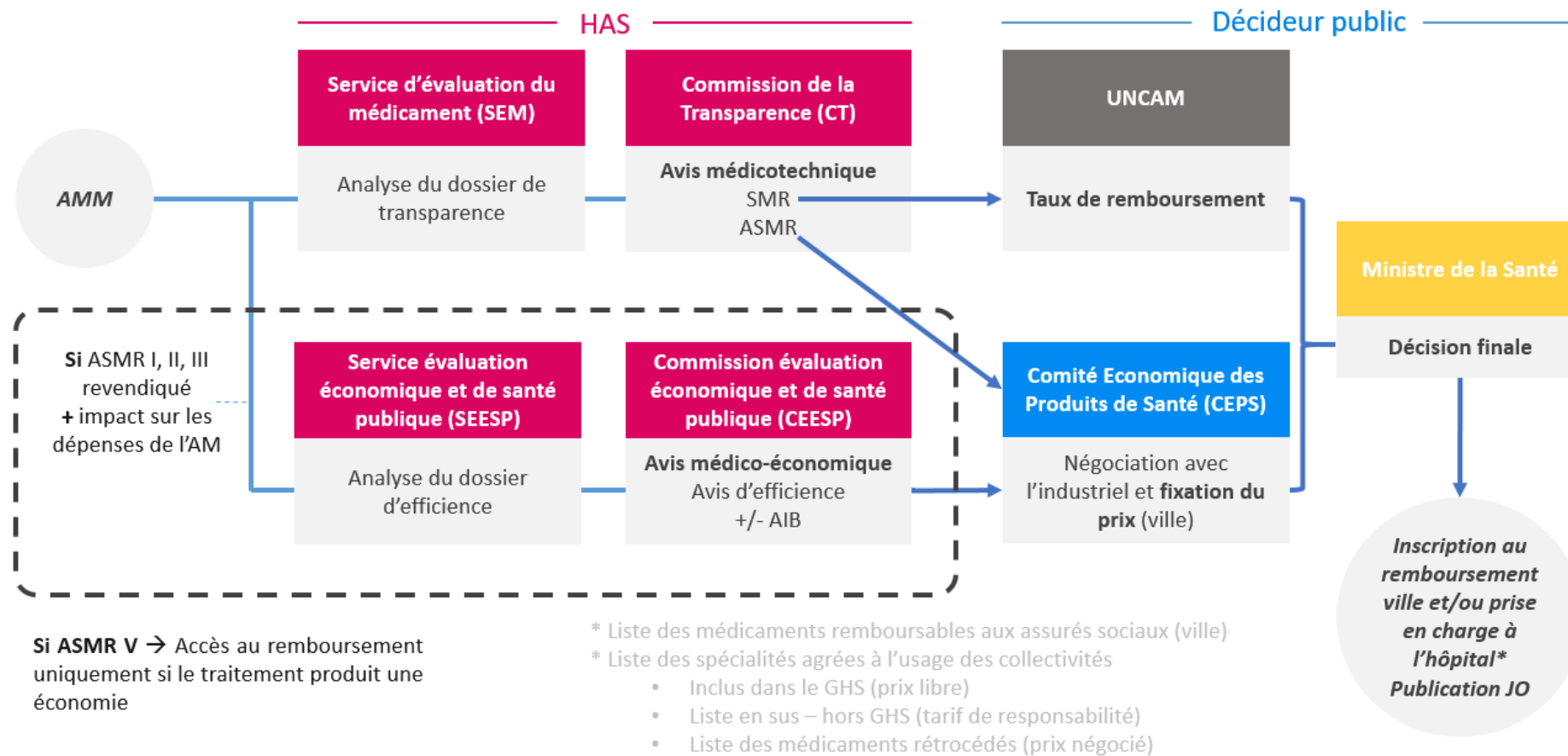


Schéma réalisé par les co-auteurs

c) Analyse de l'accès au marché des immunothérapies en France

Dans cette partie seront analysés les prises en charge et résultats des évaluations par les autorités de santé françaises, ainsi que les délais d'accès au marché et la détermination du prix d'Opdivo, Keytruda et de Tecentriq en France.

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

Pour chacune des trois molécules, les indications concernées sont :

Tableau 4 Indications ayant obtenues une AMM en Europe :

Indications faisant l'objet d'une AMM	OPDIVO	KEYTRUDA	TECENTRIQ
Mélanome 1^{ère} ligne	Oui	Oui	Non
Mélanome Adjuvant	Oui	Oui	Non
Cancer Bronchique Non à Petites Cellules en 1^{ère} ligne	Non	Oui	Oui
Cancer Bronchique Non à Petits Cellules en 2^{ème} ligne	Oui	Oui	Oui
Carcinome à cellules rénales en 1^{ère} ligne	Oui	Oui	Non
Carcinome à cellules rénales en 2^{ème} 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^{ème} ligne	Oui	Oui	Oui
Cancer du sein triple négatifs	Non	Non	Oui

i. Evaluation des médicaments et extensions d'indications par la CT (doctrine et rationnel d'évaluation)

En France, la Commission de la Transparence (CT), commission spécialisée de la Haute Autorité de Santé, est en charge de l'évaluation des médicaments au stade de leur accès au marché, à savoir postérieurement à l'obtention de leur AMM.

La HAS a publié en 2018 la dernière version de sa doctrine. Il s'agit d'un document qui explicite les fondements du raisonnement scientifique et méthodologique suivi par la CT pour évaluer les produits de santé. [24]

Tous les avis de la Commission de la Transparence sont publiés et les sténotypies des commissions sont disponibles pour tous afin de permettre une transparence et une lisibilité sur le rationnel d'évaluation et d'anticiper les décisions à venir de la HAS. Afin de justifier ses décisions, la CT s'appuie sur une méthodologie jugée stricte par les parties prenantes.

Afin d'apprécier l'ASMR, la HAS se base sur trois éléments principaux :

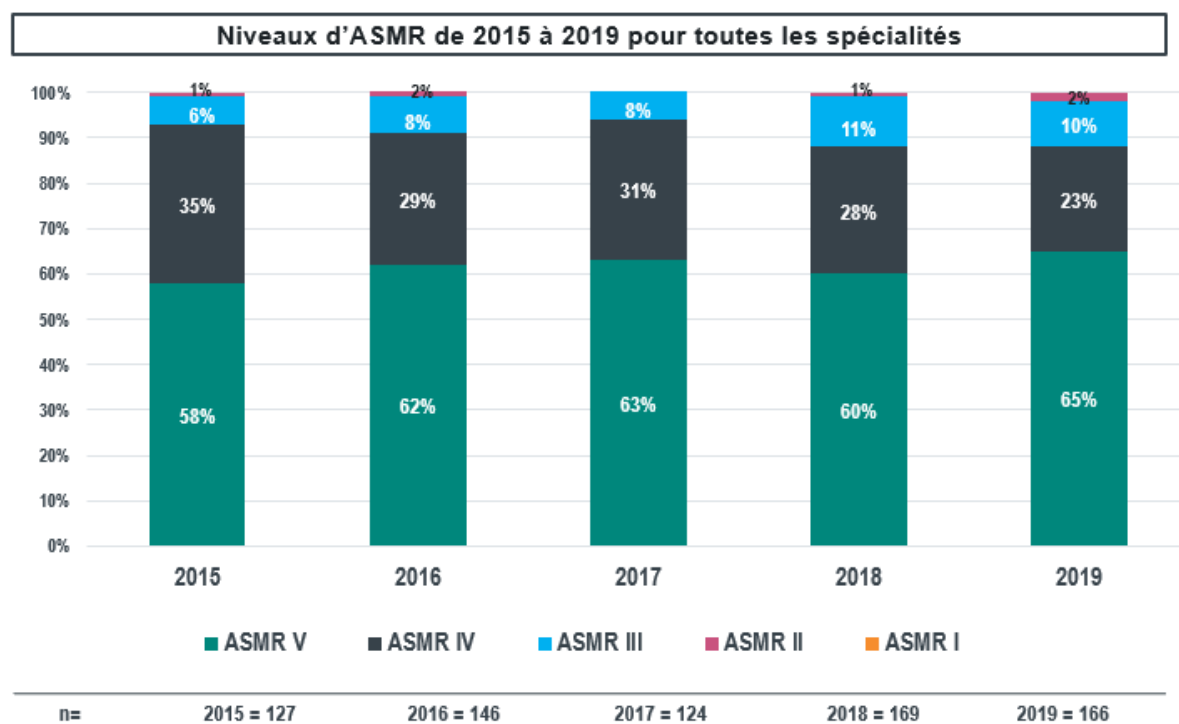
- La qualité de la démonstration qui comprend la comparaison et le choix du (ou des) comparateur(s), la qualité méthodologique de l'étude, l'adéquation de la population incluse à celle de l'indication, la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité, etc. ;
- La quantité d'effet en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

En oncologie, afin d'obtenir une ASMR I, II ou III, il est nécessaire de démontrer un gain en survie globale versus un comparateur cliniquement pertinent, avec une méthodologie robuste en double aveugle avec des résultats statistiquement significatifs et cliniquement pertinents. La démonstration d'un gain de survie sans progression de la maladie ne permet pas d'obtenir une évaluation supérieure à une ASMR IV dans la plupart des cas.

Afin d'apprécier le SMR, la HAS prête attention aux éléments suivants : [24]

- L'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- Sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- La gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- Le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- L'intérêt de santé publique du médicament.

La CT revendique la reproductibilité de ses décisions grâce à une doctrine claire et transparente. Les avis sont de plus en plus détaillés et permettent aux industriels de comprendre les attentes des autorités en termes de preuve. La CT est de plus en plus exigeante sur la méthodologie permettant d'apporter la preuve du bénéfice thérapeutique, la qualité de la démonstration étant la clef pour obtenir des bonnes conditions d'accès au marché pour l'industriel. Nous verrons que si moins de 10% d'ASMR I à III sont octroyées par la CT pour tous les produits, au sein des immunothérapies, 50% d'entre elles se sont vues octroyées une ASMR de niveau 3 sur toutes leurs évaluations.



Source : base de données [prismaccess](#)
(Nouvelles indications & Extensions d'indications)

- Tableau 5 Evaluation des immunothérapies par la HAS

Cancer	Population cible	Immunothérapie	SMR	A SMR
Mélanome 1L	3208 pts	OPDIVO	Important	A SMR III
		KEYTRUDA	Important	A SMR IV
Mélanome 1L WT	1100 pts	OPDIVO + IPILIMUMAB	Important	A SMR V
Mélanome Adjuvant	1900 pts	OPDIVO	Important	A SMR III
		KEYTRUDA	Important	A SMR III
Cancer du Rein 1L	6550 pts	OPDIVO + IPILIMUMAB	Important	A SMR III
Cancer du Rein 2L	4000 pts	OPDIVO	Important	A SMR III
CBNPC 1L non épidermoïde	20 000 pts	KEYTRUDA	Important	A SMR III
		TECENTRIQ	Modéré	A SMR V
CBNPC 1L épidermoïde	7000 pts	KEYTRUDA	Important	A SMR III
CBNPC 1L (TPS) ≥ 50%	6000 pts	KEYTRUDA	Important	A SMR III
CBNPC 2L	6800 pts	KEYTRUDA >1%	Important	A SMR IV
	8580 pts	TECENTRIQ	Important	A SMR IV
CBNPC 2L épidermoïde	2400 pts	OPDIVO	Important	A SMR III
CBNPC 2L non épidermoïde	8000 pts	OPDIVO	Important	A SMR III
Localement avancé PDL1 ≥ 1%	2200 pts	IMFINZI	Important	A SMR III
Cancer de la vessie 2L	2300 pts	KEYTRUDA	Important	A SMR IV
Cancer tête et cou	3200 pts	OPDIVO	Important	A SMR IV
Carcinome à cellules de Merkel	104 pts	BAVENCIO	Important	A SMR III
Lymphome Hodgkinien 4L	100/150 pts	OPDIVO	Important	A SMR V
		KEYTRUDA	Important	A SMR V

Source : avis CT de toutes les indications d'immunothérapies (tableau réalisé par les co-auteurs)

ii. Délais d'accès au marché des immunothérapies en France

Les délais d'accès au marché devraient être de 180 jours selon la directive européenne de 2001, ce qui est loin d'être le cas de la France qui a des délais moyens d'accès au marché d'environ 500 jours.

Mais la spécificité du système de santé français réside dans le mécanisme de l'ATU. L'ATU permet un accès précoce au traitement avant même l'AMM pour des médicaments à fort besoin médical.

Une ATU est prise en charge et le prix est fixé librement par le laboratoire dans le cadre d'une ATU de primo-inscription. La différence éventuelle avec le prix négocié est remboursée ensuite par l'industriel le cas échéant. Pour les ATU d'extension d'indication, une compensation sera fixée par la ministre.

En effet, les ATU d'extensions sont désormais rendues possibles. Ceci a été mis en œuvre dans le cadre des travaux du CSIS, qui permet aujourd'hui à un produit déjà sur le marché de pouvoir se voir octroyer une ATU de cohorte pour une nouvelle indication.

Certes, le dispositif d'ATU permet la prise en charge de maladies grave en un temps record (210 jours avant l'AMM en moyenne), cependant d'après une estimation du LEEM, seule 10% de la population cible a accès au traitement lorsqu'il est en ATU : il s'agit d'un dispositif restrictif. [31]

Par exemple, aujourd'hui Tecentriq possède trois ATU en cours [32] :

- En 2017, l'ANSM avait octroyé plus de 700 ATUs nominatives dans le cancer de la vessie avant l'AMM. Bien que l'indication n'ait finalement pas été remboursée (du fait d'une étude pivotale négative), les patients recevant toujours Tecentriq dans le cadre de cette ATU sont actuellement toujours pris en charge.
- En mai 2019, une des premières ATU de cohorte d'extension d'indication pour l'utilisation de Tecentriq dans le cancer bronchique à petites cellules a été octroyée par l'ANSM alors même que tout le cadre légal de la mise en place de

ces nouvelles ATU n'avait pas été défini. Aujourd'hui, 1000 patients bénéficient de Tecentriq via ce mécanisme d'accès précoce.

- Et enfin coexiste une troisième ATU de cohorte, octroyée dans le cancer du sein triple négatif. Dans la mesure où la posologie de cette indication fait appel à un dosage différent, non encore commercialisé, cette ATU a été considérée comme initiale par l'ANSM, afin de permettre une prise en charge plus rapide et plus large, puisque non régit aux délais et conditions de financement des ATU d'extension d'indication.

Tableau 6 Délais d'accès au marché des immunothérapies en France

Cancer	Population cible	Immunothérapie	Délais accès
Mélanome 1L	3208 pts	OPDIVO	ATUc
		KEYTRUDA	ATUc
Mélanome 1L WT	1100 pts	OPDIVO + IPILIMUMAB	587j
Mélanome Adjuvant	1900 pts	OPDIVO	351j
		KEYTRUDA	345j
Cancer du Rein 1L	6550 pts	OPDIVO + IPILIMUMAB	En attente
Cancer du Rein 2L	4000 pts	OPDIVO	267j
CBNPC 1L non épidermoïde	20 000 pts	KEYTRUDA	444j
		TECENTRIQ	NA
CBNPC 1L épidermoïde	7000 pts	KEYTRUDA	En attente
CBNPC 1L (TPS) ≥ 50%	6000 pts	KEYTRUDA	309j
CBNPC 2L	6800 pts	KEYTRUDA >1%	286j
	8580 pts	TECENTRIQ	517j
CBNPC 2L épidermoïde	2400 pts	OPDIVO	ATUc
CBNPC 2L non épidermoïde	8000 pts	OPDIVO	334j
Localement avancé PDL1 ≥ 1%	2200 pts	IMFINZI	En attente
Cancer de la vessie 2L	2300 pts	KEYTRUDA	813j (financement dérogatoire)
Cancer tête et cou	3200 pts	OPDIVO	403j
Carcinome à cellules de Merkel	104 pts	BAVENCIO	163j
Lymphome Hodgkinien 4L	100/150 pts	OPDIVO	NA
		KEYTRUDA	927j (financement dérogatoire)

iii. Détermination et évolution du prix des immunothérapies

En France, c'est le CEPS qui élabore et met en place une politique économique du médicament avec un suivi des dépenses, en ayant pour objectif principal le respect de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM).

Jean-Patrick Sales, vice-président du CEPS, m'a accordé un entretien au cours duquel il a pu partager sa vision sur la détermination du prix des immunothérapies et sur les mécanismes de régulation qui la sous-tendent.

Comme dit précédemment, les comparateurs et les concurrents jouent un rôle important dans les dynamiques d'évolution du prix des immunothérapies. A ce sujet, le vice-président du CEPS dit : *« Aujourd'hui, on a une concurrence dès l'accès au marché, plusieurs industriels se lancent dans la même bataille, le mécanisme d'action est connu par les différents industriels, on peut parler d'un véritable changement de paradigme de la recherche. Les molécules arrivent en même temps, avec une concurrence rapide. »*

Des remises confidentielles sont négociées avec l'industriel : *« La négociation s'articule autour d'un prix net cible qui correspond au prix net et une pseudo décote liée à l'entrée d'un nouveau produit ce qui constitue le jeu des négociations. La politique conventionnelle est assez robuste pour ce genre de procédés de négociations car il y a une équité de traitement, le CEPS n'irait pas proposer un prix deux fois moins important pour un médicament similaire. »*

La clef de la négociation est l'ASMR et la frontière entre ASMR III et ASMR IV est parfois mince. Le CEPS peut se retrouver face à des évaluations de la Commission de la Transparence sensiblement identiques qui aboutissent sur une ASMR III ou une ASMR IV selon les votes, et il existe un écart important en termes de prix entre ces deux possibilités.

D'après Jean-Patrick Sales : *« La vérité scientifique est votée par la HAS, le CEPS ne consulte pas le détail des voix ni la teneur des débats. Le « produit fini » utilisé par l'industriel est l'avis de la commission transparence et est utilisé comme tel. Le CEPS refuse de se pencher sur ces questions. De plus, il y a un saut qualitatif important entre l'ASMR III et l'ASMR IV. Une ASMR IV est le premier niveau d'une amélioration lisible*

et documentée, c'est la première mesure d'une amélioration. La différence entre III et IV ne repose pas sur un malentendu.

Les prix nets dans ce cadre-là sont très guidés par la pénétration du marché (clause-volumes etc). Compte tenu de la rapidité d'accès des différentes indications des immunothérapies, le CEPS a mis en place des accords de prix net par indication en procédant à des remises par ASMR. Ce système est intéressant dans un premier temps lorsque le produit accède au marché avec trois indications avec différentes ASMR en même temps. Si ensuite, une autre indication arrive avec ASMR IV et qu'on suit la logique des cases établie lors de la première négociation, le prix voulu pour cette nouvelle indication est le prix de l'ASMR IV précédemment négociée, cependant si dans le cadre de la nouvelle indication, ce ne sont pas les mêmes comparateurs le raisonnement ne tient plus. La question qui se pose aujourd'hui est : ne faut-il pas un système plus simple avec par exemple des clauses de chiffre d'affaires ou de remise à la première boîte. Le CEPS fait de plus en plus de remises à la première boîte et moins de clauses volumes. Se greffe à la difficulté de l'arrivée d'une extension d'indication l'arrivée de la concurrence, lorsque deux produits arrivent avec la même pénétration du marché, les clauses volume sont les mêmes donc ça revient plus cher à la collectivité. Dans ce contexte très complexe, la question de basculer vers des contrats à la première boîte se pose très légitimement de la part du CEPS. »

Nous verrons dans la troisième partie quels sont les niveaux de prix et modalités de prise en charge des immunothérapies en France, en les mettant en perspective avec les prix des autres pays de l'analyse.

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'évaluation, 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 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-il 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 CTS - Reimbursement ou non
		ASMR		Bénéfice Incrémental	
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 l'IQWiG et 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 (du moins, pendant longtemps).

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* ». [33]

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 financement 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^{ère} 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, l'Allemagne et l'Italie.

En France, Keytruda a obtenu une ASMR III [34] 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 [35] du fait du caractère immature des données. Cette décision a été confirmée par le GBA.

A partir de doctrines sensiblement similaires reposant sur l'evidence 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 témoignant 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 significative.

- 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). [36]

L'IQWIG a eu 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. [35]

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.

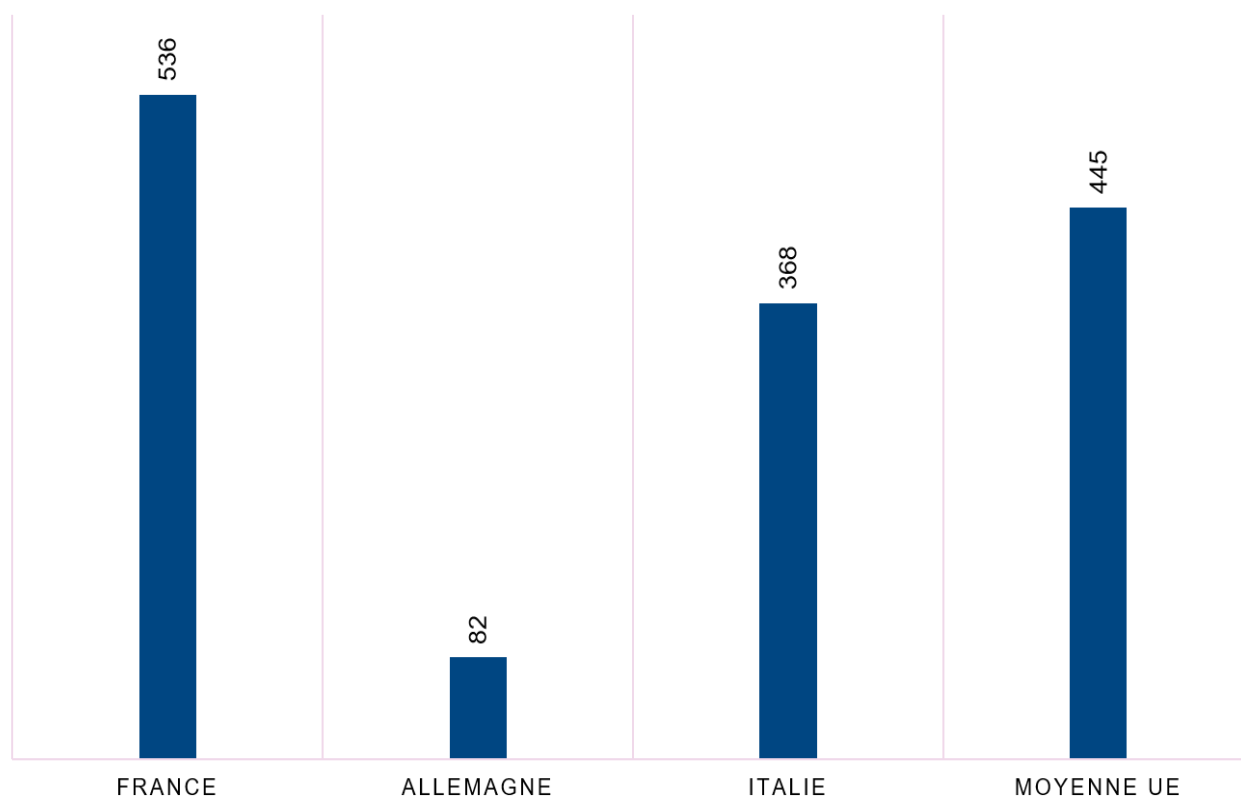
Dans cette partie nous mettrons en perspective les délais d'accès au marché entre les trois systèmes de santé d'abord en oncologie puis appliqué aux immunothérapies.

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^{er} Janvier 2015 et le 31 décembre 2017, la France est le pays ayant les moins bons délais d'accès au marché. [36]

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^{ème} sur 29. [36]

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

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 11 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 12 Délais d'accès moyens de Keytruda :

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

Tableau 13 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 à ces délais allongés, certains produits bénéficient d'une 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.

Plus récemment, après les actions découlant du CSIS de juillet 2018, l'élargissement du mécanisme d'ATU aux extensions d'indications a été intégré à la LFSS 2019.

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 l'une de ses extensions d'indications dans le cancer bronchique à petites cellules. 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 ?

a) 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 dépense, fixé chaque année dans la Loi de financement de la sécurité social (LFSS).

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 populations cibles ajoutées.

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 pénétration des génériques en Allemagne est notamment très importante.

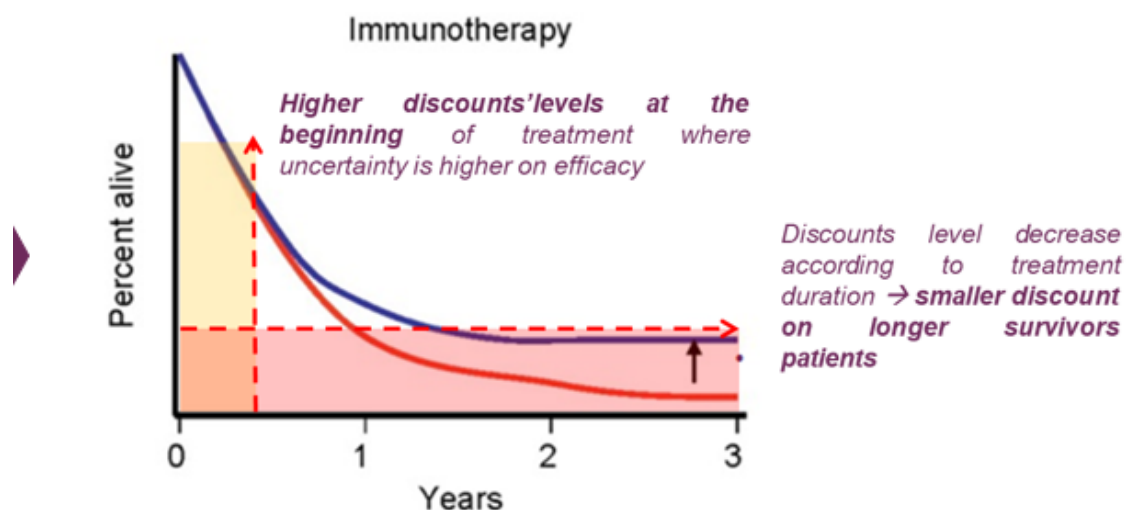
La fixation du prix en Allemagne bénéficie d'une certaine souplesse, les prix nets allemands sont les plus hauts d'Europe.

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 Guiseppe Marcelli, directeur accès au marché laboratoire ROCHE, lors de notre interview, indique que :

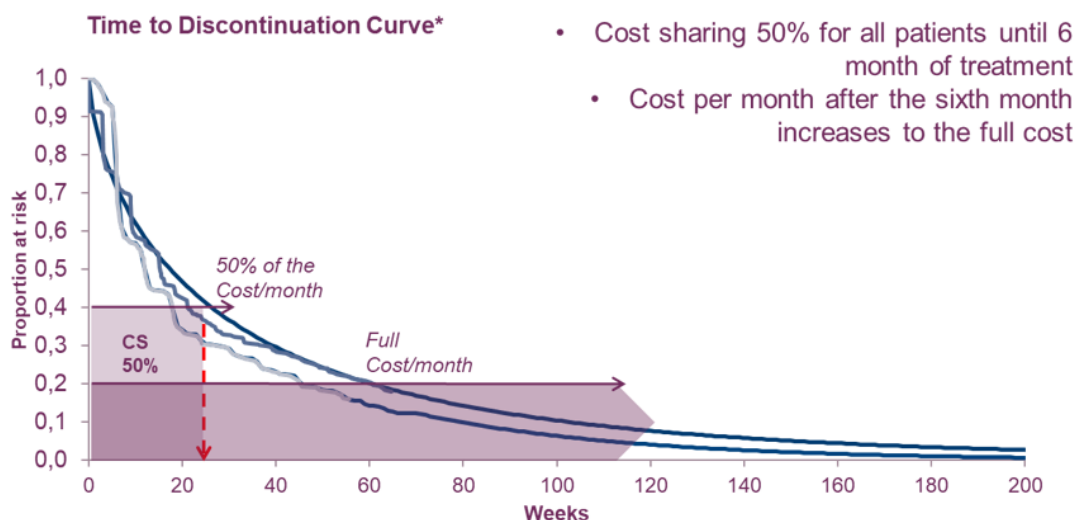
« Ce genre de schémas ne sont pas applicables pour tous les produits, de plus toutes les données de produits ne sont pas forcément recueillies car tous les médicaments ne sont pas inscrits sur des registres. Cela est mis en place dans les cas où il existe une incertitude clinique importante. Dans le 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 » par l'expert italien (Guiseppe Marcelli, ROCHE)

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 14 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 15 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 16 Erosion du prix du flacon de 50mg de Tecentrig en Allemagne, en France et en Italie :

Allemagne			France			Italie		
5134,37 €	10/17	-	3496,10 €	02/2019	-	5100 €	07/2018	-
3781,25 €	11/18	-26,35%						

IV. Enseignement de l'analyse et perspectives d'évolution pour la France

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 France.

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'ait été si longtemps non financé dans le cancer de la vessie et les patients ne peuvent avoir accès qu'à des chimiothérapies dont la survie est très limitée alors qu'en Allemagne plusieurs immunothérapies sont 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 Keytruda et 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 de 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. Cela peut, dans le cas des immunothérapies, 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 les 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 France

Le système d'évaluation actuel de la HAS a été mis en place en 1999, il s'agit d'un système ancien qui commence à montrer ses limites. La réforme de l'évaluation des médicaments avait pour objet de créer un indicateur unique, la valeur thérapeutique relative (VTR), qui serait le fruit d'une fusion entre les deux indicateurs existants – le SMR et l'ASMR. Des groupes de travail au LEEM et au ministère de la santé sont en place depuis 2015 pour définir les critères de l'évolution de cette évaluation.

Frederic Chassagnol, le président de ce groupe de travail au LEEM, nous répond :

« La différenciation entre SMR et ASMR s'estompe au fil du temps, il existe un mélange des genres qui tend vers la mise en place d'un indicateur unique. Plusieurs principes sont à discuter dans le processus d'évaluation : il faut discuter du remboursement d'un médicament dans une indication en ayant une réflexion alimentée par le système de l'ALD en parallèle. Il faudrait donc avoir une approche par pathologie en faisant le choix de ne pas discuter du remboursement dans certains cancers. »

« Le sujet de la conditionnalité de remboursement doit être traité. Certaines données ne peuvent pas rentrer dans un cadre standard et doivent être évaluées dans un cadre adapté, celui du remboursement conditionnel. »

Pour les industriels, l'avancée de la science doit être suivie par l'évolution du cadre de l'évaluation afin que le système de santé français puisse absorber les innovations exceptionnelles de façon claire et transparente.

Le LEEM travaille pour la réforme des critères d'évaluation. Différentes possibilités sont à l'étude aujourd'hui.

En réalité, la réforme de l'évaluation pourrait répondre à une problématique plus large en France, celle de la liste en sus.

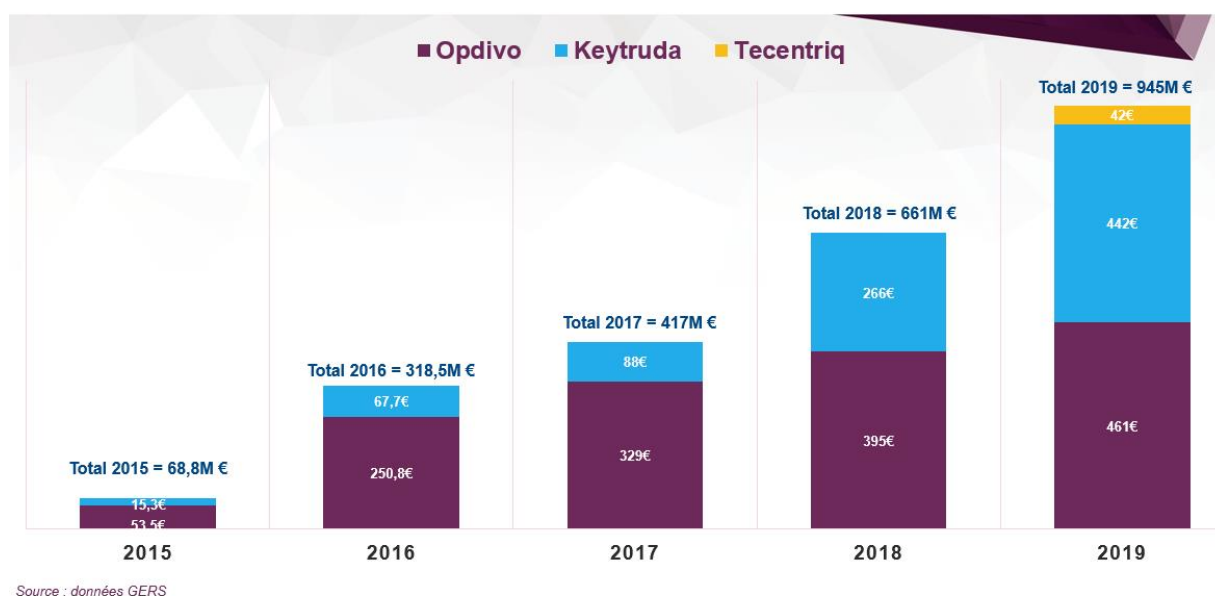
D'après Frédéric Chassagnol, Président du groupe de travail accès à l'innovation au LEEM, le sujet de la liste en sus est bien l'une des plus grandes problématiques de l'accès au marché en France aujourd'hui : *« A l'hôpital, la critériologie d'inscription sur la liste en sus n'est pas adaptée, l'ASMR n'est pas un bon critère puisque l'inscription sur la liste en sus est un sujet économique »*.

De plus, la non-inscription sur la liste en sus entraîne des problèmes de santé publique : *« Aujourd'hui, la non-inscription sur la liste en sus aboutit à une non prise en charge dans la vie réelle même s'il existe dans les faits un remboursement. Il existe également une inégalité de prise en charge sur le territoire français, certains hôpitaux pouvant se permettre de délivrer les médicaments non-inscrits sur la liste en sus quand d'autres ne peuvent se le permettre, cela entre en totale contradiction avec les valeurs du système de santé français qui doit garantir une prise en charge équitable sur l'ensemble du territoire. »*

L'enveloppe allouée aux médicaments est régulée et stable malgré un impact budgétaire important ces dernières années des médicaments innovants dont font partie les immunothérapies.

Depuis 2011, la dépense en médicaments en France est de 33 milliards alors que de nombreuses innovations sont arrivées sur le marché depuis. Le budget de l'ONDAM augmente chaque année alors que l'enveloppe allouée aux médicaments est une enveloppe fermée. [37]

Impact budgétaire des immunothérapies en France de 2015 à 2019 :



Les dernières innovations de l'industrie pharmaceutique concernent des petites populations cibles avec un bénéfice clinique pouvant varier selon le patient mais également selon l'indication. « *La détermination du coût qui pèse sur l'assurance maladie doit être plus précise avec une détermination du prix par indication.* » confie Frédéric Chassagnol.

Le laboratoire pharmaceutique Roche a mis en place le programme PRM visant à collecter les données de vie réelle au sein des établissements de santé français.

Face aux nombreuses innovations thérapeutiques qui peuvent avoir des populations cibles très variables et des bénéfices cliniques différents selon les patients auxquelles elles s'adressent, il devient nécessaire de pouvoir collecter et utiliser des données de vie réelle afin d'évaluer les innovations à leur juste valeur.

Les bases de données actuelles, dont celle de l'assurance maladie, ne permettent pas de récolter ces données. L'entreprise Roche a donc mis en place sa propre base de données pour être en mesure de proposer aux autorités des modèles de remboursement adaptés à la valeur de chaque produit, indication par indication, et sur la base de la performance en vie réelle.

C'est ainsi que le premier accord de performance sur la base de ces données récoltées a eu lieu en 2019, sur Tecentriq, dans le traitement du cancer du poumon en 2^{ème} ligne.

L'accord s'appuie sur le bénéfice réel apporté aux patients et prévoit que le laboratoire remboursera aux autorités l'ensemble des cycles des patients qui n'auront pas tiré bénéfice du traitement.

Les autorités semblent donc s'ouvrir à de nouveaux modèles de remboursement, qui font particulièrement sens, notamment pour les immunothérapies du fait du grand nombre d'indications aux valeurs toutes différentes et du doute qui persiste sur leur performance chez tous les patients, et qui plus est, dans un contexte de vie réelle.

Par ailleurs, les délais d'accès sont aujourd'hui une véritable perte de chance pour les patients français, tous les acteurs en conviennent et souhaitent endiguer ce problème majeur en France.

D'après Frédéric Chassagnol : « *Le bon modèle à suivre est le modèle allemand avec une mise à disposition du médicament moins de 100 jours après l'AMM, avec des discussions de prix et remboursement en parallèle. Après un an la décision est prise et les patients ont pu bénéficier du traitement durant cette période.* »

Pourquoi la France ne pourrait-elle pas tendre vers un système à l'allemande avec une prise en charge dès l'autorisation de mise sur le marché. Est-ce pour des raisons économiques ?

D'après Frédéric Chassagnol : « *En France, on ne se donne pas les bonnes raisons de ne pas mettre en place un système comme en Allemagne, il s'agit plus d'un sujet politique qu'un sujet économique.* »

Le dispositif de l'ATU est souvent mis en avant par les autorités de santé comme un dispositif unique et performant, cependant ce dernier présente des limites.

Lors du CSIS du 10 juillet 2018, Edouard Philippe a fait des annonces attendues depuis longtemps par les industriels. Parmi les engagements principaux du Premier Ministre : la réduction des délais de mise sur le marché pour respecter la limite fixée par la réglementation européenne à 180 jours, ainsi que l'élargissement du dispositif des ATU aux extensions d'indications thérapeutiques ou encore la réforme de l'évaluation des médicaments évoquée précédemment.

Jusqu'alors, 15 ATU de cohorte environ étaient octroyées par an en France ce qui reste très peu. Depuis mars 2019 et la publication de la LFSS 2019, des ATU d'extension d'indication sont désormais possibles, permettant à un médicament déjà

sur le marché dans une indication d'être mis à la disposition des patients avant d'obtenir son AMM dans cette autre indication.

Si le dispositif d'ATU permet un accès précoce à la molécule, il ne concerne à ce jour que 10% de la population cible et restreint ainsi l'accès aux patients, notamment à cause des restrictions d'indication et des difficultés logistiques dont un parcours de commande très complexe.

D'après un rapport parlementaire, les limites de l'ATU sont mises en évidence par un défaut de formation et d'information des professionnels de santé ainsi qu'un défaut d'information des patients. Cela entraînerait de potentielles disparités d'accès à ces traitements innovants au sein du territoire. Une organisation de représentants de patients et d'usagers explique que « *l'accès équitable aux ATU est rarement constaté dans la pratique* ». [38]

De plus, le dispositif ATU fait également l'objet de risques encourus par le laboratoire notamment dans le cas où le médicament ne serait pas financé à terme. Ce cas est arrivé pour Tecentriq dans son indication dans le cancer de la vessie pour laquelle 700 ATU nominatives avaient été octroyées mais qui n'a finalement pas été admise au remboursement du fait d'une étude clinique dont la dernière analyse était non significative. C'est ainsi que les règles de financement des ATU peuvent dissuader les laboratoires de s'y engager.

Cependant, lorsque ce dispositif est exploité avec une bonne information des professionnels de santé et des patients, il permet de répondre aux besoins de nombreux patients en impasse thérapeutique dont le traitement par une innovation non encore sur le marché est urgent.

Devant la difficulté de réformer en profondeur le système d'évaluation des médicaments en France ont été annoncées des mesures par la HAS, et en lien avec les propositions du LEEM.

Début 2020, la HAS a communiqué sur un plan médicament composé de 6 mesures dans l'objectif « d'anticiper, accélérer et accompagner le déploiement d'innovations utiles et sécurisées au service du patient. »

Les six mesures du plan d'action sont les suivantes : [39]

- Rendre des avis conditionnels, le temps de lever les incertitudes
- Suivre les médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales
- Renforcer l'agilité de la HAS pour mieux accompagner l'innovation
- Impliquer systématiquement les patients et usagers
- Renforcer la transparence
 - Sur les délais
 - Sur les études post inscription
- Renforcer la coopération européenne pour mutualiser les savoirs

Conclusion

Le système de santé français possède de nombreuses qualités et reste un système de référence au niveau mondial. Cependant, concernant l'accès au marché des immunothérapies anti-cancéreuses, certaines limites ont été mises en évidence au cours de ce travail. Malgré les efforts des différentes parties prenantes, certaines situations restent inacceptables pour système de santé français, comme les délais d'accès au marché qui sont bien au-delà des recommandations européennes, ou encore l'inégalité d'accès aux soins sur le territoire pour des médicaments non-inscrits sur la liste en sus.

Le système allemand est comme nous avons pu le voir, un système extrêmement performant notamment concernant les délais d'accès aux soins des patients. Il s'agit d'un système efficace bien que parfois trop rigide et ne laissant pas la place à la discussion dans certaines évaluations de la valeur clinique.

Le système italien n'est pas un système plus performant que le système français notamment en ce qui concerne l'accès aux soins cependant c'est un système qui cherche à innover et qui est proactif face aux enjeux imposés par les nouvelles molécules innovantes. A cet égard, le système italien est le plus innovant en termes d'accord de prix.

La France tend vers de nouvelles réformes afin de répondre aux manques de son système de santé, notamment par la mise en place des ATU de cohorte d'extension d'indication pour l'accès immédiat aux innovations. Cependant, la LFSS 2020 prévoit d'encadrer les conditions d'octroi des ATU nominatives en le nombre de ces dernières, et en fixant une compensation pour leur prise en charge afin de garantir la soutenabilité financière des ATU, ce qui entre en contradiction avec la volonté affichée de permettre un accès précoce aux patients français.

La réforme de l'évaluation est un autre des grands sujets à l'étude aujourd'hui pour résoudre la problématique de molécules non financées par défaut d'inscription sur la liste en sus, tout comme l'ouverture à des accords de prix innovants à l'aide de bases de données telles que PRM pour certains produits et notamment les immunothérapies.

L'accès aux immunothérapies en France reflète les limites de notre système de santé, avec de trop longs délais d'accès, et certaines indications jugées innovantes mais non

financées du fait des critères d'inscription sur la liste en sus comme le fut longtemps Keytruda dans le cancer de la vessie.

Les situations d'accès au marché de certaines immunothérapies sont également des exemples d'évolutions récentes du système de santé français avec notamment la première ATU pour une extension d'indication, ainsi que l'un des rares accords à la performance négociés en France.

De nombreuses évolutions semblent nécessaires pour perfectionner un système de santé déjà très performant mais dont certaines limites idéologiques et structurelles l'empêchent de prendre sa pleine mesure.

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 (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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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., (publié le 21.05.2019).
- 15- 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 (2017).

16- NEZOSI, Systèmes bismarckien et beveridgien d'État providence : quelles caractéristiques ? Disponible en ligne sur: <https://www.vie-publique.fr/fiches/24113-systemes-bismarckien-et-beveridgien-detat-providence>, (publié le 14.01.2018).

17- Ministère des solidarités et de la santé, financement des établissements de santé et loi HPST. Disponible en ligne sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/>

18- OCDE, Données de l'OCDE sur dépenses pharmaceutiques. Disponible en ligne sur : <https://data.oecd.org/fr/healthres/depenses-pharmaceutiques.htm> Dernière publication, (2019).

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- VAILLANT, CNRS le journal, médicaments génériques : l'exception française. Disponible en ligne sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/medicaments-generiques-lexception-francaise> (publié le : 02.03.2018).

21- 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).

22- 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).

23- 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).

24- Haute Autorité de santé, Doctrine de la commission de la Transparence. Disponible en ligne sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf (2018).

25- Haute Autorité de santé, Comprendre l'évaluation des médicaments. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments.

26- Haute Autorité de santé : Comprendre l'évaluation médico-économique des produits de santé Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1502595/fr/comprendre-l-evaluation-medico-economique-des-produits-de-sante.

27- Article de Loi L162-16-4 du code de la sécurité sociale. Disponible en ligne sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950875&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20190301>.

28- Comité Economique des Produits de Santé, Rapport d'activités 2018. Disponible en ligne sur: https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf (publié en 2019).

29- LEEM, Les prix des médicaments remboursables sont parmi les derniers prix industriels à être encore administrés en France. Disponible sur : <https://www.leem.org/prix> (2019).

30- ANSM, les Autorisations temporaires d'utilisation. Disponible en ligne sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0) (2019).

31- LEEM, Economie et accès au marché. Disponible en ligne sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>, publié le 27.09.2019.

32- ANSM : Liste des ATU de cohorte en cours. Disponible en ligne sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/(offset)/4) (2019).

33- 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 France télévisions. Publié le 05/06/2019

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

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

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

37- SENAT, Rapport d'information, objectif national de dépenses d'assurance maladie Disponible sur : ONDAM http://www.senat.fr/rap/r19-040/r19-040_mono.html (publié le 9 octobre 2019).

38- SENAT , Rapport d'information, L'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé Disponible sur : «<http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf> (publié le 13 Juin 2018).

39- HAS, Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants, Disponible sur : file:///C:/Users/haike/Downloads/plan_daction_pour_les_medicaments_innovants_27.01.2020.pdf (publié le 27.10.2020).

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

Nom : BENAMEUR

Prénom : Yassine

Titre de la thèse : Accès au marché des immunothérapies en France, comparaison avec deux autres systèmes de santé européens

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

Résumé : Le cancer est l'un des fardeaux de santé publique les plus importants en France et en Europe. Des innovations successives ont permis d'améliorer le pronostic des patients mais celles-ci ont des conditions d'accès au marché différentes selon les pays. Dernièrement, les immunothérapies ont permis d'améliorer considérablement la survie globale des patients dans de nombreux cancers. Afin d'apprécier les conditions d'accès au marché de ces innovations entre la France, l'Allemagne et l'Italie, nous avons comparé les évaluations médico-techniques permettant l'accès au remboursement, les délais d'accès au marché et les systèmes de régulation dans ces trois pays européens. Cette comparaison permet de mettre en évidence des pistes d'amélioration pour le système de santé français.

Membres du jury :

Présidente : PERROY, Anne-Catherine, Professeur des Universités

Membres extérieurs :

Dr LORIEAU-THIBAUT, Raphaële, Directrice Market Access, MSD

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