

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 29 septembre 2020

Par

M Tarik RIHANI

**Evaluations des Technologies de Santé en Europe et impacts sur la disponibilité
pour les patients**

Membres du jury :

Président : Eric Sergheraert, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Directeur de thèse : Eric Sergheraert, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur(s) : - Malik Ait Yahia, Pharmacien, Directeur associé "Market Access",
Laboratoires Bristol Myers Squibb (BMS)
- Olivier Héloir, Pharmacien, Affaires Publiques



Faculté de Pharmacie
de Lille



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 Mon président et directeur de thèse, Monsieur Sergheraert, Professeur des universités.
Vos précieux conseils m'ont guidé dans la réalisation de ce travail.
Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et mon entière gratitude.

A mes assesseurs,
Monsieur Malik Ait Yahia, Directeur associé des Laboratoires Bristol Myers Squibb.
Monsieur Olivier Héloir, Pharmacien Affaires Publiques.
Vous me faites le plaisir de siéger parmi les membres de ce jury.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma famille.

A mes amis.

ABREVIATIONS

| | |
|-------|---|
| ACB | Analyse coût-Bénéfice |
| ACE | Analyse Coût-Efficacité |
| ACU | Analyse Coût-Utilité |
| AIB | Analyse Impact Budgétaire |
| ALD | Affection Longue Durée |
| AMM | Autorisation de Mise sur le Marché |
| AMO | Assurance Maladie Obligatoire |
| ANSM | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé |
| ASMR | Amélioration du Service Médical Rendu |
| ATU | Autorisation Temporaire d'Utilisation |
| CCP | Comparateur cliniquement pertinent |
| CEESP | Commission Evaluation Economique et Sante Publique |
| CEPS | Comité Economique des Produits de Santé |
| CSP | Code de la Santé Publique |
| CSS | Code de la Sécurité Sociale |
| CT | Commission de la Transparence |
| DGOS | Direction Générale de l'Offre de Soins |
| DGS | Direction Générale de la Santé |
| DSS | Direction de la Sécurité Sociale |
| EMA | Agence Européenne du Médicament |
| GHS | Groupes Homogènes de Séjours |
| HAS | Haute Autorité de santé |
| ICER | Incremental Cost Effectiveness Ratio |
| IGAS | Inspection Générale des Affaires Sociales |
| IQWIG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISP | Intérêt de Santé Publique |
| ITR | Intérêt Thérapeutique Relatif |
| LEEM | Les Entreprises du Médicament |
| LFSS | Loi de Financement de la Sécurité Sociale |
| NHS | National Health Service |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| ONDAM | Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie |

| | |
|-------|---|
| PFHT | Prix Fabricant Hors Taxes |
| QALY | Quality Adjusted Life Year |
| SEM | Service Evaluation des Médicaments |
| SMR | Service Médical Rendu |
| TS | Technologie de santé |
| UNCAM | Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie |
| VTR | Valeur Thérapeutique Relative |

Table des Matières

| | |
|---|-----------|
| <u>Introduction</u> | 15 |
| <u>1. Evaluation des Technologies de Santé</u> | 17 |
| 1.1. Objectifs | 17 |
| 1.2. Approche générale d'une ETS | 17 |
| 1.3. ETS en France, Allemagne et Royaume-Uni | 21 |
| 1.3.1. Cadre réglementaire et Acteurs | 22 |
| 1.3.2. Méthode d'ETS | 26 |
| 1.3.3. Limites des système d'ETS en France, Allemagne et UK | 41 |
| <u>2. Impact des ETS sur l'accès des patients aux TS</u> | 49 |
| 2.1. Etude de degré de disponibilité en France, Allemagne et Royaume-Uni | 49 |
| 2.2. Le délai entre l'obtention de l'AMM et l'accès au TS en Europe | 50 |
| <u>3. Pistes de réflexions et perspectives d'évolution en France</u> | 55 |
| 3.1. Avenir des deux indicateurs SMR et ASMR | 55 |
| 3.2. Envisager un mécanisme de remboursement temporaire/conditionnel | 60 |
| <u>Conclusion</u> | 62 |
| <u>Annexes</u> | 64 |
| <u>Bibliographie</u> | 69 |

Introduction

Une Technologie de santé (TS) est une application d'un savoir-faire scientifique, qui couvre un ensemble de domaine comprenant les médicaments, les dispositifs médicaux, les méthodes de diagnostics et thérapeutiques, les procédures et les systèmes organisationnels de support, les interventions de prévention primaire et de dépistage. Son prix est déterminé par les entreprises qui les commercialisent (Sponsors) sur la base des coûts engendrés lors de la phase de recherche et développement (R&D). Cette phase de développement est longue ± 10 ans pour les médicaments et le succès n'est pas garanti, ce qui d'une part freine de potentiels investisseurs et les poussent à préférer des secteurs moins risqués. D'autre part, le coût de la R&D non aboutie augmente avec en moyenne 1 molécule commercialisée sur 10 000 candidats. Cet argument fait partie des éléments utilisés par les Sponsors lors des négociations de prix avec les organismes payeurs.

Cependant certaines études contestent les estimations des coûts de recherches, précisant que la rentabilité du secteur est élevée et que les dépenses de marketing excèdent les dépenses de R&D¹. Selon un rapport du Sénat américain, les dépenses de recherches & développement pour le sofosbuvir (Solvadi®) dans le traitement de l'hépatite C ont été estimées à 942.4 millions USD selon les chiffres communiqués par Gilead. En retour, Gilead a gagné 26.6 milliards USD dans les 21 mois qui ont suivi la mise sur le marché, ce qui représente plus de 25 fois l'investissement initial en R&D. Le prix du traitement par sofosbuvir Solvadi® et de la combinaison sofosbuvir/ledipasvir Harvoni® ont contribué à eux seuls à une hausse de 12,2 % des dépenses au titre des prescriptions pharmaceutiques en 2014 aux États-Unis, en dépit des restrictions d'accès aux patients imposées par l'ensemble des assurances maladies².

Le prix d'une TS est lié également à sa valeur ajoutée clinique « value based pricing », pourtant on observe qu'à valeur constante les prix augmentent fortement. Les prix initiaux se forment d'abord aux États-Unis, où ils sont librement fixés et les assureurs multiples et où ils ne sont pas sujets à une régulation gouvernementale. Les médicaments arrivent alors avec ces références de prix en Europe, où les industriels sont en situation de monopole face à des systèmes nationaux de prise en charge, financées par la collectivité. Chaque système

¹ Aaron S. and al. The High Cost of Prescription Drugs in the United States. JAMA. 2016;316(8):858-871.

² The price of solvaldi and its impact on the U.S. health system 114th congress 97–329. Dec 2015

de prise en charge en Europe cherche à obtenir les meilleures conditions avec, la plupart du temps, des accords confidentiels qui font qu'aucune comparaison des prix réels n'est possible. A cela s'ajoute l'avantage du premier arrivé sur le marché bénéficiera de la plus grande part de marché, les suivants feront baisser les prix par la mise en concurrence mais avec des parts de marché qui restent souvent minoritaires lorsque leur arrivée est tardive et que leurs valeurs ajoutées cliniques est limitée. Ceci est amplifié par la mise sur le marché très précoce des TS.

Maintenant, si l'on admet de payer plus cher pour un traitement qui apporte des gains de santé, jusqu'où et pour quel niveau de gains ? Cette réponse n'est pas simple et la question de la soutenabilité financière de la prise en charge de ces traitements par la solidarité nationale est posée plus que jamais.

En 2010 au Royaume Uni, 318 000 personnes ont été diagnostiquées d'un cancer, pour un cout global de 9,4 milliards £. Il est prévu une augmentation annuelle de 383000 personnes atteintes de cancer dès 2021, ce qui conduirait à une augmentation des dépenses de santé de l'ordre de 15,3 milliards £. Cette augmentation du nombre de patients et des couts du cancer conduit le Royaume Uni à réfléchir à un nouveau système de soins en cancérologie. L'Europe a une incidence d'un quart des cas de maladie de cancer bien qu'elle ne représente que 1/8 de la population mondiale³.

Afin d'équilibrer ce rapport de force entre les industriels et les autorités de santé en Europe, ces dernières tentent de se munir d'outils d'évaluation médico-économiques pour faire face à cette arrivée massive de TS onéreuses. Les organisations ETS confrontent de plus en plus leurs pratiques, des recommandations sont élaborées, et de nouvelles approches méthodologiques sont explorées. Après avoir rappelé les objectifs et les étapes de l'évaluation des technologies de santé (partie 1), ce seront les particularités de l'évaluation et la régulation des médicaments en France, en Allemagne et au Royaume-Uni (partie 2) que nous analyseront, en mettant en exergue l'impact de ses régulations sur la disponibilité des médicaments innovants pour les patients (partie 3).

³ Coleman MP, Alexe D-M, Albrecht T, et al. Responding to the challenge of cancer in Europe. 2008.

1. Evaluation des Technologies de Santé

L'Evaluation des technologies de santé (ci-après « ETS ») est une des étapes du processus d'accès au marché d'une technologie de santé (ci-après « TS »), nous verrons tout d'abord (Partie 1.1) quel est l'objectif de l'ETS puis nous en détaillerons la démarche générale (partie 1.2).

1.1. Objectifs

L'ETS intervient après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, délivrée par les autorités de santé nationales ou régionales (ex : procédure centralisée EMA). L'ETS est une étape à enjeux majeurs dans le cycle de vie d'une TS car elle en fixe le prix, le taux et le périmètre de remboursement ce qui influe directement sur les budgets de santé des Etats et par conséquent sur leur politique santé.

L'ETS a vu le jour aux Etats-Unis à « l'Office of Technology Assessment » créé par le Congrès américain afin d'apporter des conseils politiques indépendants sur les conséquences sociales d'une TS. Ce n'est qu'au fil du temps que l'ETS est devenue un processus indépendant qui accorde de plus en plus d'importance aux questions d'ordre clinique et économique⁴. L'Organisation Mondiale de la Santé définit l'ETS comme un processus multidisciplinaire qui évalue l'efficacité clinique, l'intérêt économique ainsi que les avantages sociaux et organisationnels apportés par une technologie de santé⁵.

Le terme Technologie de Santé recouvre un ensemble comprenant les médicaments, les dispositifs médicaux, les méthodes de diagnostics, les procédures et les systèmes organisationnels de support, les interventions de prévention primaire et de dépistage.

1.2. Approche générale d'une ETS

L'ETS commence par une phase d'évaluation des données cliniques et économiques probantes (essais cliniques, revue systématique de la littérature, méta-analyses, données en vie réelle, données épidémiologiques, rapport coût-efficacité...) afin d'évaluer la valeur

⁴ Banta D. The development of health technology assessment. Health Policy 2003;63: 121–32.

⁵ World Health Organization, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. Health Technology Assessment and Health Policy-Making in Europe 2008; 1-180

médicale et économiques de la TS⁶. Les résultats cliniques reflétant le gain en survie globale ou un indicateur de qualité de vie (Health Related Quality of Life - HRQoL) sont préférés aux résultats intermédiaires (ex : les événements évités) ou des critères de substitution et des mesures physiologiques (ex : le taux de glucose sanguin).

L'impact des coûts en combinaison avec les contraintes budgétaires « Budget Impact Considérations » sont pris en compte au même titre que les autres preuves cliniques et de coût-efficacité. A l'issue de cette phase un rapport d'évaluation est produit et sera la base de la phase d'appréciation en vue de la fixation d'un prix et un taux de remboursement⁷.



L'évaluation clinique s'appuie sur le concept de « Evidence Based Medicine » qui consiste à utiliser de manière transparente et rigoureuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient. Ces preuves sont l'ensemble des essais cliniques, des données de la recherche fondamentale ainsi que l'état actuel de la pratique médicale.

Les preuves considérées comme étant de haut niveau sont issues d'essais cliniques randomisés, contrôlés en double-aveugle, utilisant des critères d'analyse pertinents comme la survie globale ou le taux de rémission complète avec un modèle statistique approprié. Les essais randomisés sont préférés aux essais non-randomisés ou observationnels ou encore ceux avec des critères de jugement composites tels que le taux de CD4 en VIH ou la tension artérielle en pathologie cardiovasculaire.

Plusieurs outils sont disponibles afin d'évaluer la qualité de vie et l'expérience patients. Ils peuvent être génériques (applicable à toutes les pathologies comme l'EQ-5D) ou spécifiques à une pathologie (FACT-P : évaluation qualité de vie dans le cancer de la prostate).

⁶ Aris A and al, Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. Eur J Health Econ (2018) 19:123–152.

⁷ Buxton, M. Implications of the appraisal function of the NICE. Value Health 4(3), 212–216 (2001)

L'évaluation médico-économique met en évidence les résultats attendus d'une intervention face aux ressources utilisées pour la produire. Cela suppose que les interventions de santé soumises à la décision publique soient comparées, sur la base de leurs résultats et de leurs coûts respectifs. L'objectif étant de hiérarchiser les différentes options envisageables en fonction de leur capacité à engendrer les meilleurs résultats possibles en vue d'une allocation optimale des ressources. On parle alors de recherche d'efficacité⁸.

En ce sens, l'évaluation médico-économique permet d'orienter la décision publique vers les options qui entraînent le plus grand bénéfice collectif dans un contexte de budgets de santé contraints.

Lors d'une évaluation médico-économique, le bénéfice médical mesuré lors des essais cliniques est exprimé en nombre d'année de vie gagnées pondérées par la qualité de vie « Quality-Adjusted Life Year (ci-après QALY) »⁹. Le Qaly est un indicateur qui permet à la fois d'avoir une dimension quantitative temporelle (gain d'espérance de vie), qualitative (amélioration de la qualité de vie) permettant ainsi d'évaluer un bénéfice d'une perspective économique¹⁰.

Le calcul du QALY est réalisé en multipliant la durée de survie par un coefficient représentant la qualité de vie ressentie durant une période concernée. Une année entière en bonne santé correspond à un QALY égale à 1 alors que le décès du patient correspond à un QALY de 0. Plusieurs outils sont disponibles afin d'évaluer la qualité de vie. Ils peuvent être génériques (applicable à toutes les pathologies) ou spécifiques à une pathologie en particulier (FACT-P : évaluation qualité de vie dans le cancer de la prostate).

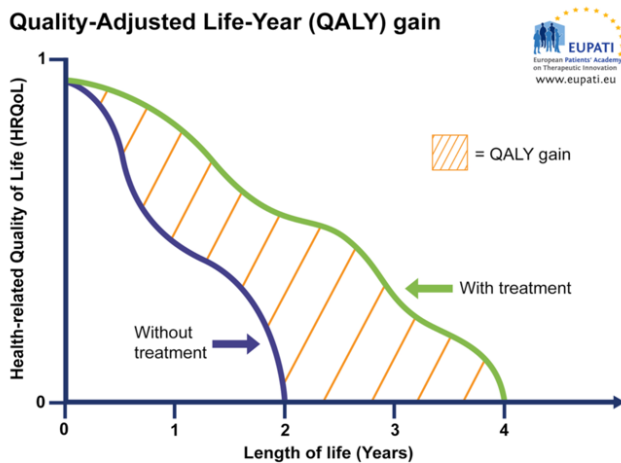
De manière général, le questionnaire EQ-5D est utilisé pour l'évaluation médico-économique. Il couvre 5 dimensions : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne, anxiété/dépression. Pour chacune de ces dimensions, 3 réponses sont possibles permettant de qualifier 243 états de santé.

⁸ Comprendre l'évaluation médico-économique des produits de santé. www.has-sante.fr

⁹ Angelis, A., Lange, A. & Kanavos, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur J Health Econ* 19, 123–152 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>

¹⁰ R. Kirkdale, J. Krell, C. O'Hanlon Brown, M. Tuthill, J. Waxman, The cost of a QALY, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 103, Issue 9, September 2010, Pages 715–720.

Schema 1: Quality-Adjusted Life Year (QALY).



Les études économiques sont classiquement de 3 types¹¹ :

- Approche coût-efficacité,
- Approche coût-bénéfice,
- Approche coût-utilité.

L'approche coût-efficacité (ACE)

L'approche coût-efficacité (ACE) prend en compte un indicateur de résultat qui lie les coûts d'une intervention de santé (exprimés en unités monétaires) à son effet physique exprimé en unité naturelle (nombre de vies, d'années sauvées...). Il peut s'agir d'un indicateur pharmacologique, biologique ou d'évènements cliniques relevant de la morbi-mortalité (e.g. la fréquence de complications précisées ou la durée de la survie par exemple).

Le rapport coût-utilité (ICER) est quant à lui défini comme le rapport entre la différence de coût et la différence de gain de santé de deux alternatives thérapeutiques. Le Royaume-Uni s'appuie de manière importante sur ce rapport pour la prise de décision alors que son rôle reste limité en France et en Allemagne.

L'approche coût-bénéfice (ACB)

L'approche coût-bénéfice (ACB) vise à transcrire les effets d'une intervention de santé en équivalent monétaire, autrement dit de ramener des bénéfices cliniques à des bénéfices pécuniaires. Elle permet d'appréhender dans une seule métrique monétaire l'ensemble des

¹¹ Claude Le Pen, Pierre Lévy. L'évaluation médico-économique, concepts et méthodes

effets d'une intervention de santé. La difficulté de cette analyse réside dans la conversion de bénéfices de santé en unités monétaires.

L'approche coût-utilité (ACU)

L'approche coût-utilité (ACU) est plus sophistiquée que la précédente car elle cherche à mesurer l'effet des interventions sur la qualité de vie des patients, à travers un indicateur composite qui appréhende à la fois la quantité et la qualité de la survie. On peut dire que l'ACU va au-delà de l'ACE du fait qu'elle pondère la survie gagnée grâce à une TS par la qualité de vie associée. Les aspects éthiques et sociaux sont également pris en compte dans la perception de la TS par le patient en termes de gain de productivité ou en termes de réinsertion des patients dans la société et leurs habilités à réaliser des activités de la vie quotidienne représente un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients.

Alternativement, L'ACU permet de tenir compte d'un éventuel différentiel de survie et/ou de qualité de vie entre stratégies alternatives. Le Qaly est l'indicateur de référence. Si le coût par année de vie gagnée est l'expression type d'une ACE, le coût par QALY gagné est l'expression de l'ACU. L'analyse coût-utilité est préférée quand la qualité de vie est un résultat important, ou en cas de besoin d'une unité commune pour évaluer des effets variés notamment en cancérologie pour associer la mortalité et la morbidité.

Bien que le processus d'ETS en Europe parait bien défini, des spécificités nationales subsistent. Par exemple, la décision de prise en charge des TS est centralisée en France et en Allemagne alors qu'elle est à un échelon plus local au Royaume-Uni. Ce sont les particularités nationales comme celle-ci que nous allons étayer dans le chapitre suivant.

1.3. ETS en France, Allemagne et Royaume-Uni

Les autorités de santé en Europe évaluent les mêmes données cliniques (e.g. Etude pivot de phase III, Meta analyses) cependant les ETS restent nationales et doivent prendre en compte le contexte social, épidémiologique et économique local. Dans une première partie, nous présenterons le cadre réglementaire ainsi que les acteurs impliqués dans l'ETS (partie 1.3.1) puis nous traiterons de la méthodologie d'ETS employé en Europe du point de vue de la pratique (Partie 1.3.2) et enfin les limites de chaque système seront présentées en troisième partie (partie 1.3.3).

1.3.1. Cadre réglementaire et Acteurs

Nous étudierons d'abord le cadre réglementaire ainsi que les acteurs du système d'ETS français puis du système allemand pour finir avec le système britannique.

France

En France deux régimes distincts régissent la fixation du prix et du remboursement des TS par la Caisse Nationale des Assurances Maladies (Ci-après CNAM)¹².

Le premier est un régime où les prix sont régulés pour les TS à prescription obligatoire, qui apportent un intérêt thérapeutique évident. Ils sont partiellement ou totalement remboursés. Le second est un régime où les prix sont librement fixés par les Sponsors pour les médicaments qui n'apportent pas un intérêt thérapeutique majeur. Les TS ne sont alors pas remboursés et les prix sont totalement à la charge du patient.

Dès 1967 la France a été l'un des premiers pays à poser les bases de l'ETS en légiférant sur les conditions de remboursement des TS : « ne peuvent être inscrits sur la liste des médicaments remboursés ou pris en charge par les organismes de sécurité sociale que les médicaments qui présentent une efficacité et qui sont présumés apporter une amélioration de la thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement » et crée une commission chargée de la liste des TS remboursables. En Octobre 1980 la commission de transparence est née et la notion d'« Amélioration du Service Médical Rendu (Ci-après ASMR)» est introduite comme critère d'accès au remboursement. Dès lors, « ne peuvent être inscrits (...) que les médicaments qui sont présumés apporter une amélioration du service médical rendu ou une économie dans le coût de la santé ».

Dans les années 2000, un second critère a été introduit « Le Service médical rendu (Ci-après SMR) » devenant le critère principal d'inscription : « Les médicaments sont inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-17 au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication (...) Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste ».

¹² Code de la sécurité sociale - Article R163-2, Article L162-4, Article L. 162-17

Enfin la Loi de financement de la sécurité sociale de Décembre 2012 a complété le dispositif par l'instauration de l'évaluation médico-économique et précise les cas dans lesquels cette évaluation est requise.

Plusieurs institutions sont impliquées dans les différentes phases de l'ETS en vue de la fixation du prix et du taux remboursement. La Haute Autorité de Santé (ci-après HAS) à travers ces deux commissions : la Commission de transparence (ci-après CT) et La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (ci-après CEESP) interviennent respectivement dans les phases d'évaluation Clinique et médico-économique. L'Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie (ci-après UNCAM) et le Comité Economique des Produits de Santé (ci-après CEPS) conduisent la phase d'appréciation et participent à la décision finale avec le Ministère de santé (cf. annexe 1)

En comparaison avec la France, l'Allemagne dispose d'un moins grand nombre d'institutions impliquées dans les différentes phases du processus d'ETS. En revanche, l'Allemagne dispose d'un indicateur similaire à l'ASMR en sa qualité de comparateur par rapport aux TS déjà disponibles sur le marché et sur lequel l'ETS est basée.

Allemagne

À l'image de la plupart des pays européens, l'Allemagne a vu ses dépenses d'assurance maladie obligatoire croître considérablement passant de 21,8 M d'euros en 2000 à 31,8 M d'euros en 2010. Face à cette situation, le comité fédéral conjoint (ci-après G-BA) a restructuré le marché pharmaceutique en mettant en place un cadre réglementaire. De nombreuses réformes ont été engagées ces 10 dernières années afin de permettre un meilleur contrôle des coûts des traitements tout en garantissant l'accès au marché des TS innovantes.

L'Allemagne a mis du temps pour trouver un cadre réglementaire à l'ETS. En effet, Il faudra distinguer deux périodes : avant et après la promulgation en 2011 de la loi AMNOG "*Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz*". Avant cette loi, les prix étaient librement fixés par les sponsors et l'ETS n'a commencé à être conduite qu'à partir de 2004 et surtout sur demande du ministère de la Santé ou du G-BA. Depuis 2011, Elle est rendue obligatoire par cette loi pour toute nouvelle molécule ou nouvelle indication revendiquant un effet thérapeutique majeur, à l'exception des médicaments orphelins.

La mesure la plus importante de cette loi est l'introduction de la notion de « **Early Benefit Assessment (ci-après-EBA)** ». Il s'agit d'une évaluation des bénéfices cliniques et de

l'efficacité additionnelle d'une TS innovante par rapport à un comparateur approprié¹³. L'EBA est évalué par l'institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé (ci-après IQWIG), il s'agit de l'équivalent français de la commission de transparence.

La loi AMNOG permet également aux Association Centrale des Caisses d'Assurance Maladie (ci-après GKV) de négocier les prix PFHT avec les sponsors sur la base d'un dossier incluant une analyse de l'impact budgétaire (ci-après AIB) qui doit refléter tous les investissements et coûts de démarrage nécessaires à la mise en œuvre d'une nouvelle TS.

Une autre mesure notable introduite avant cette loi en 1989, et qui continue à être appliquée aujourd'hui est celle de l'instauration d'un prix de référence par groupe de TS définissant un seuil limite de remboursement.

A l'inverse de l'Allemagne, les dépenses de santé ont toujours été plus faibles aux Royaume-Uni que dans les autres pays de l'OCDE. Néanmoins, durant les années 1990, le Royaume-Uni se distinguait par des résultats négatifs en matière de survie globale au cancer et un manque de réactivité illustré notamment par des délais d'attente très longs pour bénéficier de certaines prestations médicales. Ces carences ont fini par occuper une place centrale dans les préoccupations des pouvoirs publics.

Royaume-Uni

Le Royaume-Uni est constitué de l'Angleterre, l'Ecosse, le pays de Galles et l'Irlande du Nord et de quatorze territoires d'Outre-Mer. Le « National Health System » (ci-après NHS) est présent dans tous les pays du Royaume-Uni, bien qu'ils aient tous leur propre système de santé.

Dans les années 2000 le Premier ministre Tony Blair s'est engagé à faire progresser les dépenses de santé pour les porter, en cinq ans, au niveau de la moyenne européenne, soit 8 % du PIB¹⁴.

En 2001, il y a eu la création de 28 « Strategic Health Authorities (ci-après SHA) » et 154 « Primary Care Trust (ci-après PCT) » qui sont en charge de la planification de soins au niveau local.

¹³ Friedhelm Leverkus and al. Implementation of AMNOG: An industry perspective, *Biometrical Journal* 58 (2016) 1, 76–88

¹⁴ Ferriman, A. (2000), « Blair Will Have Difficulty in Matching European Spending », *British Medical Journal*, 320 (7230).

Le « Health and Social Care Act », entré en vigueur en 2013, a créé de nouveaux acteurs notamment le NHS England et les Clinical Commissioning Group (Ci-après CCG) qui remplacent les PCTs et SHA. Cette réforme vise à une décentralisation du système de santé et une suppression de la gestion directe des organismes du NHS par le « Department of Health », au profit d'un échelon plus local. Cette réforme a changé profondément l'organisation institutionnelle du système de santé au Royaume-Uni afin de répondre aux critiques portant sur l'immobilisme et l'organisation très hiérarchisée du système Anglais.

Les CCGs sont coordonnés par les médecins généralistes sur une zone géographique définie et leur rôle est d'allouer des budgets accordés par le NHS England aux hôpitaux publics et privés ainsi que la gestion au niveau local de l'ensemble des services NHS. Les CCGs sont contrôlés par le Monitor qui s'assurent que l'argent des contribuables alloués par le NHS England est bien dépensé en régulant les paiements aux fournisseurs pour tous les services du NHS.

Une prime « Quality Premiums » d'un montant maximum de 5£ par personne, est mis en place par le NHS England afin de récompenser les CCGs qui ont obtenu les meilleurs résultats. Les critères retenus sont notamment la réduction de la mortalité prématurée, l'amélioration de l'accès aux psychothérapies, la réduction du nombre d'admissions évitables à l'hôpital, l'amélioration du reporting des accidents médicamenteux et la réponse aux enjeux soulevés par le Friends and Family Test (enquête sur l'amélioration des services du NHS destinée aux populations locales).

Le « Health and Social Care Act » a ouvert le marché des soins de santé aux organismes privés, en soumettant à la concurrence les fournisseurs privés répondant aux normes de bonnes pratiques et les prestataires publics (NHS Trusts ou Foundation Trusts). L'objectif affiché par le Gouvernement est d'élargir le choix pour le patient et favoriser les pratiques innovantes au moindre coût.

Le « Health and Social Care Act » modifie également le mode de financement à l'hôpital en reliant les tarifs des prestations hospitalières aux meilleures pratiques « best practice tariff ». Avant la réforme, les tarifs des actes hospitaliers étaient fixés sur une base moyenne nationale constatée sur de nombreux actes. Désormais, le tarif prend en compte l'importance des volumes et les consensus cliniques sur les meilleures pratiques. La British Association of Day Surgery (BADs) a publié un répertoire des procédures adaptées en chirurgie ambulatoire (3^{ème} édition) ainsi que des objectifs en termes de taux de procédures en ambulatoire. Les interventions sélectionnées pour la mise en œuvre des Best Practice Tariffs

prennent en compte le volume d'intervention important (au moins 5.000) dont le taux d'interventions en ambulatoire varie significativement entre fournisseurs de soins.

Dans le chapitre suivant nous allons voir la méthode utilisée par les régulateurs dans leurs décisions de prise en charge des TS. Elle est fondée soit sur une base économique comme au Royaume-Uni via l'Analyse cout-efficacité et le rapport ICER, soit sur une base médicale axée sur la qualité de vie comme en France ou en Allemagne à travers le cout-utilité.

1.3.2. Méthode d'ETS

Nous présenterons d'abord la méthodologie d'ETS française puis celle du système allemand pour finir avec le système britannique.

France

Le sponsor doit déposer auprès de la HAS un dossier de demande d'inscription sur une des deux listes des TS remboursables par la sécurité sociale :

- La liste des TS remboursables aux assurés sociaux en pharmacies de ville, et/ou
- La liste des TS agréées à l'usage des collectivités à l'hôpital.

La Commission de Transparence examine les données cliniques et évalue le SMR et l'intérêt de la TS d'être pris en charge par la collectivité en fonction des critères suivants:

- La gravité de l'affection
- L'efficacité (quantité d'effet)
- Les effets indésirables de la TS
- Sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles
- Son intérêt pour la santé publique

4 niveaux de SMR sont définis (tableau 1) :

- Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables
 - Important : remboursement à 65%
 - Modéré : remboursement à 30%
 - Faible : remboursement à 15%
- Avis défavorable à l'inscription sur la liste des TS remboursables
 - Insuffisant

La CT évalue également l'ASMR et le progrès apporté par rapport aux traitements disponibles et à quelle hauteur. Cependant à l'inverse du SMR aucune définition réglementaire des critères n'est établie.

L'ASMR est défini en 5 niveaux en fonction du progrès apporté (tableau 1) :

I : Majeur

II : Important

III : Modéré

IV : Mineur

V : Absence de progrès

Tableau 1 : Caractéristique du SMR et du ASMR

| | SMR | ASMR |
|--------------------|---|--|
| Intérêt | La TS a-t-elle suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la collectivité ? | « Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ? » |
| Évalué par | Commission de la Transparence (CT) | |
| Analysé par | UNCAM | CEPS |
| En vue de | Fixer le taux de remboursement | Fixer le prix |
| Critères | <ul style="list-style-type: none"> • La gravité de l'affection • L'efficacité (quantité d'effet) • Les effets indésirables du médicament • Sa place dans la stratégie thérapeutique au regard des autres thérapeutiques disponibles • Son intérêt pour la santé publique | Aucune définition réglementaire des critères. Évaluation du progrès apporté (l'efficacité ou la tolérance) par rapport aux TS existantes. |
| Niveaux | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables</u> <ul style="list-style-type: none"> • Important : remboursement à 65% • Modéré : remboursement à 30% • Faible : remboursement à 15% • <u>Avis défavorable à l'inscription sur la liste des TS remboursables</u> <ul style="list-style-type: none"> • Insuffisant | <p>I : Majeur II : Important III : Modéré IV : Mineur V : Absence de progrès</p> |

La CT transmet ensuite son évaluation sur le SMR et l'ASMR à l'UNCAM et au CEPS pour la seconde phase de l'ETS « la phase d'appréciation ». L'UNCAM se base sur le SMR pour fixer le taux de remboursement et le CEPS se base sur l'ASMR pour fixer le prix.

Pour les TS se revendiquant comme innovantes (ASMR de I à III) et qui sont susceptibles d'avoir un impact budgétaire significatif sur les dépenses d'Assurance Maladie, un dossier d'évaluation médico-économique doit être déposé à la CEESP afin de faire l'objet d'un avis

d'efficience. L'impact significatif est défini selon un chiffre d'affaires prévisionnel en 2ème année de commercialisation supérieur ou égal à 20 millions d'euros par an¹⁵.

Le ministre de la santé, à la lumière de cette évaluation prend la décision d'inscrire la TS sur la liste des TS remboursables en ville ou la liste des TS agréées à l'usage des collectivités à l'hôpital. Cette décision est publiée au journal officiel¹⁶.

Les produits réservés à l'usage hospitalier, inscrits sur la liste des TS agréés aux collectivités sont pris en charge dans le budget de l'hôpital et leur prix est fixé par un appel d'offre. En revanche, une catégorie spécifique de produits onéreux et ne pouvant pas être pris en charge dans le cadre de la tarification à l'activité « T2A » et étant inscrit sur la « Liste en sus » reste remboursée par la sécurité sociale et leurs prix sont donc fixé par le CEPS¹⁷. Ceci est également le cas des médicaments de rétrocession en Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) dont le prix est également fixé par le CEPS¹⁸.

Quant aux produits génériques, ils sont remboursés par la Sécurité Sociale si le produit de référence est remboursé. L'avis de la Commission de la transparence n'est alors pas requise, sauf pour l'usage hospitalier des produits génériques ou lorsque le produit de référence n'est pas remboursé. Lorsque la pénétrance du générique est faible pour un principe actif, les CEPS pourrait décider de rembourser les produits contenant ce principe actif sur la base d'un TFR (Tarif forfaitaire de Responsabilité ou à prix fixe de remboursement)¹⁹.

Un régime spécial est prévu pour les pathologies chroniques « Affection de longue durée (ci-après ALD) » pour lesquelles le patient est remboursé à 100% si sa maladie est classée comme ayant besoin d'un traitement long et/ou la TS reconnue comme irremplaçable et particulièrement coûteuse²⁰ (ex : cancérologie, hormone de croissance, médicaments orphelins...).

¹⁵ Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS, Novembre 2016

¹⁶ www.has-sante.fr

¹⁷ Code de la sécurité sociale. Article L.162-22-7 et articles R.162-45-6 à -45-11, article R. 163-4.

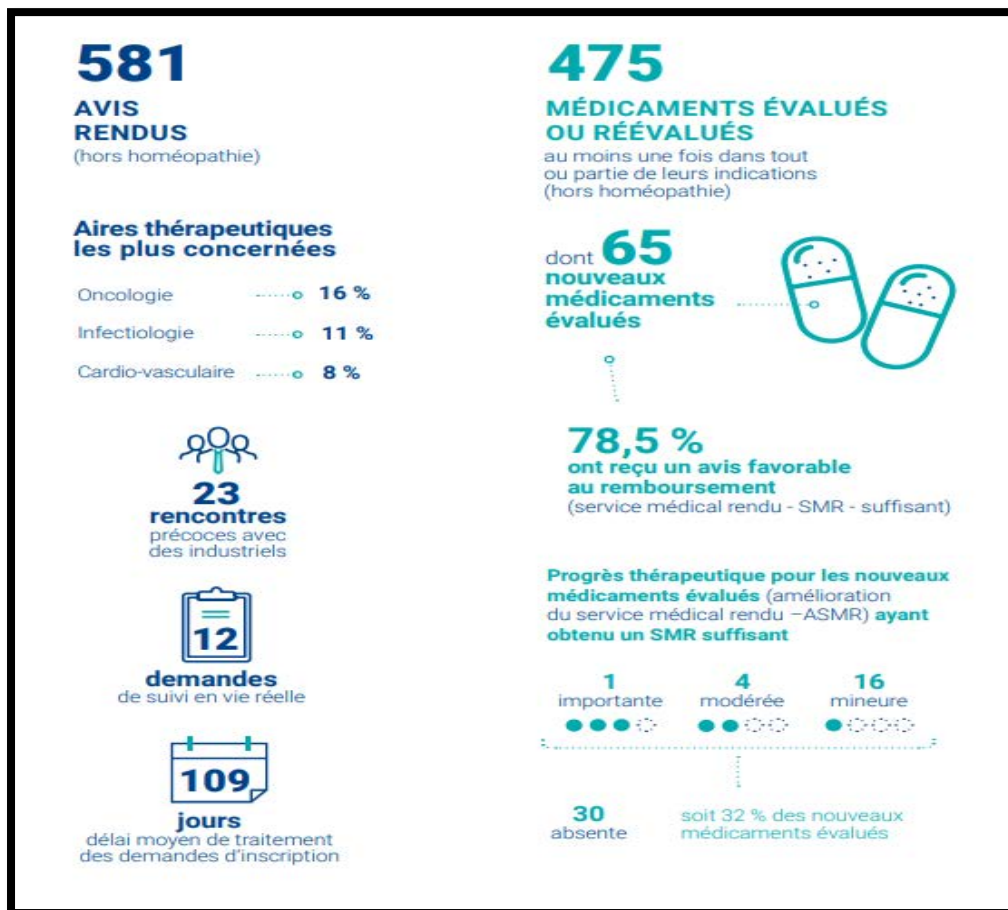
¹⁸ Or Z. Implementation of DRG Payment in France : issues and recent developments. 2014 ;117(2):146-150.

¹⁹ Arrêté du 29 juillet 2003 instituant des tarifs forfaitaires de responsabilité pour des groupes génériques et en fixant le montant

²⁰ Code de la sécurité sociale. Article R322-2.

En 2019, la CT a évalué ou réévalué 475 médicaments et produits dans 581 avis. Parmi eux, 157 ont été instruits en procédure complète, correspondant aux nouveaux médicaments, nouvelles indications et/ou réévaluations choisies. Concernant les demandes d'inscription, 65 sur 250 ont été traitées en procédure complète (nouveaux médicaments) ainsi que 53 des 68 demandes d'inscription d'une nouvelle indication²¹.

Tableau 2 : Bilan 2019 de la Commission de Transparence.



Comme la France, l'Allemagne base son évaluation sur une analyse rigoureuse du progrès cliniques apportées par la TS.

²¹ La commission de transparence (CT) Rapport d'activité 2019.

Allemagne

L'ETS commence par le dépôt d'un dossier scientifique par le sponsor auprès du comité fédéral conjoint (GBA). Le dossier doit contenir *a minima* :

- Les preuves du bénéfice clinique par rapport à un traitement alternatif possible pour évaluer l'Early Benefit Assessment (ci-après EBA),
- Le nombre de patients ou de groupes de patients pour lesquels un bénéfice additionnel existe,
- Le coût du traitement pour l'assurance maladie GKV²².

L'EBA implique le choix d'un comparateur de référence et son approbation par le GBA qui a mis en place la possibilité d'un dialogue précoce sur le bon choix du comparateur. Ceux ayant une valeur ajoutée confirmée et orientée vers la qualité de vie des patients sont privilégiés.

Le schéma 2 ci-dessous montre comment l'IQWiG évalue L'EBA en prenant en compte le niveau de preuve apporté par les études de phase II et III²³ :

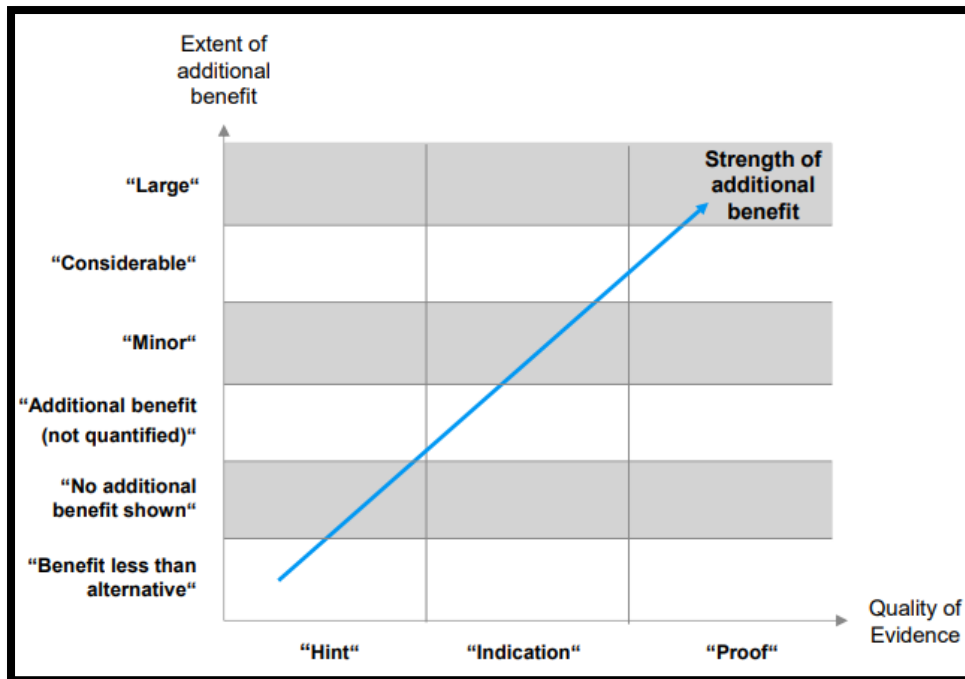
- « Preuve » : niveau le plus élevé,
- « Indication » : niveau modéré,
- « Piste » : niveau le plus faible.

Les résultats cliniques portant sur la survie globale, la réduction de la durée de la maladie ou l'amélioration de la qualité de vie mesurée par un questionnaire appelé HRQoL (impact sur la morbidité ou sur les effets indésirables), sont préférés aux critères de substitution et composites (ex: taux de CD4, mesure de la glycémie ou de la tension artérielle). L'IQWiG évalue le dossier fourni par le sponsor pendant trois mois et transmet son avis au comité fédéral GBA.

²² IQWiG.: General methods version 5.

²³ Ecker & Ecker, (2015). Reimbursement of innovative pharmaceuticals and medical devices in Germany, Hamburg

Schéma 2 : Evaluation de l'EBA



Ensuite, le GBA se base sur l'évaluation de l'IQWIG pour conduire la phase d'appréciation de la TS et publie sa décision finale au plus tard 6 mois après l'obtention de l'AMM (Annexe 2). L'EBA est ainsi classée selon cinq catégories (tableau 3) :

Tableau 3 : Arbre décisionnel du GBA

| EBA | Catégories | Décision du GBA |
|-----|-----------------------|---|
| 1 | Majeur | Avec bénéfice additionnel, Existence d'une valeur clinique ajoutée |
| 2 | Considérable | |
| 3 | Mineur | |
| 4 | Non quantifiable | |
| 5 | Aucun avantage ajouté | Sans bénéfice additionnel, Existence d'une valeur clinique ajoutée |

Le GBA peut rendre deux types de décision en fonction du résultat de l'EBA :

-Si la TS n'apporte pas de bénéfice additionnel (a)

-Si la TS apporte un bénéfice additionnel (b)

a. Si la TS n'apporte pas de bénéfice additionnel

Si la TS n'apporte pas d'efficacité additionnelle mais est non-inférieure aux traitements équivalents sur le marché, la procédure du « prix de référence » s'applique²⁴.

Le groupe de prix de référence comprend les produits de ville avec un impact budgétaire inférieur à 1 M€ et les produits sans bénéfices additionnels à l'issue de l'EBA. Le GBA définit trois groupes de prix de référence selon trois niveaux de ressemblance²⁵ :

Groupe 1 : les TS ont la même substance active et la voie d'administration et/ou la biodisponibilité sont comparables.

Groupe 2 : les TS ont des substances actives similaires sur le plan pharmacologique et thérapeutique

Groupe 3 : les TS ont des effets thérapeutiques comparables

Le GKV peut alors fixer le montant remboursé en fonction d'un groupe de prix de référence les résultats sont publiés en ligne. Si le prix de vente est supérieur à ce prix de référence, la différence est à la charge du patient. Néanmoins le pharmacien a l'obligation de substituer par des produits équivalents moins coûteux, sauf indication contraire du médecin prescripteur conformément à la règle *aut-idem* mise en place en 2002²⁶.

La part payée par le patient est réglementée depuis janvier 2004, sous la forme d'une quote-part de 10% du prix public du médicament prescrit, avec un minimum de 5 euros et un maximum de 10 euros. Pour les soins hospitaliers la participation est de 10 euros par jour. Les limites du co-paiement sont de 2% du revenu brut du patient nécessaire pour gagner sa vie et de 1% pour les patients souffrant de maladies chroniques. Le co-paiement prévoit toutefois des exemptions :

- les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans ;
- les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans et les adolescents présentant des troubles du développement ;

²⁴ Henschke C, et al. Structural changes in the German pharmaceutical market: Price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. Health Policy (2013).

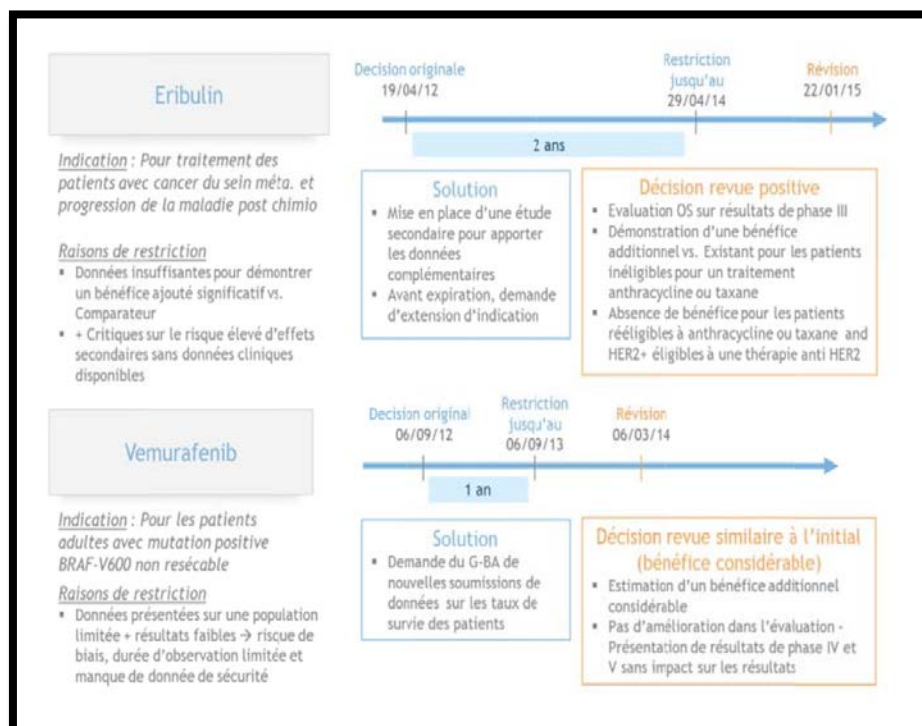
²⁵ Article 35 SGB V Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel

²⁶ Article 129 Abs. 1 SGB V zur Abgabe von preisgünstigen Arzneimitteln

- les médicaments tels que définis par le GVK, qui décide quels médicaments sont exonérés du co-paiement et publie toutes les 2 semaines des listes actualisées des produits²⁷.

Lorsque les données cliniques sont insuffisantes ou incomplètes, ou lorsque des doutes subsistent sur la population cible ou la sécurité, le GBA a la possibilité, pour une durée allant de 1 à 5 ans le GBA d'accorder une prise en charge temporaire des TS en attendant des données supplémentaires pour lever l'incertitude sur la TS. Plus le nombre de données à préciser est important, plus la durée de la période de restriction est longue. 88% des restrictions concernent les médicaments présentant un faible niveau de bénéfice additionnel. Exemple des médicaments Eribulin et Vemurafenib en Oncologie pour lesquelles les données sont insuffisantes pour démontrer un EBA²⁸ pour lesquels le GBA a autorisé une prise en charge partiel de en attendant des données complémentaires sur le bénéfice additionnel versus comparateur pour Eribulin et des données sur le taux de survie sur une population plus large sur une plus longue durée (schéma 3).

Schéma 3 : Resultats d'évaluation d'Eribulin et Vemurafenib par le GBA



²⁷ Article 61 and 62 of sozialgesetzbuch SGB V-Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 22.3.2019 | 350.

²⁸ Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, INCa, 2018.

b. Si la TS apporte un bénéfice additionnel

A l'inverse, si le médicament démontre une valeur ajoutée clinique, son niveau de remboursement fait l'objet de négociations entre le GVK, le GBA et le sponsor.

La sévérité de la maladie, le degré d'innovation et les résultats cliniques orientés vers la qualité et le confort de vie des patients sont considérés comme un avantage lors des négociations de prix²⁹.

L'Allemagne privilégie alors la négociation d'un montant maximal de remboursement et non du prix comme en France, tout en prenant en compte les prix dans l'union européenne. Durant la première année, le sponsor peut commercialiser et fixer librement le prix de la TS car c'est le délai d'évaluation par le GBA. Cependant depuis avril 2016, cette période est réduite à trois mois et un rabais obligatoire de 16% est prévu dès la première année³⁰.

En cas de désaccord à l'issue de ce délai de 12 mois, une Commission d'arbitrage est mandatée. Celle-ci dispose de trois mois pour fixer le taux de remboursement qui s'appliquera dès le treizième mois.

Lorsque le sponsor n'est pas satisfait par la décision de la commission d'arbitrage, il peut faire appel de la décision en demandant auprès du GBA une étude médico-économique réalisée par l'IQWiG. Les évaluations économiques sont réalisées dans des domaines thérapeutiques et non entre les indications. Ainsi, une approche basée sur une évaluation coût-utilité est préférée³¹.

L'IQWiG considère que l'EBA est déjà prouvé pour une TS orpheline destiné à traiter une affection potentiellement mortelle ou invalidante chronique rare (n'affectant pas plus de cinq personnes sur 10000 dans l'Union européenne). Dans ces cas, l'évaluation par IQWiG se limite à la vérification du nombre de patients ciblés et du coût du traitement. Si les coûts

²⁹ Von der Schulenburg, J.M.G., Vauth, C., Mittendorf, T., Greiner, W.: Methods for determining cost-benefit ratios for pharmaceuticals in Germany. Eur. J. Health Econ. 8(Suppl 1), S5–S31 (2007)

³⁰ AMNOG-Verhandlungen. Article 130b SGB V.

³¹ Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C.D., Nuijten, M., Orlewska, E., Watkins, J., Trueman, P.: Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices–budget impact analysis. Value Health 10(5), 336–347 (2007)

s'avèrent supérieurs à 50 millions d'euros/an, la TS doit suivre le même processus habituel de remboursement.

Par exemple, en 2013, les coûts pour le médicament ruxolitinib étaient supérieurs au seuil de 50 M€/an. Le GBA a donc demandé à l'industriel de soumettre un dossier scientifique contenant les preuves de la valeur ajoutée du traitement par rapport à un comparateur approprié. Le dossier a ensuite été envoyé à l'IQWiG qui a déterminé que le médicament diminue significativement les symptômes et offre une amélioration de la survie globale³².

En Allemagne, aucune disposition n'impose une baisse de prix des génériques comme en France. Les pharmaciens achètent les médicaments génériques directement auprès des fabricants et sont remboursés par les assureurs publics et privés sur la base des prix de vente des fabricants. Le GVK négocie les médicaments génériques sous forme d'appels d'offres à l'échelle européenne et impose des objectifs de prescriptions de médicaments génériques aux médecins généralistes³³.

En milieu hospitalier, lorsque le produit d'un fabricant n'est pas encore remboursé dans un groupe homogène de diagnostic (Ci-après DRG), les hôpitaux peuvent soumettre un protocole spécifique aux médicaments onéreux afin de ne pas répercuter leurs coûts élevés sur le budget des hôpitaux conduisant à des pertes budgétaires importantes pour les établissements.

En 2006, le système du NUB, protocole de remboursement additionnel au DRG pour les médicaments et dispositifs médicaux qualifiés d'innovants mais non intégrés dans un DRG, permettant ainsi le financement de l'innovation au sein des hôpitaux. Le NUB est payé en complément du budget hospitalier et représente donc une source de financement additionnel pour les hôpitaux. La demande de création de NUB est réalisée par l'hôpital auprès de l'INEK (institut national en charge de la tarification hospitalière), en charge de l'étude de la demande en vue de leur prise en charge par les assurances. Une fois la demande acceptée, les négociations sont menées entre l'hôpital et l'association régionale de « krankenkassen » (caisses primaires d'assurance maladie regroupées en associations régionales pour mener

³² Dintsios, C.M., Worm, F., Ruof, J. et al. Different interpretation of additional evidence for HTA by the commissioned HTA body and the commissioning decision maker in Germany: whenever IQWiG and Federal Joint Committee disagree. *Health Econ Rev* 9, 35 (2019).

³³ Coût des génériques en Europe et mécanisme de régulation des prix en Allemagne, en Angleterre et aux Pays-Bas, Sophie Delcroix Lopes, Saskia van der Erf, Points de repère n°39, CNAMTS, novembre 2012.

les négociations) afin de définir la valeur du NUB. La décision et les négociations se font sur une base annuelle, et la demande de renouvellement peut s'effectuer sur trois ans³⁴.

Contrairement à l'Allemagne et la France, l'Évaluation des TS au Royaume-Uni est centrée sur l'analyse Medico-économique.

Royaume-Uni

L'évaluation de nouveaux produits n'est pas systématique. En effet le NICE établit un ordre de priorité pour les évaluations des technologies de santé selon plusieurs critères³⁵:

- L'impact budgétaire sur le NHS,
- Le nombre de patients concernés et la morbidité/mortalité de la pathologie,
- L'impact sur la politique de santé (priorité gouvernementale),
- Et l'impact de la recommandation sur l'organisation des soins.

La phase d'évaluation par le NICE commence par l'analyse Medico-économique sur la base du dossier fourni par le sponsor selon deux approches distinctes en fonction de la TS évaluée³⁶ (cf Annexe 3):

- Single Technology Appraisal (STA)
- Multiple Technology Appraisal (MTA)

i. Single Technology Appraisal (STA)

Cette approche concerne une TS dans une seule indication, et les recommandations sont publiées 6 mois au plus tard. Du 1er mars 2000 au 31 mai 2018, le NICE a effectué 337 Single Technologie Appraisals.

³⁴ Article 6 (2) KHEntgG

³⁵ Golan, O., Hansen, P., Kaplan, G., Tal, O.: Health technology prioritization: which criteria for prioritizing new technologies and what are their relative weights? *Health Policy* 102(2), 126–135 (2011)

³⁶ Kaltenthaler, E., Boland, A., Carroll, C., Dickson, R., Fitzgerald, P., Papaioannou, D.: Evidence review group approaches to the critical appraisal of manufacturer submissions for the NICE STA process: a mapping study and thematic analysis. *Health Technol. Assess.* (Winchester, England) 15(22), 1 (2011).

ii. 2. Multiple Technology Appraisal (MTA)

Il s'agit d'une méthode plus rigoureuse qui porte sur plusieurs produits ou sur plusieurs indications (aire thérapeutique) avec une revue systématique de la littérature clinique et constitution d'un modèle économique, fournie par un centre indépendant. Le NICE publie ces recommandations 12 mois au plus tard. Du 1er mars 2000 au 31 mai 2018, le NICE a effectué 183 Multiple Technology Appraisals.

Ensuite le dossier est transmis au groupe « Evidence Review Group (Ci-après ERG) » du NICE pour être complété par des données cliniques et économiques provenant des consultants externes tels que groupes de recherche, organisations de patients et des différents commentateurs internes des agences du NHS.

L'ERG évalue des questions relatives à la population cible, les comparateurs (recommandé par le NHS), le rapport coût-efficacité (ICER), les critères d'évaluation cliniques qui doivent refléter la survie et la qualité de vie mesurée par l'indicateur Health Related Quality of Life (ci-après HRQoL). La sévérité de la maladie est prise en compte principalement à travers le statut spécial « life-extending medicines » pour les patients avec une espérance de vie courte et qui concerne les traitements prolongeant la vie (end-of-life EOL).

Les conclusions de cette phase sont reportées sur un rapport d'évaluation qui est transmis à l'« Appraisal Committee », qui émet des recommandations de prise en charge classées en 3 catégories :

- 1) **Avis favorable** au remboursement inconditionnel ou avec des restrictions mineures : le NHS est obligé de fournir et de financer le traitement. La TS est automatiquement incluse dans la liste des TS hospitaliers (les Clinical Commissioning Group (Ci-après CCG) peuvent toutefois hiérarchiser localement les médicaments selon le rapport coût- efficacité)
- 2) **Non recommandée** : le traitement peut être fourni aux CCGs (sans caractère prioritaire) mais financé par leurs fonds propres
- 3) **Refusée temporairement** : une seconde évaluation possible.

Comme le GBA en Allemagne, le « Department of health » ne fixe pas le taux de remboursement et le prix de vente est librement fixé par les sponsors puis est déclaré au NICE. Néanmoins, le contrôle se fait indirectement via le « **Pharmaceutical Price Regulation Scheme** »³⁷ (ci-après « PPRS »).

Le PPRS est un accord volontaire conclu sur 5 ans entre le « Department of health » et l'Association de l'industrie pharmaceutique britannique « British Pharmaceutical Industry » (ci-après « BPI »).

L'accord court du 1^{er} Janvier 2019 au 31 décembre 2023. Il détermine les prix qui peuvent être facturés au NHS. Il s'agit d'un régime qui contrôle indirectement les prix des TS **en réglementant les bénéfiques**. Le PPRS fournit un cadre pour limiter le bénéfice de chaque entreprise sur la base d'un objectif de retour sur capitaux (Return on Capital (ROC)) et retour sur investissement (Return on Sales (ROS)) après prise en compte d'une série de provisions pour frais de recherche et développement, d'information et de marketing. Le ROC alloué basé sur la valeur historique du capital moyen employé est de 21%, tandis que le ROS admissible est de 6% des ventes par an³⁸.

Le PPRS fixe également une limite des dépenses au-delà de laquelle les sponsors remboursent la différence. Les bénéfiques allant jusqu'à 150% de la cible peuvent être conservés. Aussi les TS dont les bénéfiques sont inférieurs à 50% de la cible ROC ou ROS bénéficieront d'une augmentation de prix. Lorsqu'une augmentation de prix est convenue, elle ne doit pas être supérieure à 65% de la cible ROC ou ROS. Les entreprises dont les ventes totales de médicaments NHS au Royaume-Uni dépassent 50 millions de livres sterling par an doivent fournir des informations financières trimestrielles et un rapport financier annuel (AFR).

Le PPRS représentait 90% des médicaments mis sur le marché au Royaume-Uni. Lorsqu'un sponsor ne souhaite pas être membre du système PPRS, une réduction de 15% est effectuée par rapport au prix de la liste du NHS. Cela permet de s'assurer une bonne pénétrance du marché des TS sous le schéma PPRS. Des dispositions sont prévues toutefois en cas de litige pour faire appel.

³⁷ NICE.: Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2018-pdf> (April 2018)

³⁸ The 2019 Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access.

Dans le cadre du PPRS, il existe un seuil explicite³⁹ de coût-efficacité ICER qui détermine le remboursement des TS : « value for money ». Ce seuil est fixé entre deux à trois fois le produit intérieur brut (PIB) par habitant et est compris entre 20 000 et 30 000 £⁴⁰. Pour les anticancéreux prometteurs dont le seuil ICER est difficile à établir ou ayant des données insuffisantes, le « Cancer Drugs Fund (ci-après CDF) » a été créé en juillet 2010 afin de permettre un accès au marché en attendant que des preuves soient récoltées pour lever les incertitudes cliniques.

Dans le cadre de la procédure d'évaluation du CDF, tous les nouveaux médicaments anticancéreux et les nouvelles indications importantes pour les médicaments anticancéreux sont automatiquement transmis au NICE pour une première évaluation.

Le NICE publiera des recommandations provisoires de prise en charge basées sur une évaluation « express » avant l'obtention de l'AMM par l'EMA (ou par le MHRA après le Brexit) et s'engage à publier ses recommandations au plus tard 90 jours après l'AMM.

A l'issue des 90 jours, les résultats de l'évaluation sont classés en trois catégories :

- **Recommandation pour une utilisation standard et financement par le CCG**, pour les TS ayant une efficacité clinique et économique (seuil ICER).
- **Non recommandation pour utilisation standard**, pour les TS ne démontrant pas d'efficacité clinique et/ou économique, aucun remboursement ne sera accordé.
- **Recommandation pour une prise en charge par le CDF**, les TS seront mis à disposition des patients NHS et payés par le CDF pour une période transitoire allant jusqu'à deux ans. Tandis que le fabricant rassemble plus de preuves relatives à l'efficacité clinique et économique. Après cette période, le NICE procède à un examen en utilisant un processus raccourci le but étant de décider si le médicament peut être recommandé pour une utilisation de routine.

Si les données sont insuffisantes et la probabilité que la recommandation du NICE soit négative est élevée, les laboratoires membres du PPRS peuvent soumettre des accords-

³⁹ Guide to the methods of technology appraisal. London : Nice, 2004

⁴⁰ Jena, A.B., Philipson, T.J.: Endogenous cost-effectiveness analysis and health care technology adoption. J. Health Econ. 32(1), 172–180 (2013).

cadres d'accès au marché « Managed Entry Agreement (ci-après MEA) ». Ces MEAs sont soit basés sur le financement (Discounts, rabais, accord prix/volume), soit basés sur les résultats (accord sur résultats cliniques, l'observance du traitement...). Depuis Janvier 2018 les PAS sont approuvés par le NHS England et une revue régulière des données collectées est prévue afin de garantir que les efforts sont réalisés pour répondre aux attentes du NICE.

C'est le cas d'abiraterone (Zytiga®) indiqué dans le traitement du cancer de la prostate, Janssen-Cilag a accepté de réduire le prix à 2 300£ pour 120 tablettes. Cependant, au moment de la publication du guide de NICE, le prix d'abiraterone était de 2 930£ pour 120 tablettes. L'accord était que le NHS paie le prix du traitement pendant 10 mois, puis le sponsor réduit le prix des tablettes prescrites.

C'est aussi le cas de Revlimid® (Celgene), indiqué pour le traitement du myélome : le fabricant paie pour les patients qui ne répondent pas après 26 cycles de traitements.

Si la fixation des prix des médicaments « classiques » au Royaume-Uni répond aux règles que nous venons d'évoquer, le remboursement des médicaments génériques est soumis, quant à lui, à un régime différent gouverné par le « **Drug Tariff** ».

Le « Drug Tariff » est le système qui régit le remboursement des génériques au Royaume Uni. Le tarif détaille le prix payé par le NHS aux pharmaciens et aux médecins dispensateurs. Le remboursement de médicaments génériques, et en particulier ceux qui sont prescrits dans les volumes les plus élevés, figurent dans la catégorie M du « Drug Tariff ». Les prix des génériques de la catégorie M sont librement fixés par le sponsor mais s'engage en contre partie à actualiser trimestriellement les prix à partir de la moyenne des prix fabricants PFHT pondérée par le volume des ventes. Les prix de la catégorie M sont fixés par à un niveau légèrement plus élevé que le prix PFHT afin de garantir une marge aux pharmaciens. Cette marge est estimée de manière annuelle par une enquête basée sur les recettes d'un échantillon de 120 pharmacies (sur 4400 au total).

Le plafond annuel de la marge des pharmaciens est de 625 M euros. La marge est répartie ensuite sur tous les produits de la catégorie M. si les marges sont élevées, cela donne lieu à un ajustement l'année suivante dans le « Drug Tariff ». Le schéma M est ainsi utilisé comme outil de garantie et de contrôle de la marge des pharmaciens.

En résumé, les facteurs économiques ne sont pas considérés comme des facteurs influençant la prise de décision, ni en France ni en Allemagne alors qu'ils semblent déterminants au Royaume-Uni. Par conséquent, au Royaume-Uni certaines TS apporte une

valeur thérapeutique mais leurs seuil ICER ne permet pas leurs prises en charge ce qui constitue une perte de chance pour les patients. A l'inverse en France et en Allemagne la faible prise en compte des facteurs économiques constitue une lourde charge sur les dépenses publiques. Ainsi chaque système présente des avantages mais aussi des limites que nous étudierons dans la partie 1.3.3.

1.3.3. Limites des système d'ETS en France, Allemagne et UK

En France, Marisol Touraine, la Ministre chargée de la santé et des affaires sociales en France, de 2012 à 2017, a souhaité qu'une réflexion soit conduite sur le système actuel d'évaluation des TS afin d'améliorer les pratiques actuelles. Un groupe de travail a été créé en mars 2015 sous la présidence de Dominique Polton.

Le rapport Polton a rassemblé l'ensemble des acteurs HAS, UNCAM et le CEPS, et CEEPS. Ce rapport dresse un état des lieux des difficultés actuelles rencontrées lors de l'évaluation des produits de santé et met en exergue les limites suivantes⁴¹:

1^{ère} limite : Un Service Médical rendu (SMR) explicite mais peu discriminant

2^{ème} limite : Un ASMR peu reproductible

3^{ème} limite : L'avis de la Commission de Transparence, un outil de négociation difficile à valoriser

4^{ème} limite : Des délais trop longs pour une inscription au remboursement

5^{ème} limite : Evaluation Médico-Economique peu exploitée

6^{ème} limite : Un système de surveillance en vie réelle à améliorer

7^{ème} limite : Une gouvernance éclatée

8^{ème} limite : Prix librement fixés

9^{ème} limite : Seuil de remboursement

⁴¹ Rapport Polton Novembre 2015

1^{ère} limite : Un Service Médical rendu (SMR) explicite mais peu discriminant

En France L'application d'un taux de remboursement paraît légitime pour différencier le bénéfice attendu d'une TS en fonction de la quantité d'effet de cette TS. En effet, un produit moins efficace inscrit comme étant une option pour une sous-population de patients, qui seraient intolérants aux autres médicaments considérés comme plus efficaces, est remboursé en principe à 15% ou 30%.

Néanmoins, c'est une « double peine » pour les patients qui se voient prescrire un traitement moins bon (SMR plus faible) avec un reste à charge plus important. Soit la TS est réellement moins efficace, auquel cas elle ne devrait pas être admise au remboursement, soit elle garde une place, dans certaines formes de la pathologie, ou pour certaines populations, ou dans les cas d'intolérance ou d'échec des traitements considérés comme plus efficaces, et dans ce cas il n'y a pas de raison pour que la TS soit moins bien remboursée⁴².

Dans une étude menée en 2003 sur les avis de la CT sur un échantillon de 1453 médicaments appartenant à cinq aires thérapeutiques, les auteurs concluent que l'efficacité et la gravité de la maladie expliquaient à eux seuls très largement les décisions du SMR et que, l'évaluation en tant que telle ne réussissait pas totalement à s'écarter de la logique traditionnelle de l'AMM avec une évaluation de l'efficacité et de la tolérance⁴³.

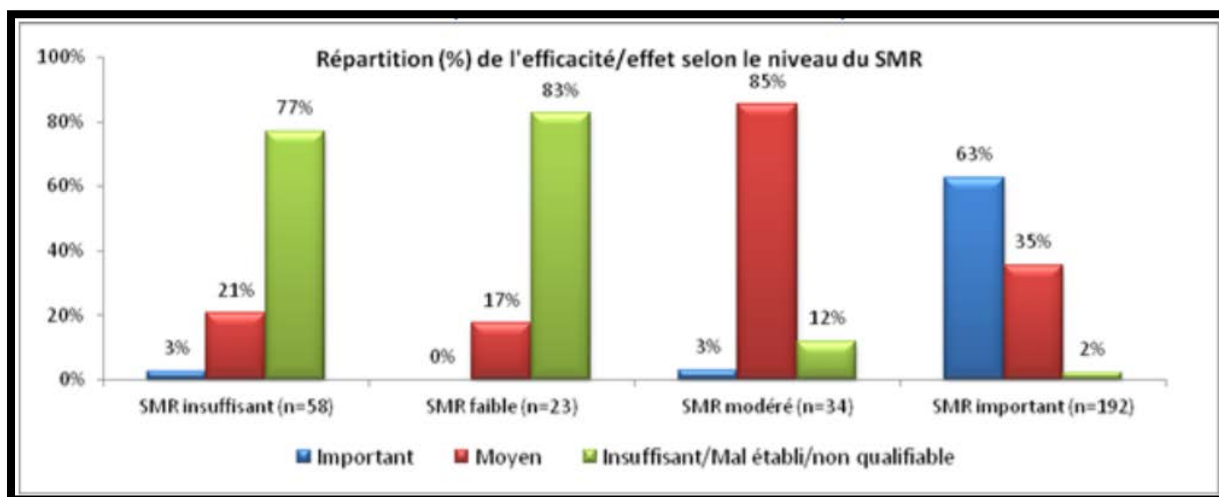
Dans la même optique, la HAS a réalisé une analyse rétrospective des avis rendus en 2014 afin de disposer d'un état des lieux plus récent et de mesurer le poids relatif des différents critères définissant le SMR. L'analyse porte sur 307 SMR évalués (88 inscriptions, 37 extensions d'indication, 50 renouvellements d'inscriptions, 130 réévaluations).

A l'image de l'analyse menée en 2003, on retrouve l'importance prépondérante de la *quantité d'effet* d'une TS en termes d'efficacité et tolérance.

⁴² Evaluation médico-économique en santé. IGAS, Rapport N° 2014-066R

⁴³ Le Pen C, Priol G, Lilliu H. What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of "medical service rendered" by reimbursable drugs in France. Eur J Health Econ. 2003;4(1): 30-6.

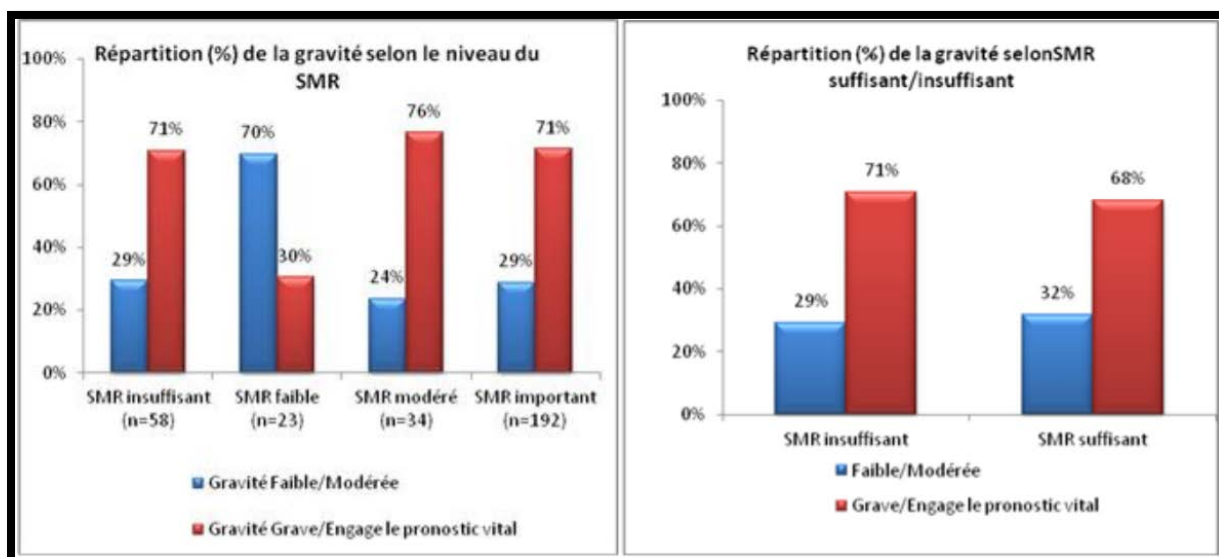
Graphique 1 : Répartition selon la quantité d'effet (efficacité / tolérance) par niveau d'SMR



La gravité de la pathologie semble jouer un rôle secondaire aujourd'hui dû à l'arrivée sur le marché de nombreuses spécialités dans une même classe thérapeutique. Ce qui amène la HAS à prêter plus attention aux performances intrinsèques de la TS plutôt qu'à la gravité de la maladie.

Le graphique ci-dessous montre que plus de 70 % des SMR insuffisants et suffisants concernent des pathologies grave et/ou engageant le pronostic vital et près d'un SMR important sur trois concerne une pathologie de gravité faible ou modérée.

Graphique 2: Relation entre niveau de SMR et gravité de la pathologie

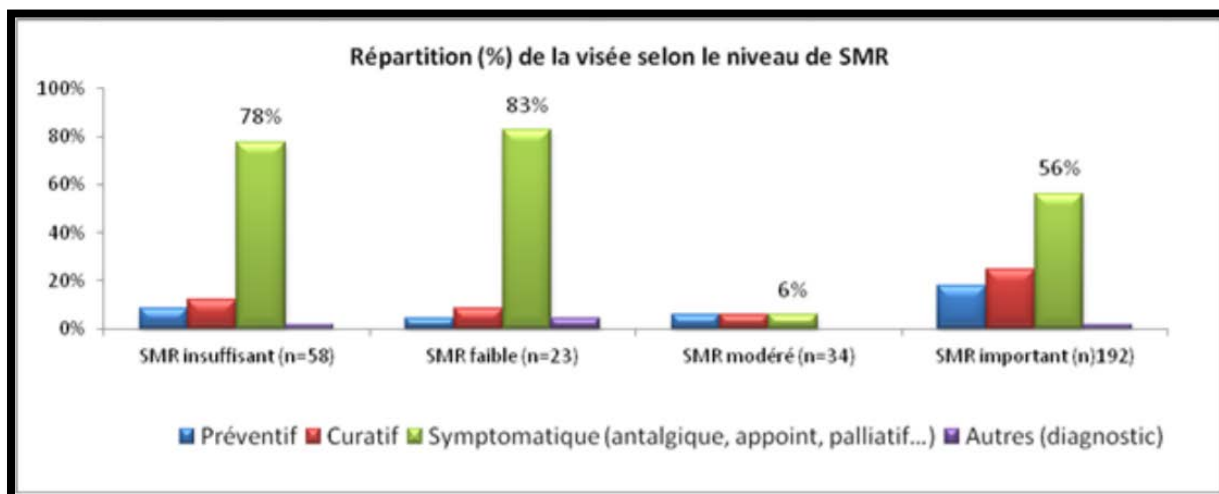


Par ailleurs, une part importante de médicaments théoriquement remboursés à 15%, 30% et 65% sont en fait pris en charge à 100%, au titre de l'affection longue durée (ALD). Ainsi,

27%, 15% et 46% des médicaments théoriquement remboursés à respectivement 15%, 30% et 65% sont en fait pris en charge à 100%. La conséquence est que des médicaments peu efficaces dans des pathologies graves seront pris en charge à 100%, et ce quel que soit le prix.

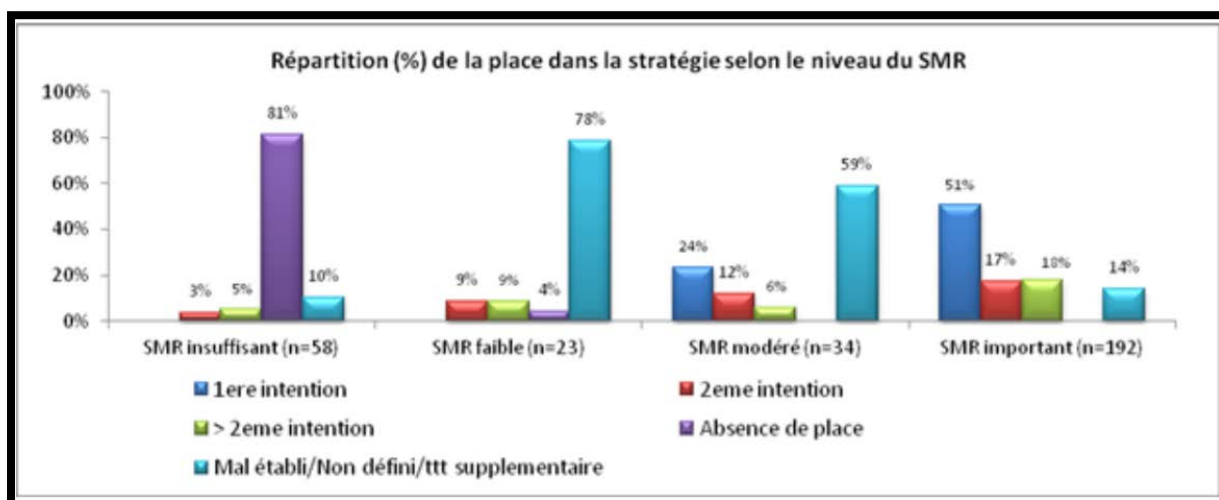
Le graphique 3 montre que la visée du traitement (préventive, curative, symptomatique...) est aussi peu déterminante, 56% des traitements symptomatiques (ou traitement d'appoint, palliatif, antalgique) sont classés avec un SMR important et 78% dans SMR insuffisant.

Graphique 3: Répartition par visée au sein de chaque niveau de SMR



En revanche, le graphique 4 montre que la place dans la stratégie thérapeutique apparaît très discriminante. En effet, l'absence de place est retrouvée dans 80% des SMR insuffisant.

Graphique 4: Répartition de la place dans la stratégie selon le niveau de SMR



2^{ème} limite : Un ASMR peu reproductible

En France, A la différence du SMR, l'appréciation de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ci-après « ASMR ») n'est pas encadrée par des critères clairement définis, elle s'appuie sur une appréciation globale du progrès qu'apporte le médicament dans le contexte thérapeutique.

Le lien entre les résultats en termes d'efficacité ou de tolérance et le niveau d'ASMR n'est pas explicite, seules deux précisions concernant les ASMR extrêmes sont données :

- La *non-infériorité* démontre l'absence de progrès et conduit à une **ASMR V**,
- Le *progrès thérapeutique majeur* **ASMR I** s'entend pour des médicaments qui ont démontré une très notable efficacité sur la mortalité dans la prise en charge d'une maladie grave.

L'absence de critères clairement énoncés peut nuire à la reproductibilité et la prédictibilité des décisions prises et conduire à une hétérogénéité dans la même classe thérapeutique.

Par ailleurs, les bénéfices non cliniques ne sont pris en compte dans l'ETS que s'ils ont une conséquence clinique. En effet la HAS précise que « *des modalités nouvelles d'administration, de galénique peuvent être considérées comme un progrès si une conséquence clinique significative en est démontrée* ». La commodité d'emploi (forme orale versus forme SC, forme SC versus forme IV, forme à libération prolongée) ou d'autres bénéfices non cliniques par exemple en termes de réduction des hospitalisations ne sont en général pas valorisés.

Le rapport Polton précise également que les deux indicateurs SMR et ASMR ont tendance à se confondre. En effet, l'appréciation du SMR doit prendre en compte la « place de la TS dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ». Il ressemble alors en ce point à l'ASMR, qui vise à juger de l'amélioration apportée par rapport aux thérapeutiques existantes, les deux indicateurs SMR et ASMR se recourent.

En ce point, les systèmes français et allemand se rapprochent dans la mesure où le système allemand se base sur l'EBA qui comme l'ASMR en France, n'est pas défini pas des critères explicites et donc souffre également d'un problème de reproductibilité et de prédictibilité des décisions prises pouvant conduire à une hétérogénéité des décisions.

3^{ème} limite : L'avis de la Commission de Transparence, un outil de négociation difficile à valoriser

En France, Les arrivées de plus en plus précoces de certaines molécules avec des données de plus en plus limitées amène à se prononcer sur la valeur du produit dans un contexte d'incertitudes importantes.

De même, en l'absence d'alternative disponible, un médicament peut être admis au remboursement même si son effet est modeste, ou mal démontré du fait de la rareté de la pathologie. Cela rend nécessaire l'introduction de critères de résultats et de seuils d'amélioration dans la définition du SMR.

Par ailleurs, les TS ayant des SMR / ASMR multiples, l'évaluation étant faite par indication, présentent plusieurs difficultés :

- Quand il y a plusieurs SMR dont un SMR insuffisant, le médicament est inscrit au remboursement en théorie uniquement dans certaines indications, mais la question se pose de l'application pratique de ces restrictions par le prescripteur et par les assurances maladies,
- Quand il y a plusieurs SMR ouvrant tous droit au remboursement, le taux de remboursement est unique et fixé au niveau le plus élevé pour toutes les indications,
- Quand des SMR / ASMR très différents sont donnés pour des indications différentes, la question est celle des conditions de négociation du prix, qui est lui unique

La HAS a revu en 2013 le format des avis de la CT afin d'en améliorer la lisibilité. Un résumé des principales conclusions, avec le(s) SMR et ASMR(s) attribués, la place dans la stratégie thérapeutique et d'éventuelles recommandations est ajouté au début de l'avis.

4^{ème} limite : Des délais trop longs pour une inscription au remboursement

En France, Un délai médian de l'ordre de 300 jours (HAS 120 Jrs ; CEPS 160 Jrs) a été estimé par le LEEM sur les 220 premières AMM enregistrées à l'EMA entre 01/01/2009 et 31/12/2014, dont 107 ayant fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence et 94 ayant obtenu un prix publié au Journal Officiel.

Ce délai est divisé théoriquement par deux au Royaume-Uni où il est de 140 jours (cf. annexe 3) alors qu'en Allemagne le délai est de 1 an mais ceci n'a pas d'impact car les TS peuvent être commercialisées dès l'obtention de l'AMM (cf. annexe 2).

5^{ème} limite : Evaluation Médico-Economique peu exploitée

Le rapport pointe le manque de recul sur les évaluations médico-économique (22 avis d'efficacité fin 2014, 8 avis en Cancer, 5 en VHC, 2 en sclérose en plaques et 4 en vaccins).

De plus, le CEESP émet quelques réserves sur la recevabilité méthodologique de l'évaluation du ratio coût-efficacité (15 avis sur 22) et le champ d'utilisation limité aux TS avec des SMR supposée I à III susceptible de peser lourd dans les dépenses de l'assurance maladie obligatoire.

A l'instar de ce qu'il se passe en France, en Allemagne, plusieurs experts souhaiteraient que les études médico-économiques soient conduites avant le lancement des TS sur le marché au lieu qu'elles soient utilisées uniquement en cas de non-accord sur le prix avec le comité d'arbitrage.

6^{ème} limite : Un système de surveillance en vie réelle à améliorer

La HAS n'est pas en mesure de vérifier l'usage des TS par rapport à ses recommandations, elle ne dispose pas d'outils qui recueillent des données cliniques par les praticiens au moment de la prescription en vie réelle. Cela empêche de savoir si les promesses du médicament sont ou tenues non.

Comme en France, le Royaume-Uni et l'Allemagne ne dispose pas d'outils qui recueillent des données cliniques par les praticiens au moment de la prescription en vie réelle. Cela empêche d'avoir des données en vie réelle de la TS.

7^{ème} limite : Une gouvernance éclatée

En France, le rapport Polton met en évidence les difficultés liées à une gouvernance éclatée entre institutions qui se succèdent et se partagent des données tout au long du parcours de l'ETS : l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et/ou l'EMA, la HAS, le CEPS, le CEESP et l'UNCAM.

De la même manière, la complexité de la nouvelle gouvernance au Royaume-Uni fait craindre une aggravation de la fragmentation de l'offre plutôt que la simplification recherchée. En effet, le « Heath and Social Care Act » a reçu un accueil plutôt mitigé auprès des professionnels de santé, 90% des praticiens anglais sont opposés à cette réforme qui leur demande de gérer eux-mêmes des budgets décentralisés via les Clinical Commissioning Group CCGs, d'acheter et de rationaliser les soins pour le compte de leurs patients. Les

organisations de médecins font part de leur crainte qu'une telle décentralisation, ouvrant le système de santé aux lois du marché, ne déstabilise les hôpitaux et ne favorise les inégalités de santé entre les régions. Ce risque d'inégalité est d'autant plus marqué que les acteurs régionaux sont forts et que les régions disposent d'un degré d'autonomie élevé.

8^{ème} limite : Prix librement fixés

Contrairement à la France, le prix des TS est librement fixé en Allemagne et au Royaume-Uni. Par conséquent les sponsors vont dès le départ fixés un prix très avantageux incluant les rabais qui seront consentis ce qui leurs permettra de négocier confortablement les prix.

De plus les TS mis sur le marché avant la loi AMNOG ont échappé à l'ETS et leurs prix n'ont pas fait l'objet de rabais et aucune évaluation rétrospective n'est prévue.

9^{ème} limite : Seuil de remboursement

Au Royaume-Uni le seuil de remboursement se pose en particuliers pour les médicaments qui ne sont généralement pas coût efficace et ont un ICER très élevé. Il est évident d'un point de vue éthique que ce seuil ne pourrait pas être strictement appliqué, certains produits ayant un coût par QALY en dessous de ce seuil ont reçu des recommandations de prise en charge négative, et d'autres produits au-dessus du seuil recevant des recommandations positives⁴⁴. En effet, ce seuil paraît modulable selon de la nature du traitement, la population cible et de l'efficacité revendiquée.

Lors de l'évaluation du Glivec (Imatinib, Novartis) indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, le NICE a jugé que le traitement est coût efficace dans la phase chronique et la phase avancée de la maladie au seuil ICER respectif de 37000 et 47000 £ par Qaly en raison de l'absence d'une thérapeutique efficace excepté la greffe de moelle.

Les ETS déterminent l'accès des patients aux technologies de santé. L'importance de l'évaluation clinique et la qualité de vie apportées par une TS en France et en Allemagne et celle de l'évaluation médico-économique au Royaume-Uni engendre des disparités dans la disponibilité des TS innovantes aux patients d'un pays à un autre.

⁴⁴ Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., Devlin, N., Smith, P.C., Sculpher, M.: Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol. Assess.* 19(14), 1–503, v–vi (2015)

2. Impact des ETS sur l'accès des patients aux TS

Plusieurs études^{45,46,47} suggèrent que les différentes méthodes d'ETS en Europe ont provoqué une inégalité d'accès aux soins des patients. Ce constat serait accentué par le nombre important d'anti-cancéreux approuvés récemment par l'EMA.

Afin d'évaluer cet impact, « The European Federation of Pharmaceutical Industries & Associations (ci-après EFPIA) » utilise un indicateur « **Patients waiting to Access Innovative Treatment (patient W.A.I.T)** » qui mesure le délai d'accès des patients aux TS innovantes. Il renseigne sur le degré de disponibilité ainsi que le délai entre l'obtention de l'AMM et l'accès des patients aux TS innovantes.

La première partie a vocation à montrer le degré de disponibilité des TS aux patients (Partie 2.1) et la seconde présentera des chiffres sur le délai entre l'obtention de l'AMM et l'accès aux TS en France, Allemagne et Royaume-Uni.

2.1. Etude de degré de disponibilité en France, Allemagne et Royaume-Uni

Le degré de disponibilité représente le nombre de TS disponible dans chaque pays, comparé aux nombres de TS ayant obtenu une AMM européenne⁴⁸. En effet, un français n'a accès qu'à une TS sur deux alors qu'un allemand ou un anglais dispose de plus de huit TS sur dix. Aussi, l'accès des patients aux TS innovantes varie considérablement entre pays européen. Le contraste est marquant entre les pays de l'Europe de l'ouest par rapport à ceux de l'est. (Cf. Graphique 5).

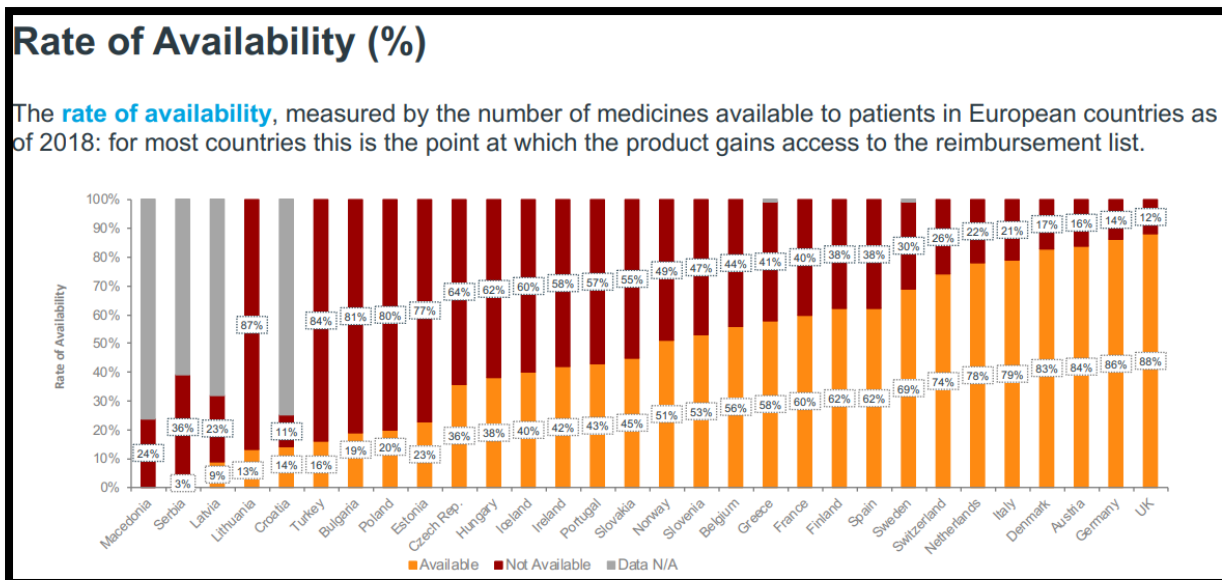
⁴⁵ Cheema PK, Gavura S, Migus M, et al. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. *Curr Oncol* 2012;19:e165–76.

⁴⁶ Kanavos P. Differences in costs of and access to pharmaceutical products in the EU. 2011

⁴⁷ Kleijnen, S., George, E., Goulden, S., d'Andon, A., Vitre', P., Osin'ska, B., Rdzany, R., Thirstrup, S., Corbacho, B., Nagy, B.Z., Leufkens, H.G., de Boer, A., Goettsch, W.G.: Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health* 15(6), 954–960 (2012).

⁴⁸ EFPIA W.A.I.T. Indicator, 2018

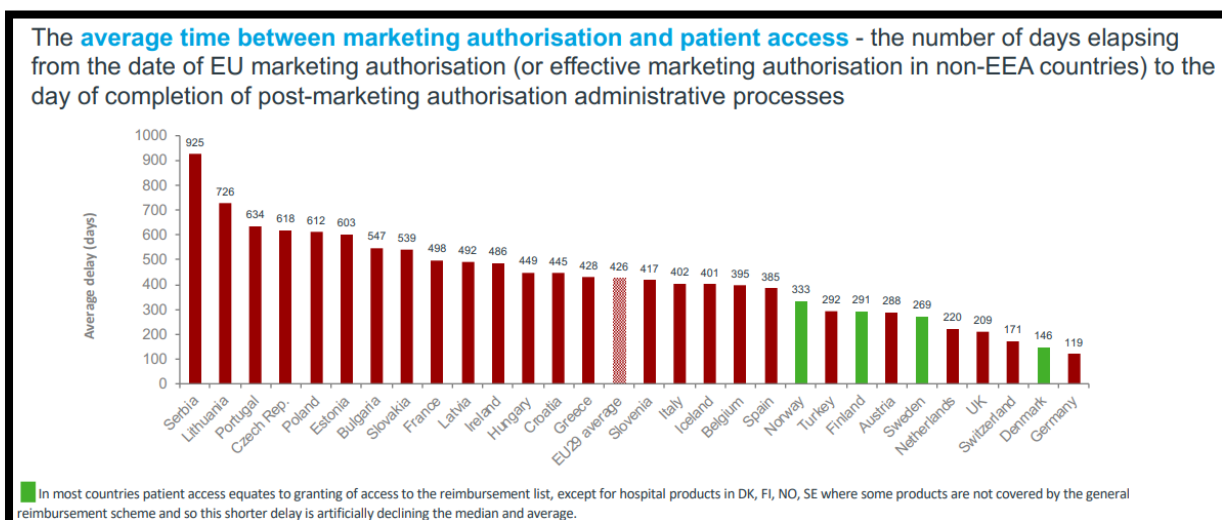
Graphique 5 : Niveau de disponibilité



2.2. Le délai entre l'obtention de l'AMM et l'accès au TS en Europe

Le graphique suivant montre que le délai entre l'obtention de l'AMM et l'accès des patients aux TS innovantes est généralement retardé. Un français doit attendre environ 5 fois plus de temps qu'un anglais ou un allemand pour bénéficier des nouvelles TS. En effet, en Allemagne, les délais sont les plus courts car les TS peuvent être commercialisée à la suite de l'obtention de l'AMM, sans attendre les décisions d'ETS (Cf. graphique 6).

Graphique 6 : Le temps moyen entre l'AMM et la commercialisation



Une étude de 2017 a analysé plus spécifiquement les décisions et délais des organisations ETS pour 12 nouvelles TS dont 10 en oncologie, 1 en neurologie et 1 en pneumologie⁴⁹ (Cf. tableau 4).

Tableau 4: Produits sélectionnés, Délais et Décisions

| TS évaluée | Indication | NICE (UK) | HAS (FR) | IQWiG (DE) |
|--|--|-----------------------------------|---|---|
| Xalkori (crizotinib) | Cancer Pulmonaire non à petites cellules | 327 Jrs Rejeté | 162 Jrs Approuvé (ASMR III) | 113 Jrs Bénéfice additionnel non prouvé |
| Teysono (combo: tegafur, gimeracil, et oteracil) | Carcinome de l'estomac | - | 569 Jrs Rejeté | - |
| Caprelsa (vandetanib) | Cancer médullaire de la thyroïde | - | 124 Jrs Recommandé avec restriction (ASMR IV) | 121 Jrs Bénéfice additionnel non prouvé |
| Halaven (eribulin) | Cancer du sein | 395 Jrs Rejeté | 125 Jrs Approuvé avec restriction (ASMR IV) | 319 Jrs Bénéfice additionnel non prouvé |
| Inlyta (axitinib) | Carcinome cellulaire rénale | - | 128 Jrs Approuvé (ASMR IV) | 109 Jrs Recommandé avec restriction |
| Jevtana (cabazitaxel) | Prostatic neoplasms | 425 Jrs Rejeté | 216 Jrs Approuvé (ASMR IV) | 301 Jrs Approuvé |
| Adcetri (brentuximab vedotin) | Hodgkin lymphoma | - | 132 Jrs (ASMR III) | 119 Jrs Bénéfice additionnel |
| Yervoy (ipilimumab) | - | 521 Jrs Approuvé avec PAS | 154 Jrs Approuvé (ASMR IV) | 289 Jrs Bénéfice additionnel |
| Zelboraf (vemurafenib) | Melanoma | 302 Jrs Approuvé avec PAS | 229 Jrs Approuvé (ASMR III) | 663 Jrs Bénéfice additionnel |
| Pixuvri (pixantrone dimaleate) | Non-Hodgkin lymphoma | 646 Jrs Approuvé avec restriction | 426 Jrs Approuvé avec restriction (ASMR V) | 293 Jrs Aucun Bénéfice additionnel |
| Gylenia (fingolimod) | Sclérose en plaques | 365 Jrs Approuvé avec PAS | 125 Jrs Approuvé (ASMR IV) | 305 Jrs Bénéfice additionnel mineur |

⁴⁹ Ronald L Akehurst, Eric Abadie, Noël Renaudin. Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Elsevier Inc (2017) 67 – 76.

| | | | | |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---|
| Onbrez Breezhaler (indacaterol) | Bronchopathie pulmonaire chronique obstructive | - | 380 Jrs Approuvé (ASMR V) | - |
|------------------------------------|---|---|---------------------------------|---|

Certaines données ne sont pas disponibles (Tableau 4) car l'ETS n'est pas systématique en Allemagne et au Royaume-Uni. En effet, elle ne concerne que les TS visant à être reconnus comme apportant un « bénéfice thérapeutique additionnel » par le G-BA, et les TS sont sélectionnées par le NICE en fonction de leur impact sur les patients et/ou sur le budget. Alors qu'en France toutes les TS sont évaluées, ce qui expliquerait en partie les délais importants d'évaluation en France.

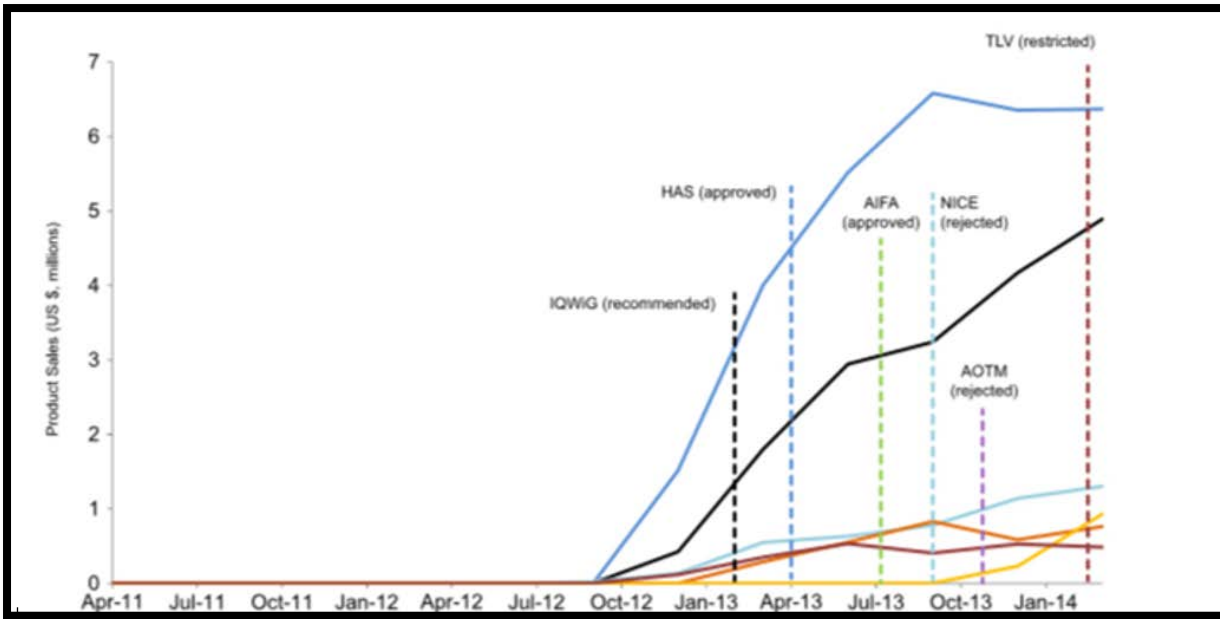
L'analyse du tableau 4 démontre une couverture hétérogène en Europe. En effet, en France la procédure d'évaluation de Teysuno a duré 5 fois plus longtemps que celle de Caprelsa, quant celle de Yervoy au Royaume-uni a été 2 à 3 fois plus longue qu'en France ou en Allemagne. Les TS perçues comme ayant un **bénéfice médical mineur** représente les cas où les décisions sont les plus difficiles à prendre et où le délai des décisions prend le plus de temps. En France, parmi les 12 produits évalués, les trois produits pour lesquels le délai était le plus long ont été soit rejeté (Teysono) ou ont eu un ASMR V (pas d'amélioration ; Pixuvri, Onbrez Breezhaler).

L'incertitude autour du choix du comparateur et le rapport coût-efficacité influent également sur le délai de traitement et retarde les décisions. En effet, le temps d'évaluation le plus long a été observé pour Pixuvri pour lequel une incertitude sur l'analyse des sous-populations et le rapport ICER a été soulevée. C'est pour cela que le NICE a accepté la prise en charge de Pixuvri avec une restriction de la population cible.

Par ailleurs, la comparaison directe des données de vente montre que l'accès au marché des TS en oncologie peut survenir en dehors des ETS⁵⁰ (Graphique 7). En effet, Xalkori qui n'avait pas de comparateur, a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation en France et une autorisation de « Compassionate Use » en Angleterre ce qui a permis l'accès précoce aux marchés avant l'AMM. Cependant, la courbe des ventes montre que les ventes de Xalkori ont continué de progresser bien que le NICE ait rejeté sa prise en charge.

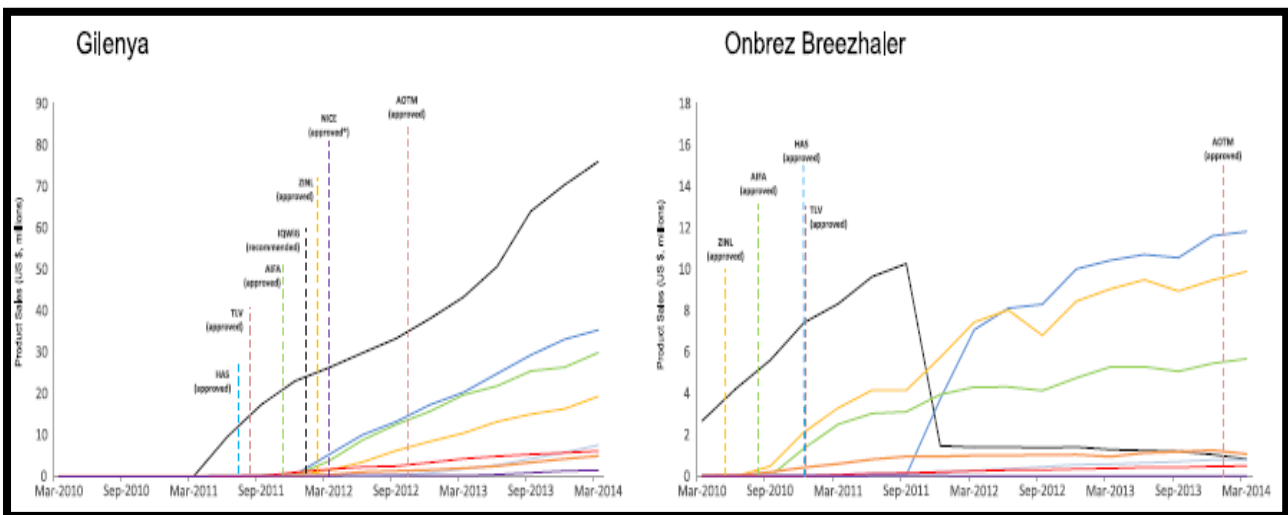
⁵⁰ Degrossat-Theas A, Paubel P, Parent de CO, et al. Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? *Pharmacoeconomics* 2013;31:335–43

Graphique 7 : Courbe des ventes pour Xalkori



À l'inverse l'alignement des ventes des produits non-oncologie Gilenya et Onbrez breezhaler avec les décisions des organisations ETS démontre le manque de ce type de procédures d'accès précoce aux innovations dans les autres aires thérapeutiques et donc une perte de chance pour les patients (Graphique 8).

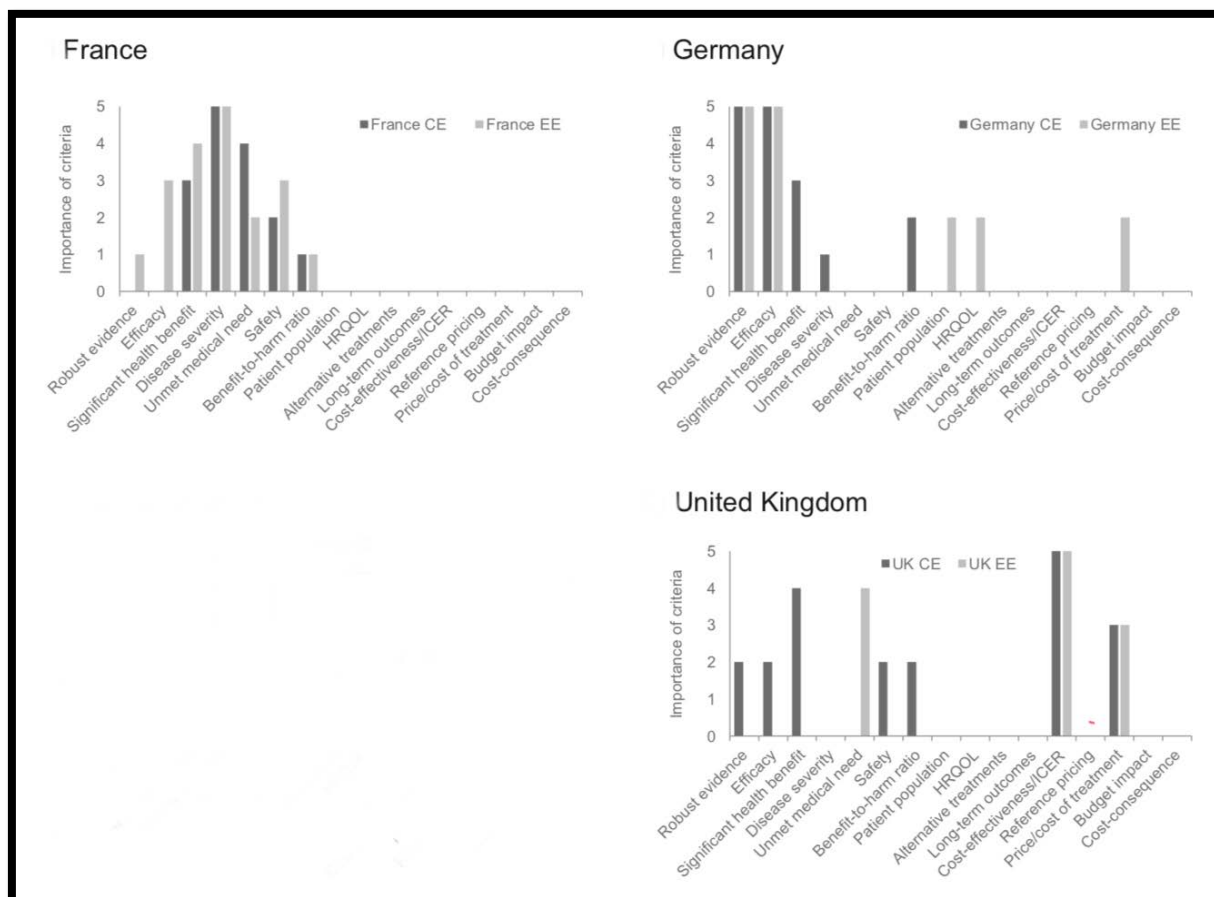
Graphique 8 : Gilenya et Onbrez Breezhaler



Les organisations ETS donnent différents poids aux critères d'évaluation dans leur prise de décision (Graphique 9). En effet, la HAS considère que la quantité d'effet (efficacité et tolérance) et la sévérité de la maladie comme étant des facteurs importants dans la prise de décision tandis que le Royaume-Uni considère que le rapport ICER prime dans la décision

de prise en charge. Le rôle des études coût-efficacité est déterminant au Royaume-Uni, elles représentent le critère essentiel de sélection des TS alors qu'en Allemagne il s'agit plutôt d'outils pour résoudre des situations de désaccord lors des négociations du prix. En France, un avis d'efficacité de la CEESP est obligatoire pour les produits qui ont une ASMR de I à III et un chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel supérieur ou égal à 20 M€ la 2^{ème} Année pleine de commercialisation.

Graphique 9: Critères d'évaluation lors de l'ETS



Après avoir étudié les processus d'ETS en France, en Allemagne et au Royaume-Uni et leurs impacts sur la disponibilité pour les patients. Le chapitre suivant propose des options d'évolution des critères d'admission au remboursement et de négociation des prix des produits de santé en France. L'évaluation comparative ainsi que l'analyse médico-économique seront au centre des réflexions.

3. Pistes de réflexions et perspectives d'évolution en France

La première partie (partie 3.1) présentera un nouvel indicateur qui pourrait remplacer le SMR et l'ASMR et la deuxième partie (partie 3.2) présentera les nouvelles approches possibles lorsque les données présentées par les sponsors ne permettent pas une évaluation objective de la TS.

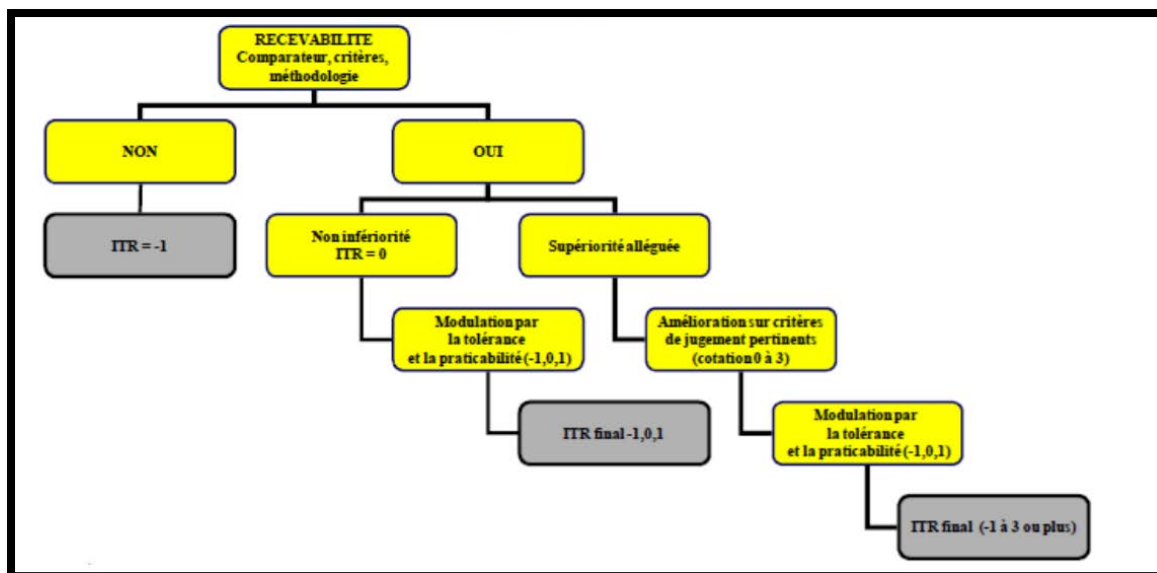
3.1. Avenir des deux indicateurs SMR et ASMR

La HAS dans son souhait de faire évoluer le couple SMR et ASMR dont la signification n'est pas claire pour les professionnels de santé et les patients, a proposé l'inscription d'un nouvel indicateur « index thérapeutique relatif (Ci-après ITR) » dans la loi de financement de la sécurité sociale de 2013.

Toutefois le ministère de la santé a jugé cette réforme prématurée et a demandé à l'Inspection générale des affaires sociales (« IGAS »), un rapport d'analyse. A l'issue de ses travaux, le rapport de l'IGAS a conclu qu'une réforme est nécessaire, mais qu'elle n'est pas urgente et « ne doit surtout pas être brutale ». Le gouvernement reste toujours défavorable à cette mesure.⁵¹

L'ITR est un indicateur comparatif (comparaison au meilleur traitement disponible). Il est basé sur un raisonnement séquentiel avec un système de points (Schéma 4).

Schéma 4 : Logigramme de détermination de l'Index thérapeutique relatif



⁵¹ Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale, rapport établi par Muriel DAHAN Conseillère générale des établissements de santé, octobre 2013

Selon le calcul de l'ITR les TS sont classés en 5 niveaux, auxquels la HAS proposait de lier à la fois le prix et le niveau de remboursement (tableau 5) :

- En cas de non-infériorité par rapport aux traitements existants, le score serait de 0, avec une possibilité de le moduler en fonction de la tolérance ou des conditions d'usage (-1, 0 ou +1 point).
- Si le score est de -1, le produit n'est pas remboursable.
- S'il est compris entre 0 et 2, le médicament est remboursé au même niveau que son comparateur.
- Si le score est supérieur ou égal à 3, le taux de remboursement est supérieur ou égal à celui du comparateur.

Tableau 5: Index thérapeutique relatif

| ITR | | Remboursement | Prix |
|-----|---|---------------------|-----------------------------|
| -1 | -inférieur au comparateur pertinent - comparateur non pertinent - Méthodologie inacceptable - Absence de preuve | Aucun | Sans objet |
| 0 | non infériorité vis-à-vis du comparateur pertinent | Identique | Article R – 163-5 |
| 1 | - Amélioration minimale -Amélioration des conditions d'utilisation avec impact sur la prise en charge du patient et non infériorité par rapport aux comparateurs | | Fixation selon accord cadre |
| 2 | Amélioration modérée | Identique | Fixation selon accord cadre |
| ≥ 3 | Amélioration majeur | Identique ou majoré | Fixation selon accord cadre |

Les principales réserves sur l'ITR résident d'une part dans l'aspect « algorithme séquentiel », jugé trop mécanique et manquant de souplesse pour rendre compte de l'exercice de synthèse opéré par la CT sur un ensemble de critères de jugement.

D'autre part, l'ITR ne serait pas adapté dans certains cas : médicaments orphelins (absence comparateur), génériques et biosimilaires (études de bioéquivalence) ...

En revanche, l'ITR paraît plus explicite et plus clair avec une quantification de l'effet en fonction des résultats obtenus sur ces critères, et de ce point de vue l'ITR constitue une première démarche à poursuivre.

Le rapport Polton propose trois scénarios pour faire évoluer le couple SMR/ASMR :

Scénario 1 : clarification des critères avec maintien de deux indicateurs.

- 2 critères d'évaluation : SMR et **Valeur Thérapeutique Relative (ci-après « VTR »)**
- SMR clarifiés et simplifiés (prise en compte de l'efficacité et de la tolérance au regard des alternatives thérapeutique et de la gravité de la maladie) ;
- VTR en remplacement de l'ASMR utilisée en primo-inscription et en réévaluation : 4 niveaux au lieu de 5 (VTR majeure, importante, mineure, pas d'amélioration) avec critères explicités (quantité d'effet par rapport au comparateur, pertinence clinique de ces effets et qualité de la démonstration).

Ce scénario permet de mieux définir le SMR et explicite les critères de comparaison de l'ASMR. Il permet également de mettre fin à la confusion entre SMR et ASMR.

En revanche, il ne répond pas à la critique d'un système dans lequel les niveaux de remboursement sont fixés en fonction d'un jugement relatif et confondus avec le signal envoyé aux prescripteurs. De plus il ne correspond pas à une approche d'emblée comparative qui se positionne clairement par rapport à l'AMM.

Scénario 2 : Critère d'évaluation unique (VTR) et taux de remboursement unique

Dans ce cas de figure, il y aurait un seul taux de remboursement donc il n'y a plus aucun intérêt à garder le SMR.

Seul deux questions restent à poser, faut-il rembourser cette TS ? Quelle est sa valeur ajoutée par rapport à ce qui existe ?

Ces deux éléments sont retracés au sein d'un indicateur unique : la Valeur thérapeutique relative (« VTR »), qui pourrait prendre les modalités suivantes : VTR majeure, VTR importante, VTR mineure, équivalence (pas d'amélioration), VTR conduisant à un avis de non-remboursement.

La difficulté d'un tel scénario réside évidemment dans ses conséquences financières, pour l'assurance maladie obligatoire, pour les complémentaires santé et pour les patients.

Une solution pourrait alors consister à procéder en deux étapes :

- Réévaluer les médicaments à SMR faible qui deviendraient soit remboursés à 30%, soit non remboursés ; à l'issue de cette première étape il n'y aurait plus que deux taux, 65% et 30%
- Fusionner les deux taux en un seul, qui devra être estimé plus précisément à l'issue de la première étape pour respecter la neutralité financière, mais qui pourrait se situer autour de 60%.

Pour la première étape, une mise en œuvre très progressive consisterait à supprimer le remboursement à 15% sur le flux des nouvelles TS, et à revoir le stock des médicaments à SMR faible au gré des réévaluations (en les reclassant en SMR modéré à 30% ou SMR insuffisant/non-remboursement).

Scénario 3 : Critère d'évaluation unique (VTR) avec taux de remboursements différenciés

Si la perspective d'évoluer vers un taux unique de remboursement n'est pas une solution viable pour l'Assurance maladie, il convient de se demander s'il est possible d'évoluer vers un critère d'évaluation unique (VTR) en gardant la possibilité de fixer des taux différenciés.

Le rapport Polton propose deux schémas pour répondre à ce double objectif :

➤ Choix du taux en fonction d'un critère externe

Taux par classe de médicaments ou taux en fonction de la gravité de la pathologie. Le lien entre taux et gravité est d'ailleurs prévu dans les textes actuels, puisque l'article R322-1 du code de la sécurité sociale prévoit que les médicaments « principalement destinés au traitement des troubles ou affections sans caractère habituel de gravité » sont remboursés à 30%, que leur SMR soit important ou modéré.

Toutefois, en pratique, séparer les pathologies en trois catégories en fonction de leur niveau de gravité est un exercice difficile. La HAS considère être dans l'impossibilité d'établir de telles listes.

➤ **Choix du taux en fonction du comparateur**

Cette méthode paraît plus simple et aboutirait à des taux par classe de médicaments. Cependant son application soulève certaines limites. La HAS a recensé les cas où il serait difficile d'établir une comparaison :

Tableau 6 : choix du taux en fonction du comparateur

| Situations dans lesquelles la fixation du taux selon le comparateur peut poser problème | | Exemples |
|--|---|--|
| Absence de comparateur cliniquement pertinent (*) | Médicament orphelin | KALYDECO® dans la mucoviscidose |
| | Dernière ligne en oncologie | STIVARGA® dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) |
| | Comparateur hors AMM | FAMPYRA® dans la sclérose en plaques |
| Le comparateur est en RTU | | SYLVANT® |
| Le comparateur est un dispositif médical | | HYALGAN® dans gonarthrose |
| Il existe plusieurs comparateurs avec des taux différents | Polyarthrite rhumatoïde | Comparateurs : Biothérapie (SMR important) KINERET® (SMR faible) |
| | Cancer du sein, récepteurs hormonaux négatifs, en association à trastuzumab | Comparateurs : TYVERB® (SMR modéré) XELODA® et KADCYLA® (SMR important) |
| | Cancer du rein 1ere ligne | Comparateurs : VOTRIENT® (SMR modéré) SUTENT®, AVASTIN® + IFN α (SMR important) |
| | Kératoses actiniques | Comparateurs : METVIXIA® (modéré) EFFALA® (important) |
| Le comparateur de l'étude clinique n'est pas optimal | | ZYDELIG® dans la leucémie lymphoïde chronique |

(*) Le(s) comparateur(s) cliniquement pertinent(s) du médicament évalué concerne(nt) les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes ...) disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Le premier scénario permet de simplifier le système actuel sans en bouleverser l'architecture générale, et a donc l'avantage de pouvoir être mis en place rapidement. Le scénario 2 est une évolution plus radicale avec l'évolution vers un taux unique de remboursement et la fusion du SMR et de l'ASMR.

Il implique le coût de transition le plus élevé. Le scénario 3 pourrait constituer une évolution intermédiaire. Il a pour avantage de concilier l'existence de taux de remboursement gradué avec un indicateur unique comparatif.

Une des difficultés que rencontre les organisations d'ETS est celle d'une TS qui pourrait avoir des effets prometteurs pour une population donnée mais dont les données présentées par les sponsors ne permettent pas une évaluation objective. C'est pour cela que d'autres schémas d'ETS, avec des décisions de prise en charge conditionnelles, sont imaginés.

3.2. Envisager un mécanisme de remboursement temporaire/conditionnel

Face à l'arrivée de TS dont le niveau de preuve est mal connu ou limité, il serait non éthique de priver les patients du remboursement pour des pathologies graves, sans alternative thérapeutique. C'est le cas des thérapies ciblées qui dispose le plus souvent d'une petite population enrôlée dans les essais cliniques.

Pour pallier cette difficulté, plusieurs autorités ont mis en place un dispositif d'AMM conditionnelle « Adaptive Pathways » basée sur des études de phase II ou III avec une collecte des données en vie réelle au-delà des essais. Cependant, les autorités ont des difficultés à recevoir effectivement les résultats des études post-AMM qu'elles demandent aux laboratoires.

Par ailleurs, des contrats d'accès temporaire au marché « Managed entry Agreements⁵² MEA » basés sur la performance en vie réelle de la TS ont été mis en place depuis une dizaine d'année.

On peut distinguer deux types d'accord :

- Payer pour voir (a)
- Satisfait ou remboursé (b)

⁵² EMINET. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals : The European Experience - Final report prepared by Alessandra Ferrario and Panos Kanavos - LSE Health, London School of Economics - April 2013

a. Payer pour voir

Il s'agit d'un accord de fourniture de doses gratuites si le résultat attendu n'est pas atteint au-delà d'un certain nombre de traitement. C'est par exemple le cas de Lucentis où Novartis s'engage à fournir gratuitement le traitement au-delà de 14 injections.

b. Satisfait ou remboursé

En 2007 Novartis rembourse le coût d'Aclasta® médicament indiqué dans l'ostéoporose, si échec du traitement dans les 12 mois.

Roche rembourse totalement ou partiellement le prix d'Avastin® a GVK pour le cancer du sein ou cancer du rein si la dose totale dépasse celle fixée pour une période donnée.

Le laboratoire Johnson & Johnson, rembourse au NHS les quatre premiers cycles de traitement du bortezomib (Velcade®) dans le traitement du myélome multiple en cas de non-réponse.

Les accords de performance fondés sur les résultats en vie réelle, s'ils apparaissent comme une innovation intéressante, peuvent être complexes à mettre en œuvre⁵³, impliquant une charge administrative lourde pour recueillir les données nécessaires.

Le cas des interférons β et le glatiramère pour le traitement de la sclérose en plaques est un cas d'école. En effet, l'accord stipulait un remboursement par le sponsor des sommes trop perçues si le ratio observé de coût par QALY était supérieur à 36 000 £. Le suivi devait durer 10 ans, avec des évaluations intermédiaires tous les deux ans.

La publication des résultats sur deux ans de cet accord a créé la polémique et a mis en évidence des difficultés liés à la gouvernance de l'évaluation en vie réelle et de son indépendance. Les auteurs concluent qu'il y a de ce fait peu de cas de réussites incontestables, malgré l'intérêt porté à ce type d'approche⁵⁴.

⁵³ Peter J. Neumann, James D. Chambers, Françoise Simon and Lisa M. Meckley. Risk-Sharing Arrangements That Link Payment For Drugs To Health Outcomes Are Proving Hard To implement. Health Affairs 30, n°12 (2011): 2329-2337

⁵⁴ Rafferty J. Costly failure of a risk sharing scheme. BMJ 2010;340:1282-1284., et Mc Cabe et coll. Continuing the scheme is unjustified. BMJ 2010; 340: 1285-1287

Conclusion

Le développement de thérapies ciblées issues des biotechnologies coûte de plus en plus cher, ce qui expliquerait des prix de plus en plus élevés. Les autorités de santé disposent quant à elles de budgets fermés non-extensibles afin d'évaluer les différentes modalités de financement qui pourraient être mises en œuvre pour permettre une juste rémunération des industriels de santé, tout en assurant le respect des engagements pris et le budget alloué aux dépenses de santé.

La signification des critères actuels d'évaluation en France, le SMR et ASMR, n'est pas toujours claire, pour les prescripteurs, dispensateurs et patients. La place de l'intérêt de santé publique est confuse et le lien avec l'analyse médico-économique est peu précis. L'ASMR apparaît plus clairement significatif en termes de progrès thérapeutique, mais les critères de son évaluation ne sont pas clairement énoncés. De plus, le SMR semble aujourd'hui peu discriminant, la gravité de la pathologie étant souvent le critère le plus décisif pour orienter vers une décision de taux de remboursement. Enfin, la démarche de l'ITR doit encore être affinée pour devenir moins rigide afin de s'appliquer à toutes les TS.

Ce manque de clarté fait que certaines TS qui ne devraient pas être remboursées le sont, et certaines autres TS ne sont pas remboursées bien que pourraient l'être. Par exemple, le régime des affections de longue durée (ALD) garantit un remboursement à 100% indépendamment du taux de remboursement, ce qui signifie que même si la TS est moins efficace qu'un comparateur avec un taux de remboursement inférieur, elle est remboursée à 100% et pèse sur le budget de la sécurité sociale.

L'Allemagne fixe un montant maximal de remboursement et le Royaume-Uni régule les bénéfices annuels que fera le sponsor. Le prix, quant à lui, est librement fixé en Allemagne et au Royaume-Uni lors de l'entrée au marché des TS en incluant les rabais qui seront consentis par la suite. Ceci permet aux sponsors de négocier confortablement les prix mais ces deux pays sont souvent considérés comme des pays de référence pour de nombreux pays européens lors des phases de négociations. Ces derniers prennent alors en compte ces "prix catalogues" allemands et britanniques qui manquent de transparence et ne reflètent pas la valeur réelle de la TS et présentent alors un avantage pour les sponsors.

De ce fait, dans certains pays, notamment dans les pays de l'Europe de l'Est où la disponibilité des TS est moindre, cela impacte de manière significative le budget alloué aux

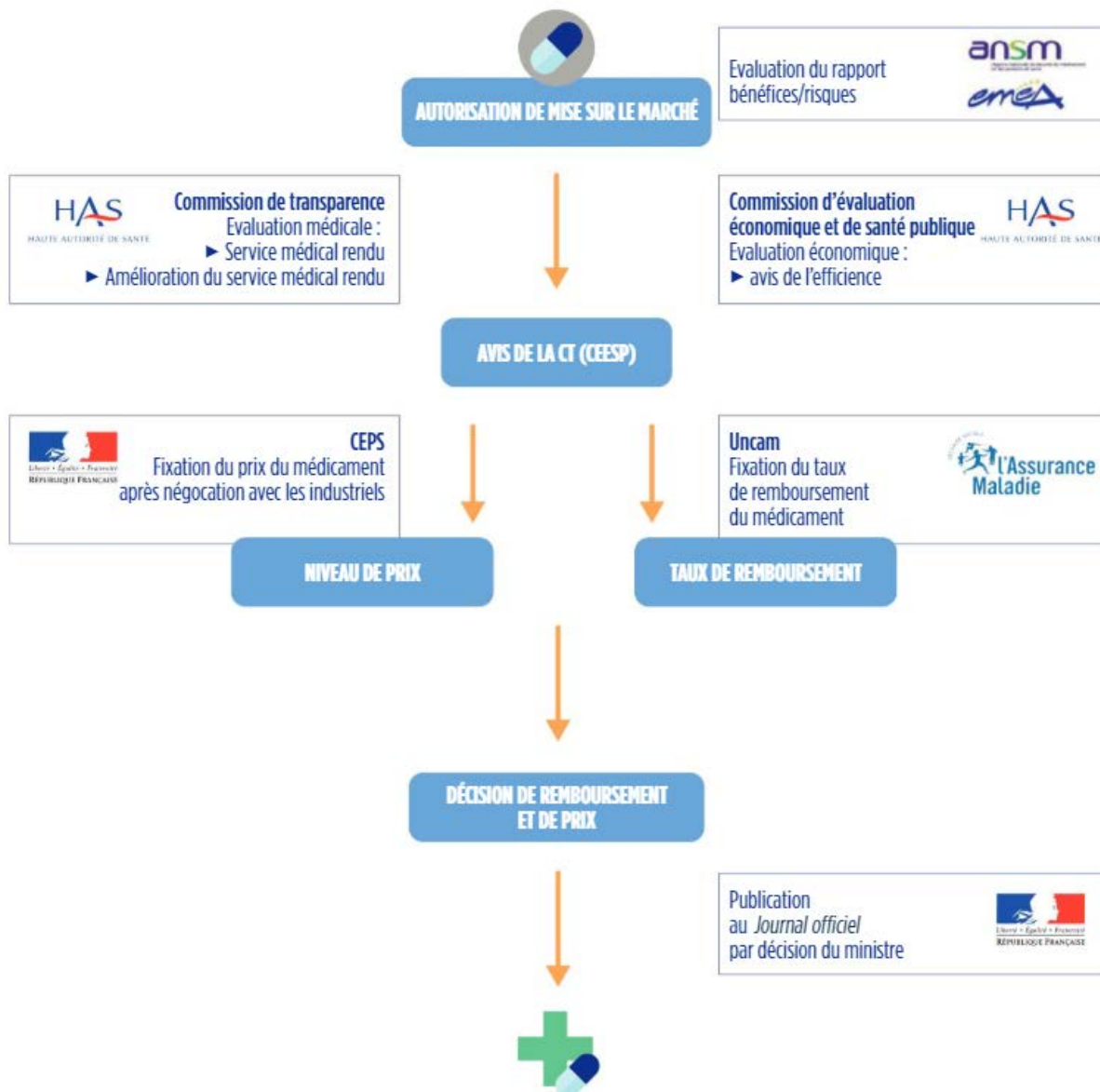
dépenses de santé et peut ainsi priver une TS de remboursement et constituer une perte de chance pour les patients.

Les décisions de prise en charge sont particulièrement difficile lorsque la TS présente des données insuffisantes de bénéfice additionnel versus un comparateur approprié ou quand une incertitude subsiste sur la population cible retardant ainsi la disponibilité sur le marché des TS potentiellement efficaces. Les autorités de santé tentent alors d'adapter leurs procédures d'évaluation et de se munir de nouveaux outils tels que les contrats d'accès temporaire au marché « Managed Entry Agreement » afin de faciliter l'accès aux marchés des TS potentiellement utiles pour la collectivité. Néanmoins, ces MEA contraignent les sponsors à réaliser des études pendant une grande partie de la vie de la TS, ce qui se traduit par une augmentation des coûts de développement supplémentaires.

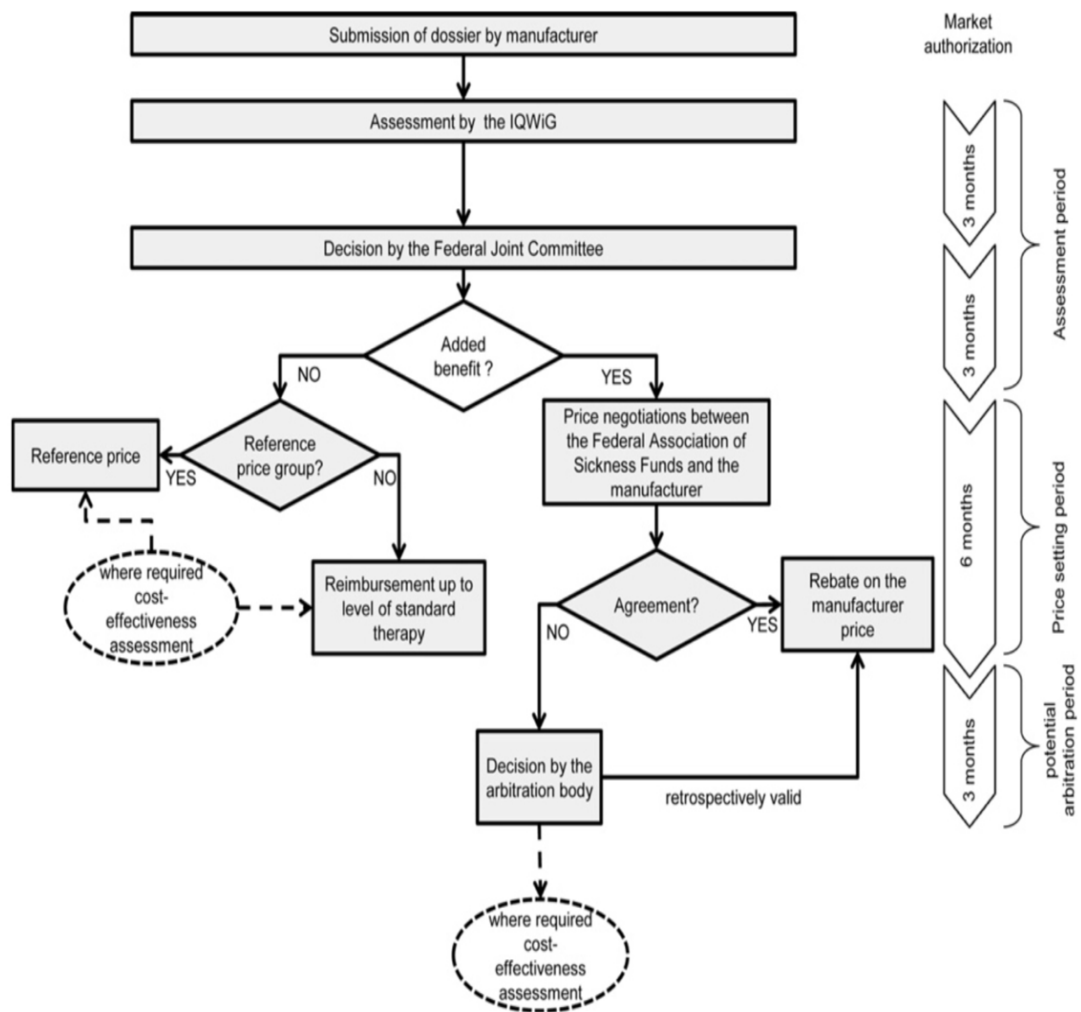
De plus, l'ETS est dupliquée avec l'évaluation de la phase III pré-AMM avec une analyse du profil efficacité/tolérance qui se base sur les mêmes études cliniques retardant encore plus la décision finale. La commission européenne a alors lancé un projet de collaboration européen « European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) » qui réunit aujourd'hui 81 organisations de 30 pays européens.

L'action conjointe financée par la Commission européenne vise à évaluer de façon commune les TS à travers le réseau EUnetHTA et doit ainsi permettre aux Etats membres de concentrer leurs évaluations sur les parties spécifiques de leurs pays. Cependant la proposition s'est heurtée aux réticences de nombreux Etats membres, dont la France.

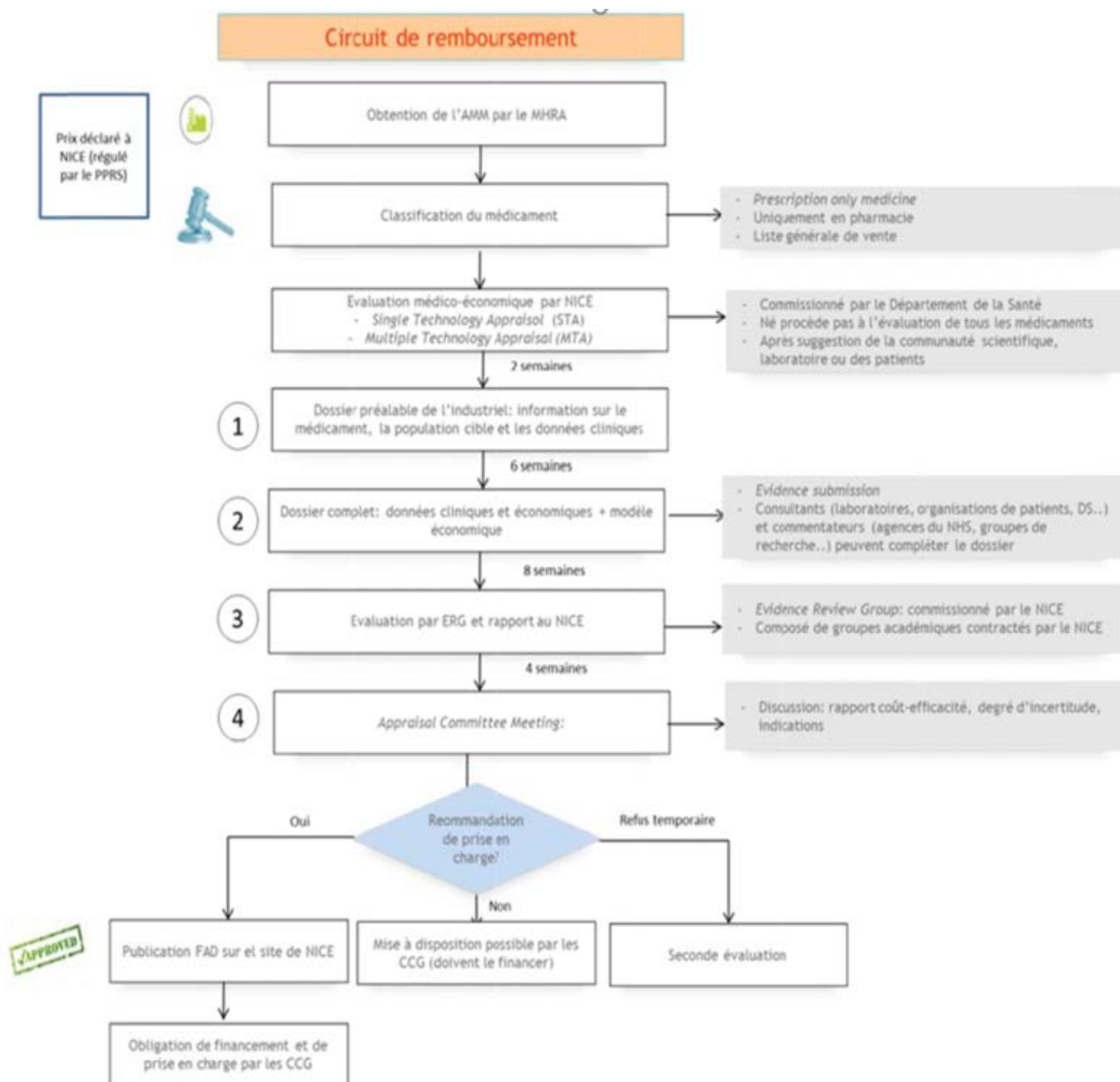
Annexe 1 : Procédure de fixation du prix et remboursement en France



Annexe 2 : Procédure de fixation du prix et remboursement en Allemagne



Annexe 3: Procédure de fixation du prix et remboursement au Royaume-Uni



Annexe 4 : Rôles et missions des institutions d'ETS

| Acteurs | Rôle |
|---|---|
| France | |
| La Haute autorité de santé (HAS) | <ul style="list-style-type: none"> - Evaluer les TS en vue de leurs remboursements - Recommander les bonnes pratiques thérapeutiques et faciliter leur mise en œuvre - Certifier les établissements de santé et accréditer les professionnels - Organisation de consultations précoces, préalables à l'ETS |
| La Commission de Transparence (CT) | <ul style="list-style-type: none"> - Fixe le Service Médical Rendu (ci-après SMR) en vue du remboursement - Fixe l'Amélioration du Service Médical Rendu (ci-après ASMR) en vue de la fixation du prix - Fixe la population cible éligible aux traitement |
| Union Nationale des Caisses d'Assurance maladie (UNCAM) | Décide le taux de remboursement s'appuyant sur l'avis de la Commission de la Transparence avec le SMR |
| La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP) | Publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces. En particulier pour les technologies de santé ayant un impact budgétaire important sur les dépenses d'assurance maladie (Sup.20M). |
| Le comité économique des produits de santé (CEPS) | Fixe le prix du médicament en négociation avec les sponsors |
| Allemagne | |
| Institut pour la qualité et l'efficience des services de santé (ci-après IQWIG) | <ul style="list-style-type: none"> - Evalue et émet des recommandations sur la qualité et l'efficacité des TS - Encourage un meilleur contrôle des prix - Conseille le GBA |
| Le Comité Fédéral Conjoint (G-BA) | <ul style="list-style-type: none"> - Emet des recommandations sur : <ul style="list-style-type: none"> - Le remboursement - La prise en charge par l'Assurance maladie - Les bonnes pratiques cliniques - Evalue les bénéfices cliniques d'un médicament (après conseils de l'IQWIG) afin de le catégoriser |
| Association centrale des caisses d'assurance maladie (GKV) | <ul style="list-style-type: none"> - Participe à la négociation de prix et remboursement avec les fabricants - Représente les intérêts de l'Assurance maladie au niveau national |
| Royaume-Uni | |
| Département de la Santé « Department of Health » | Responsable de la direction stratégique des systèmes de santé et des services sociaux |

| | |
|---|--|
| <p>National Institute for health and Care Excellence (NICE)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Recommandation de prise en charge - Dépendant du Département de la Santé, mais est indépendant du gouvernement - Evaluation de l'efficacité clinique et de la balance coût-efficacité - Recommandations nationales (promotion de la santé, prévention, traitements) |
| <p>Monitor</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Réguler les paiements faits par CCGs aux fournisseurs pour tous les services du NHS. - Mettre en place des règles pour contrôler les prix des services de santé du NHS. - S'assurer que l'argent des contribuables soit bien dépensé. - Promouvoir et maintenir les intérêts des patients couverts par le NHS. |
| <p>NHS England</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Coordination au niveau national (performance du système et qualité des soins) - Contractualisation des soins primaires - Allocation des ressources aux CCG |
| <p>Clinical Commissioning Group (CCG) (Principaux gestionnaires de la santé)</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Création suite à la réforme de 2012, gérer par des médecins sur une zone géographique définie - Allocation des budgets accordés par le NHS England grâce à la contractualisation avec les hôpitaux publics et privés - Gestion au niveau local de l'ensemble des services en santé - Des primes sont versées par le NHS England aux CCGs les plus performants |
| <p>Cancer Drugs Fund</p> | <ul style="list-style-type: none"> - Finance les anticancéreux - Accorde provisoirement le remboursement d'une thérapie anticancéreuse en attendant des données en vie réelle pour prouver la réelle efficacité du traitement |

Bibliographie

Livres et revues scientifiques

1. Aaron S. and al. The High Cost of Prescription Drugs in the United States. *JAMA*. 2016;316(8):858-871.
4. Banta D. The development of health technology assessment. *Health Policy* 2003;63: 121–32.
6. Aris A and al, Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur J Health Econ* (2018) 19:123–152.
7. Buxton, M. Implications of the appraisal function of the NICE. *Value Health* 4(3), 212–216 (2001)
9. Angelis, A., Lange, A. & Kanavos, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur J Health Econ* 19, 123–152 (2018).
10. R. Kirkdale, J. Krell, C. O'Hanlon Brown, M. Tuthill, J. Waxman, The cost of a QALY, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 103, Issue 9, September 2010, Pages 715–720.
11. Claude Le Pen, Pierre Lévy. L'évaluation médico-économique, concepts et methodes.
13. Friedhelm. L and al. Implementation of AMNOG: An industry perspective, *Biometrical Journal* 58 (2016) 1, 76–88.
14. Ferriman, A. (2000), « Blair Will Have Difficulty in Matching European Spending », *British Medical Journal*, 320 (7230).
18. Or Z. Implementation of DRG Payment in France : issues and recent developments. 2014 ;117(2) :146-150.
19. Arrêté du 29 juillet 2003 instituant des tarifs forfaitaires de responsabilité pour des groupes génériques et en fixant le montant.
24. Henschke C, et al. Structural changes in the German pharmaceutical market: Price setting mechanisms based on the early benefit evaluation. *Health Policy* (2013).
29. Von der Schulenburg, J.M.G., Vauth, C., Mittendorf, T., Greiner, W.: Methods for determining cost-benefit ratios for pharmaceuticals in Germany. *Eur. J. Health Econ.* 8(Suppl 1), S5–S31 (2007).
31. Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C.D., Nuijten, M., Orlewska, E., Watkins, J., Trueman, P.: Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices–budget impact analysis. *Value Health* 10(5), 336–347 (2007)
32. Dintios, C.M., Worm, F., Ruof, J. et al. Different interpretation of additional evidence for HTA by the commissioned HTA body and the commissioning decision maker in Germany: whenever IQWiG and Federal Joint Committee disagree. *Health Econ Rev* 9, 35 (2019).
35. Golan, O., Hansen, P., Kaplan, G., Tal, O.: Health technology prioritization: which criteria for prioritizing new technologies and what are their relative weights? *Health Policy* 102(2), 126–135 (2011)
36. Kaltenthaler, E., Boland, A., Carroll, C., Dickson, R., Fitzgerald, P., Papaioannou, D.: Evidence review group approaches to the critical appraisal of manufacturer submissions for the NICE STA process: a mapping study and thematic analysis. *Health Technol. Assess.* (Winchester, England) 15(22), 1 (2011).

40. Jena, A.B., Philipson, T.J.: Endogenous cost-effectiveness analysis and health care technology adoption. *J. Health Econ.* 32(1), 172–180 (2013).
43. Le Pen C, Priol G, Lilliu H. What criteria for pharmaceuticals reimbursement? An empirical analysis of the evaluation of "medical service rendered" by reimbursable drugs in France. *Eur J Health Econ.* 2003;4(1): 30-6.
44. Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., Devlin, N., Smith, P.C., Sculpher, M.: Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol. Assess.* 19(14), 1–503, v–vi (2015)
45. Cheema PK, Gavura S, Migus M, et al. International variability in the reimbursement of cancer drugs by publically funded drug programs. *Curr Oncol* 2012;19:e165–76.
46. Kanavos P. Differences in costs of and access to pharmaceutical products in the EU. 2011
47. Kleijnen, S., George, E., Goulden, S., d'Andon, A., Vitre', P., Osin'ska, B., Rdzany, R., Thirstrup, S., Corbacho, B., Nagy, B.Z., Leufkens, H.G., de Boer, A., Goettsch, W.G.: Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health* 15(6), 954–960 (2012).
49. Ronald L Akehurst, Eric Abadie, Noël Renaudin. Variation in Health Technology Assessment and Reimbursement Processes in Europe. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Elsevier Inc (2017) 67 – 76.
50. Degrossat-Theas A, Paubel P, Parent de CO, et al. Temporary authorization for use: does the French patient access programme for unlicensed medicines impact market access after formal licensing? *Pharmacoeconomics* 2013;31:335–43
53. Peter J. Neumann, James D. Chambers, Françoise Simon and Lisa M. Meckley. Risk-Sharing Arrangements That Link Payment For Drugs To Health Outcomes Are Proving Hard To implement. *Health Affairs* 30, n°12 (2011): 2329–2337
54. Rafferty J. Costly failure of a risk sharing scheme. *BMJ* 2010;340:1282-1284., et Mc Cabe et coll. Continuing the scheme is unjustified. *BMJ* 2010; 340: 1285-1287

Congrès

2. The price of solvaldi and its impact on the U.S. health system 114th congress 97–329. Dec 2015.

Articles et rapports en ligne

3. Coleman MP, Alexe D-M, Albreht T, et al. Responding to the challenge of cancer in Europe. 2008.
5. World Health Organization, on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. Health Technology Assessment and Health Policy-Making in Europe 2008.
8. Comprendre l'évaluation médico-économique des produits de santé. www.has-sante.fr.
15. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS, Novembre 2016.
16. www.has-sante.fr.
21. La commission de transparence (CT) Rapport d'activité 2018.

22. IQWiG.: General methods version 5.
23. Ecker & Ecker, (2015). Reimbursement of innovative pharmaceuticals and medical devices in Germany, Hamburg.
28. Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, INCa, janvier 2018.
33. Coût des génériques en Europe et mécanisme de régulation des prix en Allemagne, en Angleterre et aux Pays-Bas, Sophie Delcroix Lopes, Saskia van der Erf, Points de repère n°39, CNAMTS, novembre 2012.
37. NICE.: Guide to the methods of technology appraisal. National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/article/pmg9/resources/non-guidance-guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2018-pdf> (April 2018)
38. The 2019 Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access.
39. Guide to the methods of technology appraisal. london: Nice, 2004
41. Rapport Polton Novembre 2015
42. Evaluation médico-économique en santé. IGAS, Rapport N° 2014-066R
48. EFPIA W.A.I.T. Indicator, 2018
51. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale, Muriel DAHAN, octobre 2013
52. EMINET. Managed Entry Agreements for Pharmaceuticals : The European Experience - Final report prepared by Alessandra Ferrario and Panos Kanavos - LSE Health, London School of Economics - April 2013

Législation

12. Code de la sécurité sociale - Article R163-2, Article L162-4, Article L. 162-17.
17. Code de la sécurité sociale. Article L.162-22-7 et articles R.162-45-6 à -45-11, article R. 163-4.
20. Code de la sécurité sociale. Article R322-2.
25. Article 35 SGB V Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel
26. Article 129 Abs. 1 SGB V zur Abgabe von preisgünstigen Arzneimitteln
27. Article 61 and 62 of sozialgesetzbuch SGB V-Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 22.3.2019 | 350.
30. AMNOG-Verhandlungen. Article 130b SGB V.
34. Article 6 (2) KHEntgG.

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

Nom : Rihani

Prénom : Tarik

Titre de la thèse :

Evaluations des Technologies de Santé en Europe et impacts sur la disponibilité
pour les patients

Mots-clés :

Evaluation Medico-Economique ; Evaluation des Technologies de Santé ; Disponibilité des TS ; Loi AMNOG ; Analyse Coût-Efficacité ; Impact Budgétaire ; ICER ; The EUnetHTA Project ; Service médical rendu ; Index Thérapeutique Relatif ; Amélioration du Service Médical Rendu ; Accès au Marché des TS ; Rapport Polton ; Mission Dahan.

Résumé :

Grâce à la recherche et l'innovation, de nouvelles technologies de santé onéreuses sont incluses dans le panier de remboursement de l'assurance maladie obligatoire des Etats européens. Afin d'équilibrer le budget alloué au remboursement des TS, les Etats tentent de se munir d'outils d'évaluations afin de mesurer le niveau de gain apporté par les TS. Ces évaluations sont réalisées dans des conditions de complexité politique et économique qui pourraient avoir un impact sur l'accès des patients aux TS innovantes.

Membres du jury :

Président : Eric Sergheraert, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Directeur de thèse : Eric Sergheraert, Professeur, Faculté de Pharmacie de Lille 2

Assesseur(s) : - Malik Ait Yahia, Pharmacien, Directeur associé "Market Access",
Laboratoires Bristol Myers Squibb (BMS)
- Olivier Héloir, Pharmacien, Affaires Publiques