

Université de Lille
Année Universitaire 2023/2024

Faculté de Pharmacie de Lille

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

**Soutenu publiquement le 22/03/2024
Par Clémence BENAULT**

**Les systèmes de santé encouragent-ils l'accès à
l'innovation des laboratoires pharmaceutiques ?**

Membres du jury :

Présidente et Directrice de thèse : Perroy Anne-Catherine, PU droit et économie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Sergheraert Eric, PU droit et économie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieure : Antoniali Léa, Market Access & HEOR lead Sanofi



Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
BEAUCOURT
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services
SAVINA

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel

Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique

UFR35

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien

Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas

Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie

Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Remerciements

A mon jury :

Madame Perroy,

Pour avoir spontanément accepté de m'accompagner dans la réalisation de cette thèse et pour m'avoir guidée tout au long de son écriture.

Pour votre écoute, votre implication, vos conseils, votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet,

Merci de me faire l'honneur aujourd'hui de présider et diriger ce jury.

Monsieur Sergheraert,

Pour avoir instantanément accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour vos enseignements de qualité durant mes études, toujours très enrichissants et intéressants.

A Léa,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer ce travail. Merci pour ces belles années chez Sanofi.

A ma famille, et tous ceux qui me demandent "A quand la thèse ?" On y est ! Merci pour votre soutien, et pour avoir pris le temps de relire cette thèse !

A mes amis,

Pour ces belles années passées en pharma à Lille, en master à Paris, ou encore actuellement à Boston.

Et pour n'oublier personne, je tiens à remercier toutes les personnes que j'ai croisées de près ou de loin et qui m'ont permis d'avancer dans mes études et mon parcours professionnel.

Contenus

I.	Une Europe qui tend à favoriser l'innovation	21
A.	Exemple de la France.....	21
1.	Remboursement et fixation du prix d'un médicament	21
2.	Grandes réformes mises en place pour favoriser l'accès aux médicaments	27
B.	Exemple de l'Allemagne	40
1.	Remboursement et fixation du prix d'un médicament	41
2.	Historique et grandes réformes	45
C.	L'EU-HTAR.....	47
1.	Contexte	47
2.	Objectifs.....	48
3.	Organisation	50
4.	Mise en place.....	51
5.	Exemple d'un produit pilote : venetoclax	53
II.	Comparaison avec le marché américain	59
A.	Les caractéristiques du système américain.....	59
B.	Mise sur le marché d'un médicament.....	61
C.	L'Inflation Reduction Act (IRA)	63
1.	Contexte	63
2.	Mise en place de la réforme.....	63
3.	Challenges de la réforme.....	65
III.	Illustrations.....	66
A.	Comparaison HTA de produits innovants aux USA, en France et en Allemagne.....	66
1.	Hemgenix.....	67
2.	Zynteglo	70
3.	Zolgensma	72
B.	Exemple des différences de prix de médicaments.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1 : Remises annuelles applicables en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAP

Tableau 2 : Majorations des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAP

Tableau 3 : Remises annuelles applicables en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAC

Tableau 4 : Majorations des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAC

Tableau 5 : Liste des 10 premiers produits concernés par l'IRA ainsi que les laboratoires exploitants ces produits

Tableau 6 : Ventés totales des blockbusters en 2020 - Axios

Liste des figures

Figure 1 : Accès au marché des médicaments en France

Figure 2 : Les critères d'évaluation de l'accès précoce

Figure 3 : La réforme de l'ATU en accès précoce - HAS

Figure 4 : Accès au marché des médicaments en Allemagne

Figure 5 : Implémentation de la régulation HTA – Commission Européenne

Figure 6 : Organisation du consortium - EU-HTA

Figure 7 : Conditions requises à la soumission d'un dossier – EU-HT

Figure 8 : Domination du marché du médicament nord-américain sur le reste du monde - Leem

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AMHV	Arzneimittel-Härtefall-Verordnung
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Medicament
AP1	Autorisation d'Accès Précoce pré-AMM
AP2	Autorisation d'Accès Précoce post-AMM
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
AP	Accès Précoce
CEB	Consortium Executive Board
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comite Economique des Produits de Santé
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
COIC	Conflict of Interest Committee
CPC	Cadre de Prescription Compassionnelle
CT	Commission de la Transparence
CSCQ	Committee for Scientific Consistency and Quality
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CTA	Coût de Traitement Annuel
DM	Dispositif Médicamenteux
DoD	Department of Defense
EMA	Agence Européenne du Médicament
EI	Effet Indésirable
EU-HTAR	European Health Technology Assessment Regulation
FIX	Facteur IX

FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Caisses d'assurance maladie publiques allemandes
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HAS	Haute Autorité de Santé
HMO	Health Maintenance Organizations
HTA	Health Technology Assessment
II	Indemnity Insurances
IQWiG	Institut für Qualität Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRA	Inflation Reduction Act
JCA	Joint Clinical Assessment
JO	Journal Officiel
JSC	Joint Scientific Consultation
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LFSS	Loi de Financement de Sécurité Sociale
MFP	Maximum Fair Price
OCDE	Organisation de coopération et de développement économique
ONDAM	Objectif National des Dépenses de Santé
PBM	Pharmacy Benefit Managers
PIB	Produit Intérieur Brut
PKV	Caisses d'assurance maladie privées allemandes
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PPO	Preferred Provider Organizations
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAP	Plan d'Analyse Statistique
SIDA	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
SMR	Service Médical Rendu
UE	Union Européenne
UNCAM	Union National des Caisses d'Assurance Maladie
USA	United State of America
VA	Veteran's Affairs

Introduction

La réglementation des prix et la politique de remboursement des médicaments ont un impact direct sur l'accès des patients aux produits pharmaceutiques. Les politiques varient de manière importante d'un pays à l'autre et par conséquent l'accès au médicament est inégal pour les patients au niveau international.

On observe d'une part une évaluation réglementaire commune dans les pays européens : l'autorisation de mise sur le marché (AMM), fondée sur des dispositions européennes harmonisées. Cette autorisation est principalement délivrée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) – on parle alors d'AMM centralisée – même s'il existe d'autres moyens d'obtention d'AMM via les autorités compétentes locales.

Mais en Europe, les décisions de remboursement et de fixation du prix des produits de santé sont fonction des politiques internes de chaque pays.

De l'autre côté de l'Atlantique, aux Etats-Unis, l'AMM des médicaments est régulée par la Food and Drug Administration (FDA). Le prix de ces produits n'est quant à lui pas régulé, comme dans la majorité des pays du monde, mais fixé de manière unilatérale par le laboratoire pharmaceutique.

Cette fixation du prix des médicaments engendre donc un déséquilibre entre les différents pays, le prix des médicaments prescrits aux Etats-Unis étant en moyenne de 2,5 (1) fois celui des autres pays de l'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE).

On observe par conséquent une divergence d'accès aux soins pour les patients avec 90% (2) des médicaments ayant obtenu une AMM lancés aux Etats-Unis, alors qu'en France seulement 55% le sont, majoritairement à cause d'un désaccord sur le prix entre le laboratoire exploitant et les autorités de tutelle.

L'objectif de cette thèse sera donc d'appréhender le fonctionnement des systèmes de santé en Europe par une étude des systèmes français et allemand et d'observer

l'impact d'une grande réforme mise en place au niveau européen sur l'accès à l'innovation pharmaceutique.

Il s'agira aussi de comprendre pourquoi il existe un tel déséquilibre avec le système américain au niveau du financement des médicaments, et ainsi la raison de la mise en place d'une nouvelle réforme de contrôle des prix.

Dans cette thèse, nous aborderons les politiques de santé, qui tendent à favoriser l'innovation pharmaceutique en Europe (I), tout en relevant que les Etats-Unis restent leader en la matière (II). Notre dernière partie sera consacrée à la présentation d'exemples illustrant nos développements (III).

Le terme « système de santé » étant large, nous allons nous focaliser dans cette thèse sur l'accès au marché des médicaments une fois l'AMM accordée jusqu'à la fixation du prix et les réformes qui en découlent.

I. Une Europe qui tend à favoriser l'innovation

Nous prendrons pour exemple la France (A) et l'Allemagne (B). Nous présenterons ensuite la mise en place de l'European Health Technology Assessment (EU-HTA), une réforme qui vise à simplifier, harmoniser et renforcer la mise à disposition des produits de santé pour les patients (C).

A. Exemple de la France

Nous étudierons le parcours d'accès au marché du médicament (1) ainsi que l'historique des réformes de santé qui ont eu pour objectif d'accélérer et/ou de favoriser l'accès au marché des produits innovants en France (2).

1. Remboursement et fixation du prix d'un médicament

En France, la procédure de droit commun d'accès au marché des médicaments débute par l'obtention d'une AMM, accordée selon une évaluation scientifique des données cliniques attestant de l'efficacité, de la qualité et de la sécurité du produit auprès de l'EMA (3) pour une procédure européenne (4), ou auprès de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) pour une procédure nationale (5).

Comme annoncé précédemment, nous allons nous focaliser dans cette thèse sur ce qui se passe après l'obtention d'une AMM et aborder les différentes conditions à

respecter ainsi que les étapes de fixation du taux de remboursement **(a)** puis celles de fixation du prix **(b)** du médicament.

a) Fixation du taux de remboursement du médicament

Une fois l'AMM obtenue, le laboratoire peut demander l'inscription du produit sur la liste des produits remboursables auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS).

La HAS est une autorité publique indépendante composée de commissions spécialisées dont la Commission de la Transparence (CT), qui va évaluer le Service Médical Rendu (SMR) (6) du médicament. Ce dernier s'apprécie au regard de cinq déterminants selon l'article L162-17 (7) du Code de la Sécurité Sociale (CSS) :

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

Le SMR sera classé dans une des quatre catégories suivantes : important, modéré, faible ou insuffisant. L'avis de la CT sera ensuite transmis à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance-Maladie (UNCAM) qui prendra la décision relative au taux de remboursement sur la base du SMR (8) déterminé par la HAS :

- Important : taux de remboursement de 65% (ou 100% dans certains cas) ;
- Modéré : taux de remboursement de 30% ;
- Faible : taux de remboursement de 15% ;
- Insuffisant : produit non remboursé.

b) Fixation du prix du médicament

Si la CT a octroyé un SMR suffisant au médicament, alors cette dernière fixera ensuite une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) dudit médicament qui se traduit par différentes notes :

- ASMR I : majeure
- ASMR II : importante
- ASMR III : modérée
- ASMR IV : mineure
- ASMR V : absence d'amélioration

Cette appréciation mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport aux alternatives existantes et tout particulièrement aux comparateurs cliniquement pertinents.

Le comparateur cliniquement pertinent est défini dans la doctrine de la CT (8) comme pouvant être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients.

L'ASMR est une appréciation à un instant donné dans un environnement pouvant être amené à évoluer.

Les principales attentes de la CT pour évaluer l'ASMR sont :

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

Le prix sera ensuite fixé sur la base :

- de l'ASMR,
- du prix des médicaments à même visée thérapeutique,
- des volumes de ventes envisagées,
- de la population cible,
- des prix pratiqués à l'étranger

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés du Travail, de la Santé et des Solidarités mais aussi de l'Économie, des Finances et de la Souveraineté industrielle et numérique, sera responsable de mener une négociation avec le laboratoire exploitant, ou, à défaut d'accord, le prix sera fixé de manière unilatérale par le CEPS (9). En cas d'échec des négociations, le laboratoire peut parfois renoncer à la commercialisation du produit.

Le prix facial (Prix Fabricant Hors Taxe ou PFHT) sera publié dans le cadre de l'arrêté d'inscription du médicament sur la liste de remboursement. En revanche, des clauses confidentielles seront négociées aboutissant à un prix net généralement différent du prix liste.

Plus largement, le CEPS (10) veille à ce que les dépenses remboursées du médicament soient compatibles avec l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) voté annuellement par le Parlement dans le cadre de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS).

Cependant, il a été constaté un besoin d'accès aux médicaments plus rapide afin de répondre aux besoins des patients.

Nous pouvons donc voir que les décisions prises ne permettent pas de laisser de la place à de l'innovation. La possibilité d'innover pour répondre aux besoins du marché pour l'accès aux médicaments est donc possible dans d'autres mesures, dans la suite du processus.

Nous allons donc voir ci-dessous les différentes réformes mises en place au cours du temps qui ont tendu à favoriser l'innovation en permettant de réduire les délais d'accès aux médicaments considérés comme innovants.

La figure ci-dessous présente les différentes évaluations du médicament en France, à partir de l'AMM jusqu'à la fixation de son prix.

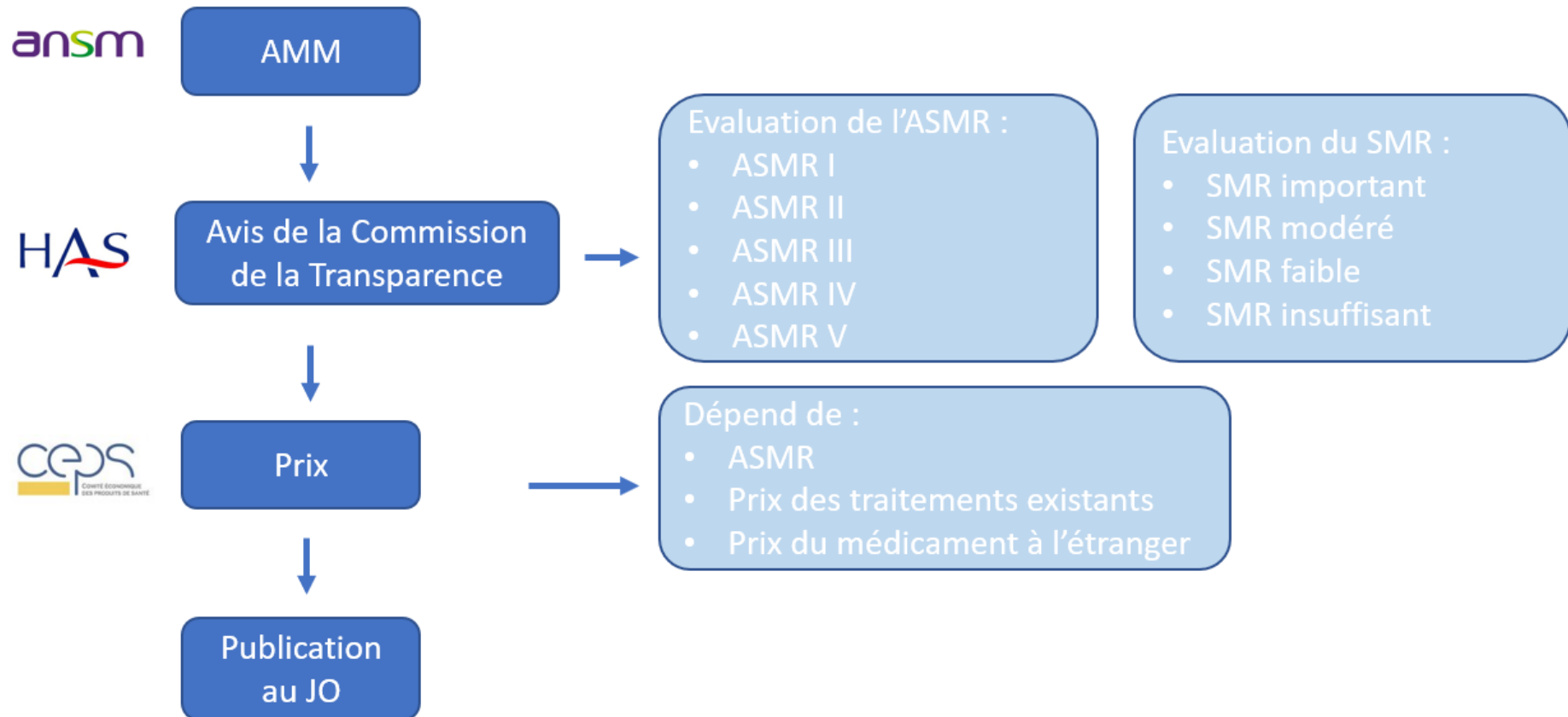


Figure 1 : Accès au marché des médicaments en France

2. Grandes réformes mises en place pour favoriser l'accès aux médicaments

Le système de santé français est un système en mouvement. En effet, de nombreuses réformes ont eu lieu afin de tenter d'améliorer l'accès des médicaments sur le marché tout en assurant la sécurité des patients.

Les premières innovations datent des années 1980. Face à l'apparition du SIDA, les autorités se sont vues obligées d'innover afin de mettre en place des Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) pour permettre aux patients d'obtenir des traitements plus rapidement par dérogation au principe de l'AMM. Cette dérogation était possible pour les patients répondant à un besoin médical non couvert, afin de traiter une maladie grave et présentant un rapport bénéfice / risque présumé favorable. En effet, les associations de malades exercent alors une pression sur les pouvoirs publics afin que les traitements, même lorsqu'ils sont encore en cours d'investigation, puissent être mis à la disposition du patient (11). A cette époque, aucun cadre ne permettait l'utilisation précoce des médicaments avant l'obtention d'une AMM.

Déroger au principe d'AMM est un avancement en terme de processus mais également au niveau médical. Cela a, par exemple, permis à environ 30 000 patients au cours de l'année 2020 (12) d'avoir eu accès à des soins qu'il n'aurait pas été possible d'avoir si cette dérogation n'avait pas été faite.

Cette période a été l'impulsion vers de nouvelles réformes. Nous allons voir ci-dessous les différentes réformes mises en place depuis la loi Huriet de 1988 **(a)** jusqu'à la LFSS de 2022 **(e)**.

a) Loi Huriet 1988

Le décret n°90-872 (13) du 27 septembre 1990 portant application de la loi Huriet de 1988 introduit les dispositions suivantes :

« En cas de nécessité impérieuse pour la santé publique, le promoteur peut être autorisé à fournir à titre onéreux à des établissements de soins un médicament dans des conditions fixées par les ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Cette autorisation ne peut être accordée qu'après avis de la Commission mentionnée à l'article R. 5140 et lorsque toutes les conditions sont réunies :

- *Le médicament est destiné à traiter une maladie grave*
- *Il ne peut être remplacé par aucun traitement*
- *Il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisante pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre de la Santé*
- *Le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'AMM*

L'autorisation mentionnée au 2^{ème} alinéa du présent article est accordée pour une durée maximale d'un an. »

b) Loi du 8 décembre 1992

Ce mécanisme d'accès temporaire et dérogatoire pour les traitements les plus nécessaires sera consacré légalement par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 (14) sur le dispositif d'ATU, introduit à l'article L. 601-2 du Code de la santé publique. En effet, une mise à disposition de médicaments sans AMM, importés ou en cours d'expérimentation devient possible.

« L'utilisation à titre exceptionnel de certain médicaments est permise lorsque ceux-ci :

- Sont destinés à traiter des pathologies graves, alors qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, dès lors que leur efficacité est fortement présumée au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue du dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché ;*
- Sont destinés à des patients atteints de maladies rares, et dès lors qu'il n'existe aucun médicament autorisé au sens de l'article L-601 ;*
- Sont importés en vue de leur prescription pour un malade nommément désigné, sous la responsabilité de leur médecin traitant dès lors qu'ils sont autorisés à l'étranger ».*

c) Loi du 28 mai 1996

La loi précédente est modifiée par la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 (15) afin de conditionner la procédure d'ATU au respect des critères suivants (16) :

- Le médicament ne dispose pas d'une AMM en France ;
- Il est proposé pour traiter une maladie rare ou grave ;
- Il n'existe pas de traitement approprié ;
- Il existe une présomption d'efficacité et de sécurité des produits.

Cette politique ambitieuse, pionnière et volontariste en matière d'accès précoce des patients français aux médicaments a fait ses preuves en France et a évolué au cours du temps.

Les prix des médicaments sous ATU, également appelés « indemnités », sont fixés de façon libre par les laboratoires et le traitement est pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Toutefois, puisque ces médicaments sont financés par la sécurité sociale, il a été mis en place des mécanismes de régulation afin de modérer le niveau

des dépenses prises en charge face à la forte augmentation des indemnités demandées par les exploitants des molécules en ATU (voir *infra*).

d) LFSS 2021

L'article 78 (17) de la LFSS de 2021 a posé les bases d'une refonte du système dérogatoire existant d'accès et de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'ATU tout en garantissant la pérennisation des accès pour les patients. Cette réforme, mise en application le 1^{er} juillet 2021, avait vocation à simplifier et harmoniser les procédures, garantir un accès et une prise en charge immédiats des patients, tout en assurant la soutenabilité financière du dispositif.

Cette réforme met en place deux nouveaux dispositifs d'accès et de prise en charge par l'assurance maladie :

- **L'accès précoce** (18) qui vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une demande d'AMM (dans le cas d'une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM) dans un délai de deux ans ou une demande de remboursement de droit commun (dans le cas d'une demande d'AAP post-AMM).

Contrairement aux ATU qui étaient régulées par l'ANSM, les demandes d'AAP sont déposées par le laboratoire auprès de la HAS, des ministres chargés du Travail, de la Santé et des Solidarités et de l'ANSM uniquement dans le cas d'une AAP pré-AMM.

L'accès précoce est ainsi réservé à certaines spécialités qui se doivent de répondre à des critères (19) bien définis :

- L'efficacité et la sécurité sont fortement présumées (Dans le cas d'une demande d'AAP pré-AMM, et donc évalué par l'ANSM) ;
- Le médicament doit être destiné à traiter des maladies rares, graves ou invalidantes ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée ;
- Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.

La figure ci-dessous présente les différents critères d'évaluation de l'accès précoce, celui relevant de l'évaluation de l'ANSM et ceux relevant de la HAS pour l'AP1 et uniquement ceux relevant de la HAS pour l'AP2.

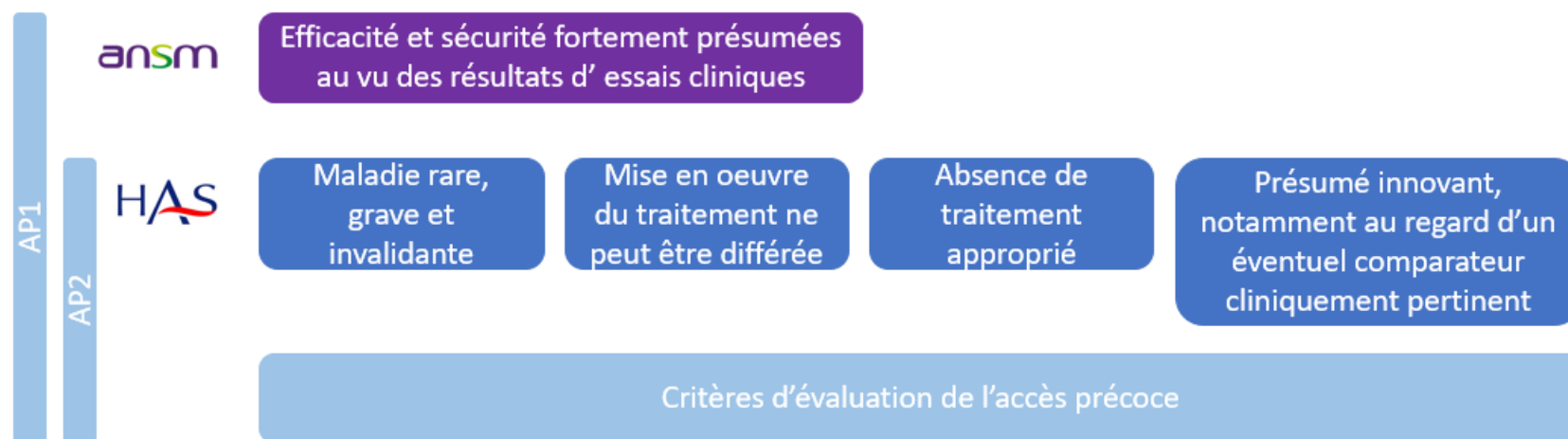


Figure 2 : Les critères d'évaluation de l'accès précoce

- **L'accès compassionnel** vise les médicaments non nécessairement innovants et ne faisant pas l'objet de recherche impliquant la personne humaine à des fins commerciales. Ces produits ne sont donc pas destinés à obtenir une AMM mais répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert et dont l'ANSM doit être en capacité de présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable.

Contrairement à l'accès précoce, l'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC), octroyée par l'ANSM à la demande d'un médecin pour un de ses patients, vise des besoins médicaux auxquels peuvent répondre des médicaments pour lesquels le laboratoire n'a pas de stratégie commerciale.

L'ANSM pourra toutefois également octroyer une AAC pour des médicaments qui font l'objet de recherches cliniques à des fins commerciales à un stade précoce dans une indication considérée.

L'octroi de ces AAC dites très précoces est soumis à plusieurs conditions d'éligibilité, qui rapproche ce dispositif de l'accès précoce en en faisant une porte d'entrée via le compassionnel :

- La mise en œuvre du traitement ne doit pas pouvoir être différée ;
- Le patient ne peut pas participer à cette recherche ;
- L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament doit s'engager à déposer une demande d'accès précoce dans un délai déterminé suivant la première autorisation « compassionnelle pré-précoce ».

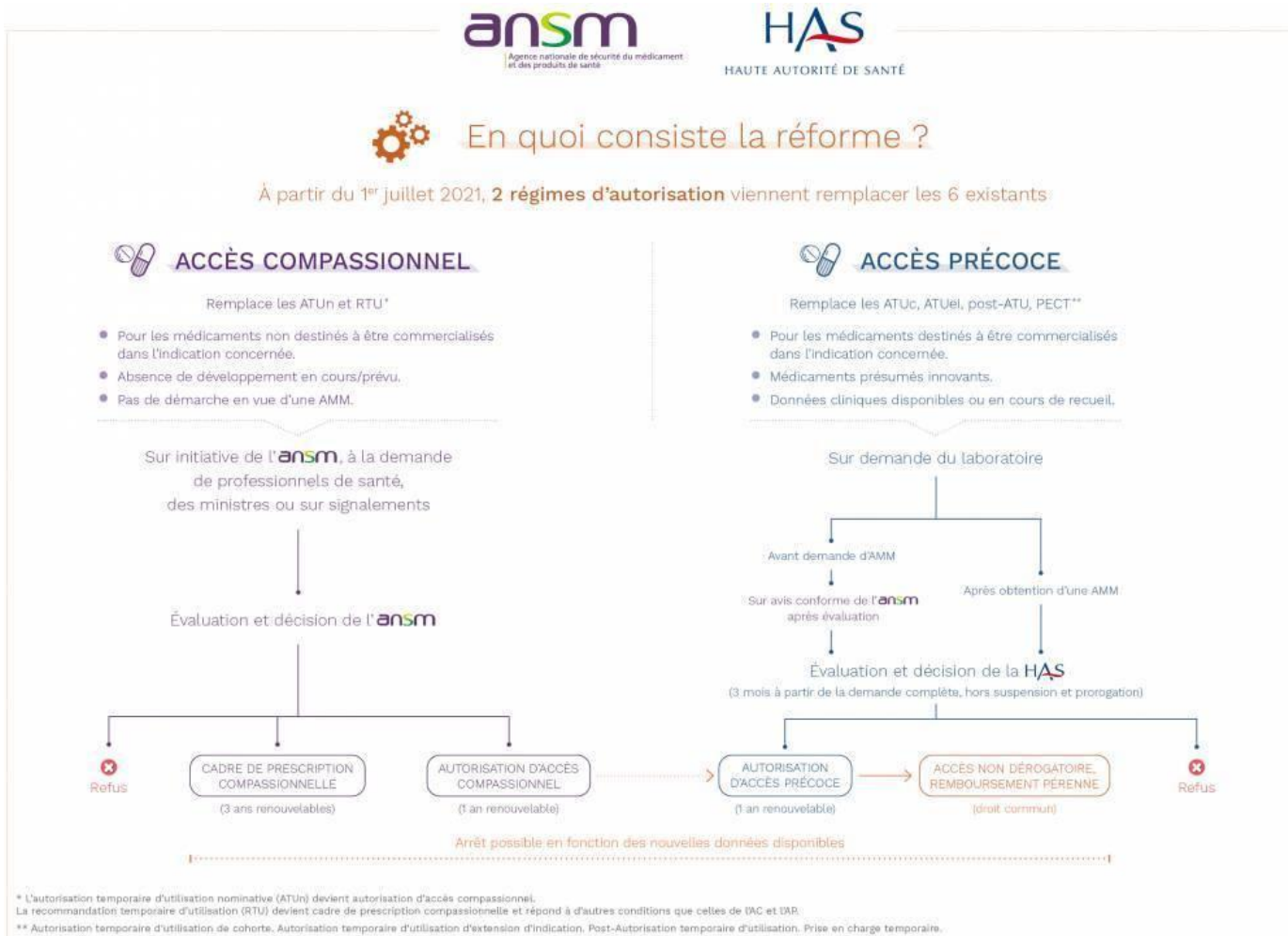


Figure 3 : La réforme de l'ATU en accès précoce (20) - HAS

Les médicaments bénéficiant d'un accès précoce ou compassionnel sont pris en charge automatiquement à 100% par l'Assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation. Ils sont fournis à l'établissement de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire (21).

Le laboratoire, qui bénéficie d'un accès précoce et de la prise en charge associée dans une indication donnée, s'engage à assurer les continuités des traitements initiés (22)

:

- Pendant toute la durée de la prise en charge précoce ;
- Puis pendant une durée minimale d'un an à la suite de l'arrêt de cette prise en charge précoce.

Au-delà de l'arrêt de la prise en charge précoce au titre de l'article L. 162-16-5-1 du CSS (23), deux situations doivent être considérées :

- si la spécialité est inscrite au remboursement (liste ville, collectivités ou rétrocession) dans l'indication considérée, les conditions de prise en charge au titre de l'inscription sur ces listes s'appliquent ;
- dans le cas contraire, les dernières conditions de prise en charge au titre de l'accès précoce sont maintenues, pour une durée de trois mois. Cette période est incluse dans le calcul des remises « de débouclage » (voir *infra*).

Le manquement d'un laboratoire à ces obligations peut conduire le CEPS à prononcer une pénalité financière.

Nous allons compléter cette partie avec un paragraphe sur le financement des AAP **(1)** via les remises annuelles et les remises de débouclage puis sur le financement des AAC **(2)** via les forfaits annuels ou les indemnités tarifaires.

(1) Financement des AAP

Il existe un double mécanisme de remises à reverser à l'assurance maladie :

- **Remises annuelles** (24) calculées sur la base du Chiffre d'Affaires Hors Taxes (CAHT).

Le laboratoire doit déclarer au CEPS le montant du chiffre d'affaires annuel de l'année précédente ainsi que le nombre d'unités fournies pour l'indication faisant l'objet de l'AAP. On retrouve ci-dessous le barème publié par le ministère de la santé indiquant le taux de remises applicable selon le CAHT pour l'indication faisant l'objet de l'AAP.

Pour la partie de CAHT* comprise entre	Taux de remises applicable
0 € et 1 000 000,00 €	10 %
1 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	25 %
5 000 000,01 € et 20 000 000,00 €	35 %
20 000 000,01 € et 50 000 000,00 €	50 %
50 000 000,01 € et 100 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 100 000 000 €	70 %

**chiffre d'affaire hors taxes*

Tableau 1 : Remises annuelles applicables en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAP

A noter que le CSS prévoit des taux de majorations de ces remises annuelles applicables dans les situations suivantes :

Situations	Nombre de points de majorations
Absence de dépôt d'une demande d'AMM ¹ dans les deux ans suivant l'octroi de l'AAP ² ;	5 points
Absence de dépôt d'une demande de remboursement dans de délai d'un mois après l'octroi de l'AMM ;	5 points
Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de 180 jours à compter de la demande d'inscription sur une des listes de remboursement et, au bout d'un trimestre supplémentaire ³	3 points
Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de 360 jours à compter de la demande d'inscription sur une des listes de remboursement et, à chaque trimestre supplémentaire ⁴	5 points
Inscription au remboursement d'une alternative thérapeutique identifiée par la Haute Autorité de santé comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée ;	10 points
Amélioration du service médical rendu mineure	10 points
Absence d'amélioration du service médical rendu	20 points
Service médical rendu insuffisant	35 points

Tableau 2 : Majorations des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAP

- **Remise de débouclage** qui résulte de la différence entre le prix final négocié avec le CEPS dans le cadre du droit commun et la somme du montant de l'indemnité revendiquée par le laboratoire et le montant des remises annuelles versées.

Par convention avec le CEPS, si le laboratoire verse les remises en une seule fois, une décote maximale de 3% (21) est appliquée.

(2) *Financement des AAC*

Il existe deux possibilités (25) (article L.162-16-5-1-1 du CSS) :

- Le médicament est pris en charge sur la base d'un forfait annuel par patient défini par arrêté des ministres.
- Le médicament est pris en charge au montant de l'indemnité tarifaire librement fixée par le laboratoire.

Le même double mécanisme de remises que pour les AAP est mis en place avec des remises annuelles et des remises au débouclage. En revanche, les taux de remises (24) sont spécifiques aux AAC :

Pour la partie de CAHT* comprise entre	Taux de remises applicable
0 € et 1 000 000,00 €	0 %
1 000 000,01 € et 2 000 000,00 €	20 %
2 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 5 000 000,00 €	80 %

Tableau 3 : Remises annuelles applicables en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAC

Il en est de même pour les majorations :

Situations	Nombre de points de majorations
Absence de dépôt d'une demande d'AAP dans les 12 ou 18 mois (maladie rare) suivant la délivrance de la première autorisation	5 points
Tous les 50 patients traités annuellement	2 points

Tableau 4 : Majorations des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAC

e) LFSS 2022

Dans l'article 62 de la LFSS pour 2022 (26), un autre dispositif a été présenté comme un processus en expérimentation pour une durée de deux ans : l'accès direct.

Dans la partie suivante, nous allons approfondir les objectifs **(1)** ainsi que les conditions d'éligibilité **(2)** de l'accès direct.

(1) Objectif de l'accès direct

Cette prise en charge, pour une durée d'un an, est prévue comme un complément de l'accès précoce. Les produits concernés sont les spécialités pharmaceutiques ne faisant pas l'objet dans une indication particulière d'une AAP, mais disposant d'une AMM dans l'indication sollicitée, sans être déjà inscrites dans d'autres indications sur la liste « ville », ni prises en charge au titre d'un accès compassionnel et dispensées en pharmacie d'officine à ce titre.

(2) Conditions d'éligibilité

La prise en charge d'une spécialité par les régimes obligatoires d'assurance maladie, pour une indication donnée, est conditionnée aux critères suivants :

- La demande de prise en charge est déposée par l'exploitant auprès des ministres chargés du Travail, de la Santé et des Solidarités dans le mois suivant la publication de l'avis de la CT et au plus tard le 17 juillet 2025 ;
- Dans le cas où la spécialité relève de la réserve hospitalière, celle-ci remplit les critères d'éligibilité à l'inscription sur la liste en sus. Une demande d'inscription sur cette liste est adressée aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale concomitamment à la demande de prise en charge au titre de l'accès direct ;
- Le niveau de SMR de la spécialité dans la ou les indications considérées est au moins majeur ou important ;

- Le niveau d'ASMR de la spécialité dans la ou les indications considérées est au moins mineure (de niveau I à IV) ;
- L'exploitant s'engage à assurer les continuités de traitement des patients initiés pendant le dispositif d'accès direct ainsi que pendant une durée minimale d'un an à compter de l'arrêt de la prise en charge au titre de ce dispositif, sauf si la spécialité, dans l'indication concernée, fait l'objet d'un arrêt de commercialisation pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité des patients.

Au cours des années, les réformes ont ainsi mené à un système de santé régulant la mise sur le marché des produits de santé innovants. En effet, les accès dérogatoires détaillés ci-dessus permettent aux patients d'avoir accès à des produits non encore accessibles selon la procédure de droit commun.

B. Exemple de l'Allemagne

Comme pour la France, nous étudierons le parcours d'accès au marché du médicament dans ce pays **(1)** ainsi que les principales réformes de santé qui visent un meilleur accès aux produits innovants en Allemagne **(2)**.

Dans cette thèse, nous n'évoquerons pas les produits non éligibles au remboursement, c'est-à-dire les médicaments non prescrits et les traitements pour les affections mineures. En effet, comme pour la France, les médicaments non remboursés ont, en Allemagne, un prix libre fixé par l'industriel.

1. Remboursement et fixation du prix d'un médicament

Nous aborderons les différentes conditions à respecter ainsi que les étapes de fixation du remboursement **(a)** puis du prix **(b)** du médicament.

a) Remboursement du médicament

En Allemagne, lorsqu'un produit prescrit sur ordonnance reçoit une AMM, il est automatiquement remboursé en intégralité. Il n'existe ici pas de différentes catégories dans le remboursement (27), contrairement à la France.

Le Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), institution légale publique, peut demander des recommandations à l'Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), un organisme indépendant qui rend des conclusions scientifiques, afin d'évaluer le bénéfice additionnel du médicament par rapport à un médicament de comparaison en se basant sur le code social allemand. Lors de cette évaluation, les critères suivants (28) sont pris en compte :

- La réduction de la durée de la maladie ;
- La réduction des effets secondaires ;
- L'amélioration de la qualité de vie.

Le G-BA suit généralement les recommandations de l'IQWiG, mais étant décisionnaire final de l'évaluation, il peut choisir de s'en éloigner, en le justifiant.

Suite à cette évaluation, le G-BA classe le produit dans l'une des 6 catégories suivantes (29) :

- 1 – Bénéfice thérapeutique supplémentaire majeur
- 2 – Bénéfice thérapeutique supplémentaire considérable
- 3 – Bénéfice thérapeutique supplémentaire mineur
- 4 – Bénéfice thérapeutique supplémentaire non quantifiable

5 – Aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire

6 – Bénéfice supplémentaire inférieur à celui du traitement de comparaison .

Notons que cette évaluation ne concerne ni les médicaments dont l'impact budgétaire est inférieur à 1 million d'euros par an ni les indications pédiatriques.

b) Fixation du prix du médicament

En Allemagne, le prix des médicaments est fixé selon des groupes de prix de référence, comportant des molécules ayant le même principe actif, un mécanisme d'action similaire ou encore un effet thérapeutique comparable. Pour ne pas être associé à un groupe de référence, le produit doit prouver une efficacité supérieure aux autres.

Toutefois, si le produit ne peut être inclus dans un groupe de prix de référence et qu'un nouveau groupe ne peut pas être formé, il est exigé qu'un prix réduit, en Coût de Traitement Annuel (CTA), soit appliqué.

- Dans le cas où le médicament est considéré comme entrant dans les catégories 1 à 4

Le prix est libre (30) l'année suivant le lancement des produits concernés. En effet, les laboratoires ne sont pas soumis au contrôle des prix en attendant la réalisation d'une évaluation précoce des bénéfices dans les six mois suivant la décision par la G-BA. Lors du lancement de nouveaux produits innovants remboursables, les industriels doivent soumettre un dossier de bénéfice précoce au G-BA pour que cette évaluation soit effectuée dans les six mois. Cette période appelée « pré-AMNOG » permettaient aux produits innovants d'obtenir un prix non contrôlé pendant une période d'un an et le prix était effectif le 1^{er} jour du treizième mois après le lancement du produit.

Il est à noter qu'une réforme est en cours afin de réduire la période de prix libre d'un an à six mois. En effet, le prix sera effectif rétroactivement au bout du 7^{ème} mois, en attente de la fin des négociations au 12^{ème} mois.

- Pour les médicaments entrant dans les catégories 5 et 6

Ils sont automatiquement pris en charge dans le cadre du système de remboursement du prix de référence.

Une évaluation coût-avantages peut être demandée par le fabricant d'un médicament considéré comme n'offrant aucun avantage supplémentaire, dans un délai d'un an à compter de la date de mise sur le marché.

Dans des cas particuliers, un médicament peut être remboursé lors qu'il est utilisé hors-AMM : par exemple lorsqu'il est recommandé par un groupe d'expert au sein du G-BA ou encore lorsque cette utilisation hors-AMM est anticipée par le laboratoire comme future voie de traitement.

Il est également important de noter que le système allemand est décentralisé. Le laboratoire peut ainsi négocier des remises confidentielles, directement avec les 130 caisses d'assurance maladie du pays.

Pour les médicaments remboursés, les fabricants doivent verser des remises obligatoires aux caisses d'assurance maladie publiques (GKV) et privées (PKV). Ils peuvent également conclure des accords de remises volontaires avec les caisses d'assurance maladie.

Le G-BA peut, à tout moment, retirer le médicament de la liste des produits remboursables ou restreindre le remboursement par exemple à une partie de la population ou du dosage.

Il est à noter que des discussions sont en cours afin de réformer les négociations de prix en Allemagne. Ainsi, le cadre ci-dessus exposé peut être amené à évoluer au cours des prochains mois.

La figure ci-dessous présente les différentes évaluations du médicament en Allemagne, à partir de l'AMM jusqu'à la fixation de son prix.

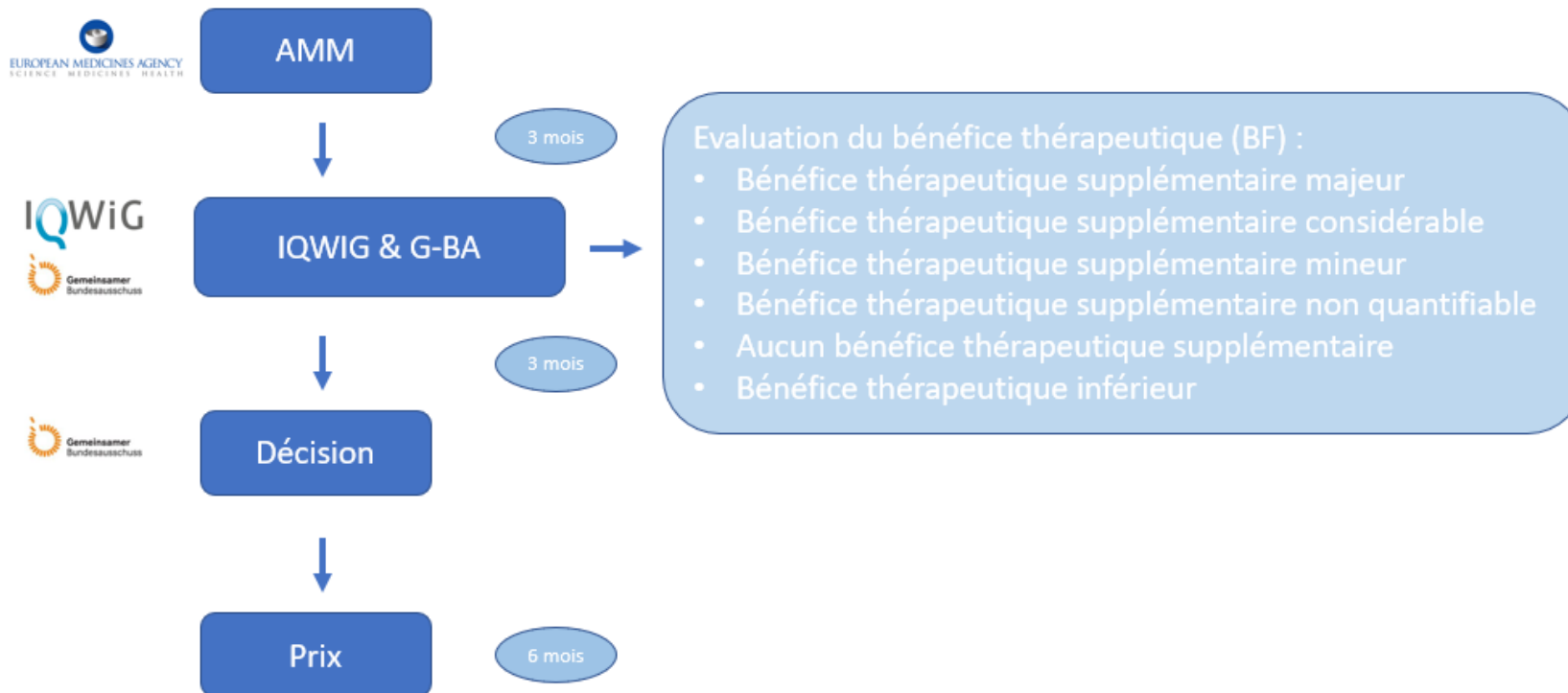


Figure 4 : Accès au marché des médicaments en Allemagne

2. Historique et grandes réformes

Le système d'assurance maladie allemand a été mis en place sous le chancelier Bismarck en 1882, et a largement influencé le système français qui date de 1928.

Il existe en Allemagne une régulation du système au niveau national par le ministère de la santé (Ministerium für Gesundheit). En revanche, les décisions en matière de paiement et de mise à disposition des soins sont réalisées de manière décentralisées par région.

Au cours du temps, il existe un écart entre l'évolution des recettes et des dépenses lié au vieillissement de la population, au progrès médical et pharmaceutique, à l'absence de restriction d'accès mais encore au paiement à l'acte, ce qui a donc nécessité des réformes afin de maintenir le système le plus adapté et solide financièrement.

Nous allons voir ci-dessous les différentes réformes mises en place depuis la création de l'IQWIG en 2004 **(a)** jusqu'à la loi AMNOG de 2011 **(c)**.

a) Création de l'IQWIG – 2004

En 2004, une grande réforme qui visait à augmenter la participation des ménages et favoriser un passage à une gouvernance concurrentielle est mise en place avec la création de l'IQWIG (31). L'IQWIG est un organisme scientifique indépendant chargé d'évaluer la qualité et l'efficacité des soins de santé (32) contrairement au G-BA qui est un comité fédéral conjoint composé de médecins, dentistes, hôpitaux, caisses d'assurance maladie. Ses missions concernent l'évaluation clinique ainsi que l'évaluation coût-bénéfice, ces dernières réalisées principalement à la demande du G-BA (mais peuvent également provenir du Ministère fédéral de la santé, des représentants de patients au sein du G-BA ou encore du Commissaire du gouvernement fédéral).

b) German Medicinal Product Act – 2010

En 2009, une loi est mise en place afin de permettre un accès compassionnel, AMHV (33) (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung) aux produits n'ayant pas encore obtenu d'AMM. Les médicaments peuvent ainsi être mis à disposition gratuitement pour les patients souffrant d'une maladie gravement invalidante ou qui engage le pronostic vital et qui ne peut être traitée de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Il s'agit ici d'un accès compassionnel, l'accès pour un patient individuel n'est pas pris en compte dans cette loi.

c) Loi AMNOG – 2011

Le 1^{er} janvier 2011, est entrée en vigueur la loi AMNOG sur la réforme du marché des médicaments qui révisé entièrement les règles de fixation du prix des médicaments nouvellement autorisés et remboursés par l'assurance maladie obligatoire. Cette réforme vise à mieux contrôler les prix. Initialement controversée par la plupart des pays européens, elle occupe finalement une position centrale en Europe grâce à sa solidité scientifique (34). En effet, avant cette loi, les laboratoires pharmaceutiques fixaient librement leurs prix en Allemagne, qui étaient en moyenne 26% (30) supérieurs aux prix des autres pays de l'Union Européenne (UE).

A noter que depuis cette réforme, les produits orphelins avec un chiffre d'affaires supérieur à 50 millions d'euros sont toujours considérés comme apportant un bénéfice additionnel. L'évaluation concerne seulement le niveau du bénéfice additionnel (G-BA) et la négociation du prix avec remise est obligatoire par rapport au prix de lancement fixé par l'industriel (GKV-SV).

Nous avons précédemment détaillé la France et l'Allemagne, faisant partie des pays leader en l'Europe en termes de systèmes de santé et d'accès aux produits innovants pour les patients. La partie suivante traitera l'approfondissement d'une réforme en cours de développement au niveau européen, l'EU-HTAR (European Health Technology Assessment Regulation) qui a pour objectif principal d'harmoniser les décisions des HTA en Europe.

C. L'EU-HTAR

Dans un premier lieu, nous tenterons de comprendre pourquoi cette réforme est en cours de développement à travers l'analyse de son contexte **(1)** et de ses objectifs **(2)**. Nous préciserons ensuite son organisation **(3)** et comment elle est mise en place **(4)** avant de prendre l'exemple d'un produit pilote **(5)**.

1. Contexte

L'hétérogénéité des systèmes de santé en Europe reflète une méthodologie des rapports coût-efficacité différente, des priorités sanitaires différentes ou encore une approche scientifique dépendante des cultures et de l'histoire des systèmes de santé des différents pays européens.

Cependant, une tendance à l'harmonisation émerge depuis quelques années et l'Europe souhaite créer un réseau efficace et durable pour les évaluations de santé en soutenant la collaboration entre les organisations d'évaluation européennes (35).

En effet, comme présenté précédemment pour la France et l'Allemagne, on retrouve dans chaque système de santé des évaluations de médicaments propres à chaque pays. Cela engendre donc une duplication des efforts ; par exemple en France, en 2023, la HAS a rendu plus de 420 avis/décisions (36) de droit commun qui sont également réalisées dans la grande majorité des autres pays européens.

Ainsi, la Commission Européenne a, pour les médicaments et les DM (dispositifs médicaux) commencé les discussions à propos de cette réforme en 2004, celle-ci a ensuite été adoptée en 2021 afin d'être effective en 2025 (Figure 5).



Figure 5 : Implémentation de la réglementation HTA – Commission Européenne

2. Objectifs

La Commission Européenne, via l'EU-HTAR, vise à transformer l'accès aux médicaments et l'innovation médicale pour ses citoyens. Voici les piliers de cette transformation :

- Coopération et synergie entre les agences d'évaluation :

L'EU-HTAR encourage le partage des connaissances et des évaluations entre les agences nationales, optimisant ainsi les ressources et l'expertise.

Une évaluation réalisée dans un pays peut être réutilisée dans d'autres, accélérant le processus et favorisant l'harmonisation européenne.

- Un accès aux médicaments plus juste et plus rapide :

L'EU-HTAR s'engage à faciliter et à rendre plus équitable l'accès aux médicaments pour tous les patients de l'Union Européenne.

Les 27 États membres s'unissent pour garantir un système d'évaluation transparent et efficace, réduisant les disparités d'accès entre les pays.

- Accélérer l'innovation médicale durable :

L'EU-HTAR vise à réduire les délais d'accès aux médicaments pour les patients, tout en s'assurant de la pérennité du système de santé.

En effet, encourager l'innovation tout en garantissant la qualité et la sécurité des médicaments est au cœur de la mission de l'EU-HTAR.

- Des données fiables et transparentes :

L'EU-HTAR s'engage à définir des règles claires pour l'utilisation des données de vie réelle et à garantir la qualité des données cliniques.

Cette approche permettra une meilleure prise de décision basée sur des preuves scientifiques solides.

- Promouvoir l'excellence dans l'évaluation des médicaments :

L'EU-HTAR s'engage à diffuser les meilleures pratiques et à encourager l'harmonisation des méthodes et processus d'évaluation entre les agences.

L'objectif est de garantir une évaluation rigoureuse, transparente et efficace des médicaments.

En résumé, l'EU-HTAR vise à révolutionner l'évaluation des médicaments en Europe, en favorisant la collaboration, l'équité, l'innovation et l'excellence. L'ambition est d'améliorer l'accès aux médicaments pour tous les patients et de garantir un système d'évaluation robuste et durable.

3. Organisation

Au sein de cette organisation, on retrouve plusieurs comités (Figure 6) tels que :

- **Le CEB** (Consortium Executive Board) : ce comité comporte 13 membres d'agences nationales telles que la HAS, le G-BA, l'AEMPS ou encore l'AIFA. Il est le décisionnaire final du consortium EUnetHTA21.
- **Le CSCQ** (Committee for Scientific Consistency and Quality) : ce comité est responsable de la cohérence scientifique ainsi que de la qualité des activités et des livrables. Sa configuration va dépendre des sujets concernés : on retrouve le CSCQ JCA (Joint Clinical Assessment), le CSCQ JSC (Joint Scientific Consultation) et le CSCQ transversal.
 - Le JCA est l'évaluation commune suite à la soumission du dossier clinique soumis par l'industriel.
 - Les JSC sont les consultations scientifiques communes avec les agences HTA afin d'orienter les industriels sur la mise en place du schéma d'étude clinique permettant de fournir le meilleur niveau de preuve et facilitant l'accès en Europe.
- **Le COIC** (Conflict of Interest Committee) : ce comité neutre et indépendant examine les déclarations des participants impliqués dans les JCA et les JCS afin de vérifier les conflits d'intérêt.

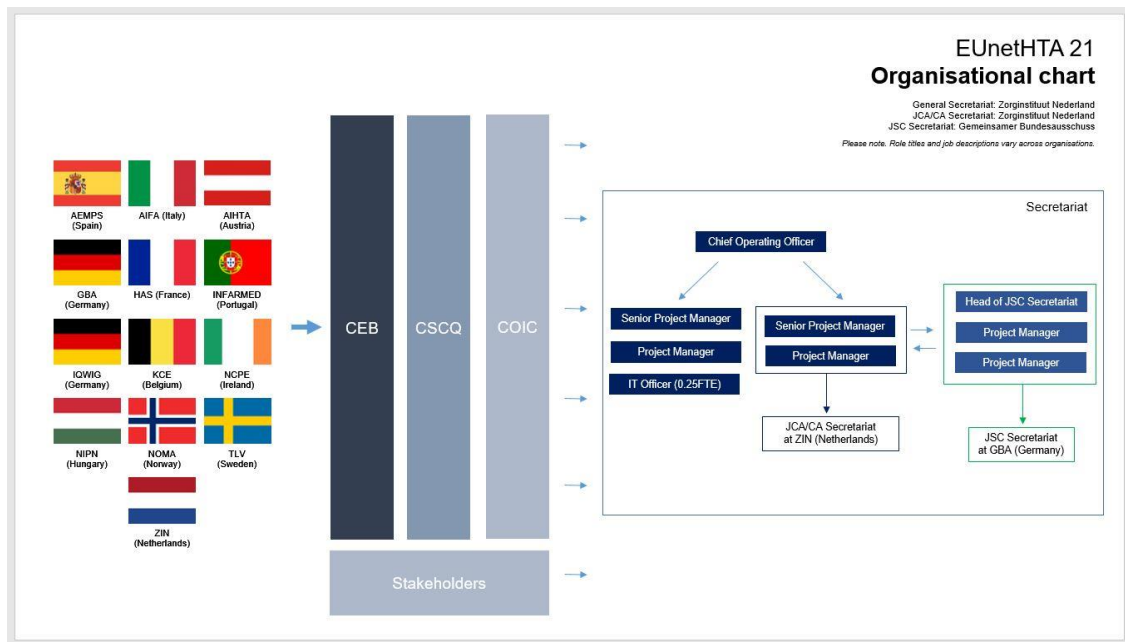
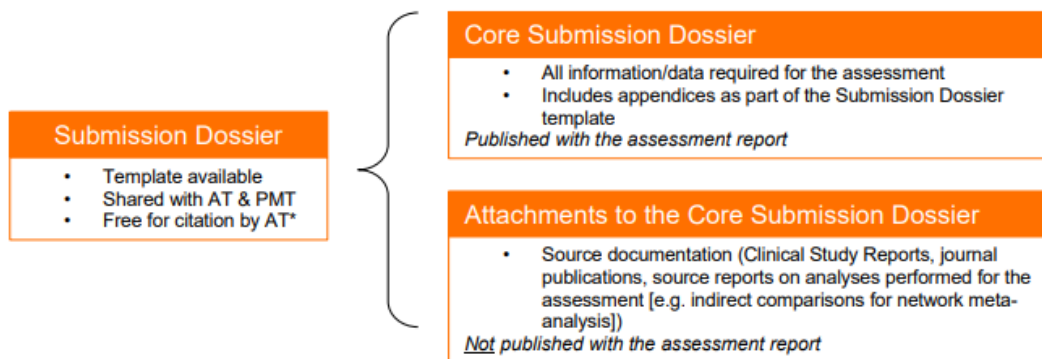


Figure 6 : Organisation du consortium - EU-HTA (37)

4. Mise en place

45 jours avant l'opinion du CHMP (38) (comité des médicaments à usage humain), l'industriel devra soumettre un dossier clinique, sur la base d'un modèle type (Figure 7) – toujours en cours de finalisation par l'EU-HTAR – ainsi que les annexes nécessaires à l'évaluation nommée le JCA. Si toutefois il y a des modifications post-CHMP, il sera possible de mettre à jour ce dossier.

EUnetHTA Submission Requirements – Pharmaceutical Joint Assessments



Abbreviations: AT=Assessment Team; PMT=EUnetHTA Project Management Team.

*The AT are free to cite and transcribe information from the Core Submission Dossier, and information on methods and results of clinical studies and their analyses from the Core Submission Dossier Attachments, supporting the production and transparency of the assessment of the pharmaceutical compound.

Figure 7 : Conditions requises à la soumission d'un dossier – EU-HTA (39)

Suite au JCA, les agences locales européennes devront se baser sur l'évaluation rendue afin de formuler leur évaluation nationale. L'objectif étant de simplifier les procédures à travers l'Europe, il ne sera pas nécessaire de redécrire les informations déjà soumises. Il est important de noter qu'aucune évaluation économique (40) ne sera réalisée par l'EU-HTAR, mais uniquement une évaluation clinique.

Ce processus sera mis en place dès 2025 pour les produits d'oncologie et les médicaments de thérapies innovantes, en 2028 pour les médicaments orphelins et en 2030 pour tous les nouveaux médicaments.

5. Exemple d'un produit pilote : venetoclax

Afin de préparer la réforme, une phase pilote a été mise en place entre les années 2016 et 2021 où des JCA ont été réalisées sur plusieurs produits et dans plusieurs indications thérapeutiques.

Nous allons analyser ci-après le venetoclax, un produit commercialisé par le laboratoire Abbvie, dans une extension d'indication : la leucémie aiguë myéloïde (LAM).

En plus de son évaluation par l'EUnetHTA, ce produit a été évalué par la HAS et le G-BA. L'objectif est donc de comparer les trois évaluations afin d'identifier les différences et vérifier ainsi que l'objectif d'une évaluation commune est bien atteint.

Le venetoclax a obtenu une AMM centralisée le 19/05/2021 dans une extension d'indication en association avec un agent hypométhylant pour le traitement des patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Les évaluations s'appuient sur les études présentées suivantes :

- Etude VIALE-A de phase III, en double-aveugle, randomisée, comparative versus placebo, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association venetoclax + azacitidine versus placebo + azacitidine.
- Etude VIALE-C, de phase III, en double-aveugle en deux groupes parallèles, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association venetoclax + cytarabine versus placebo + cytarabine.
- Etude M14-358, de phase 1b, en ouvert, non-randomisée, ayant évaluée l'efficacité et la tolérance de l'association venetoclax + azacitidine et de l'association venetoclax + decitabine chez des patients atteints de LAM et inéligibles à la chimiothérapie d'induction.

	EU-HTAR (41)	France (42)	Allemagne (43)
Evaluation	Le 3 septembre 2021 par l'agence de médecine norvégienne (Statens legemiddelverk) en auteur et l'agence publique des produits de santé slovénienne (JAZMP) en co-auteur.	Le 30/06/2021 par la CT. Le laboratoire a sollicité un remboursement dans un périmètre restreint de l'AMM, c'est-à-dire uniquement en association avec l'azacitidine	Le 02/12/2021 par le G-BA.
Etudes prise en compte lors de l'évaluation	Etude VIALE-A Revue systématique de la littérature ITC versus LDAC	La demande de remboursement repose principalement sur l'étude clinique VIALE-A	La demande de remboursement repose principalement sur l'étude clinique VIALE-A
Evaluation de l'efficacité	Supériorité démontrée avec l'étude VIALE-A et risque de biais faible sur la survie globale et le taux de rémission complète composite	Bénéfice cliniquement pertinent par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie globale et de taux de rémission complète composite	Bénéfice clair et une amélioration significative de la survie globale

Evaluation de la qualité de vie	Pas de détérioration de la qualité de vie observée avec l'ajout de venetoclax à l'azacitidine	Aucune conclusion formelle n'a pu être tirée sur la qualité de en raison du caractère exploratoire des résultats	Aucune donnée évaluable n'est disponible pour la qualité de vie
Conclusion	Selon l'approche GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), le dossier montre un niveau de preuve modéré en termes d'efficacité et de sécurité (3 ^{ème} sur 4 niveaux de preuves)	<p><u>En association à l'azacitidine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SMR important • ASMR III par rapport à l'azacitidine en monothérapie <p><u>En association à un agent hypométhylant autre que l'azacitidine :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SMR insuffisant 	Dans le périmètre de l'AMM, c'est-à-dire en association avec un agent hypométhylant, le G-BA conclue a un bénéfice thérapeutique supplémentaire considérable

Dans cette indication, l'étude de phase III en double aveugle est le standard d'étude requise par les autorités de santé lors des évaluations HTA.

En conséquence, on s'attendait à une cohérence entre les différentes évaluations. Cependant, il existe une différence entre les indications de remboursement. En effet, la France a limité l'indication au vénétoclax associé à l'azacitidine, conformément à l'étude alors que d'autres pays comme l'Allemagne, ont élargi l'indication à tous les agents hypométhylants, permettant d'autres associations.

En revanche, d'autres évaluations JCA menées par EU-HTAR ont soulevé des préoccupations quant à leur efficacité. Les autorités nationales ont tendance à intégrer ces recommandations dans leurs propres processus d'évaluation, plutôt que de collaborer pour développer un schéma d'évaluation européen efficace et pérenne. L'utilisation non obligatoire des rapports JCA est un facteur critique qui empêche d'optimiser les processus existants et d'améliorer l'accès des patients européens aux nouveaux traitements.

La mise en œuvre réussie de l'EU-HTAR dépendra de la volonté des autorités nationales de collaborer et de l'engagement de l'EU-HTAR à fournir des évaluations de haute qualité.

Dans cette première partie de thèse, nous avons pu constater que l'innovation dans les pays européens, et notamment la France et l'Allemagne, se fait à des rythmes différents, en suivant chacun des processus et procédés qui leur sont propres.

Aujourd'hui, l'Europe tente d'impulser un système qui permettrait de réunir les forces déployés dans ces innovations et d'harmoniser les procédures. Tout le challenge reste dans la volonté des différents pays pour collaborer et intégrer ces innovations et changements à leurs processus actuels. En effet, nous observons une volonté de la part de la Commission Européenne de tendre à une simplification des démarches, ce qui demandera aux pays un certain investissement lors de la mise en place de cette réforme. Cependant, la fixation du prix de ces produits sera toujours réalisée à l'échelle d'un pays, ce qui nécessitera ainsi sûrement des recommandations plus précises d'ici 2025.

En 2017, le marché mondial du médicament a dépassé le seuil des 1 000 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 826 milliards d'euros). Parmi les états européens, la France et l'Allemagne allouent respectivement 12,2% et 12,8% de leurs PIB dans les dépenses de santé en 2020 (44), ce qui représente respectivement 281 et 432 billions d'euros et fait partie des dépenses les plus importantes parmi les pays membres de l'OCDE après les Etats-Unis.

En effet, les Etats-Unis ont dépensé 17,8% (45) de leur PIB dans la santé en 2018 et le budget du président pour l'exercice fiscal 2023 prévoit un financement obligatoire et discrétionnaire de plus de 11 milliards de dollars (46) pour le département de la Santé et des Services Sociaux.

Le marché américain reste le plus important, avec 45 % du marché mondial, loin devant les principaux pays européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne) qui réalisent 16,5 % de parts de marché (47).

Cela suscite donc un débat depuis plusieurs années. En effet, le fait que les américains payent plus cher leurs médicaments, permet aux firmes de vendre les médicaments innovants aux pays européens à des prix plus bas tout en préservant leur rentabilité. On observe une augmentation de la pression sur le système de santé américain, qui a

donc pour objectif dans les futures années de contre-balancer ce déséquilibre, notamment avec la réforme de l'IRA, qui sera abordée dans la deuxième partie (47).

Après avoir détaillé deux pays européens et la réforme de l'EU-HTAR qui vise à renforcer le poids des systèmes européens au niveau mondial, nous allons voir dans la 2^{ème} partie de cette thèse, le système de santé qui génère le plus de revenus au niveau mondial : le système américain.

II. Comparaison avec le marché américain

Le marché américain, réputé pour être leader en terme d'innovations pharmaceutiques, est en revanche, la seule nation industrialisée à ne pas avoir de système de santé universel (48). L'objectif de cette partie est de comprendre le fonctionnement de ce système **(A)** puis la mise sur le marché des médicaments **(B)** avant d'évoquer l'IRA **(C)**, une réforme en cours de mise en place.

A. Les caractéristiques du système américain

Afin de comprendre le fonctionnement de ce système, nous allons détailler ci-dessous les différentes assurances de santé auxquelles souscrivent les citoyens américains publiques **(1)** et privées **(2)** afin d'avoir accès aux soins et produits de santé.

Le système de santé américain ne possédant pas de système universel, les citoyens s'appuient sur des assurances publiques et/ou privées, tout en sachant que 8.9% des citoyens américains (48) ne disposaient d'aucune assurance en 2021.

Nous allons tenter de comprendre les différentes composantes du système américain, avec tout d'abord les assurances de santé publique **(1)** et ensuite les assurances privées **(2)**.

(1) Assurances publiques

▪ **Medicare**

Ce programme, créé en 1965, concerne les personnes âgées de 65 ans ou plus ainsi que les personnes de moins de 65 ans avec certaines incapacités. Il est financé par les taxes fédérales payées par les citoyens américains, les taxes payées par les employeurs et les mensualités payées par les bénéficiaires du programme.

Il existe plusieurs plans dans ce programme :

- Partie A : les dépenses liées à une hospitalisation.
- Partie B : les visites chez le médecin ainsi que des services médicaux tels que des dépistages.

Les parties A et B sont associées au programme originel.

- Partie C : le « Medicare Advantage plan » est une couverture supplémentaire aux parties A et B fournie par une assurance privée sous contrat avec Medicare.
- Partie D : est un plan privé payé par l'assuré qui couvre les coûts liés aux médicaments sur ordonnance.

Pour les frais qui ne sont pas pris en charge, telles que les consultations ophtalmologiques ou encore bucco-dentaires, le bénéficiaire peut souscrire à une assurance additionnelle.

▪ **Medicaid**

Ce programme, également fondé en 1965, est destiné aux familles et aux personnes à faibles revenus. Le gouvernement fédéral co-finance ce programme. En revanche, il est géré au niveau de chacun des états.

En 2017, le coût annuel de Medicare s'élevait à 672 milliards de dollars et celui de Medicaid à 565 milliards de dollars, ce qui représentait à eux deux 37% des dépenses nationales de santé.

(2) Assurances privées

Les citoyens américains peuvent souscrire directement à une assurance privée, ou par le biais de leur employeur. Il existe trois fournisseurs d'assurances privées aux Etats-Unis :

- **Les HMO** (Health Maintenance Organizations) : il s'agit d'un réseau de professionnels de santé et d'hôpitaux et les bénéficiaires ne sont assurés que s'ils reçoivent des actes médicaux fournis par ce réseau.
- **Les PPO** (Preferred Provider Organizations) : il s'agit également d'un réseau de professionnels de santé. En revanche, le bénéficiaire peut faire appel à un professionnel de santé ne faisant pas partie du réseau et le remboursement des soins sera moindre.
- **Les II** (Indemnity Insurances) : les assurés cotisent selon les risques qu'ils souhaitent couvrir. Ces compagnies ne dépendent d'aucune organisation.

L'Obamacare, ou Affordable Care Act, mis en application en 2014, a pour objectif de faire bénéficier tous les citoyens américains d'une couverture santé. Cette loi oblige donc les citoyens à souscrire une assurance auprès d'un assureur privé sous peine de se voir infliger des pénalités.

B. Mise sur le marché d'un médicament

Nous allons détailler ici les différentes étapes **(1)** et la négociation du prix **(2)** d'un médicament lors de sa mise sur le marché.

1. Mise à disposition du médicament

Aux Etats-Unis, l'AMM est délivrée par une agence nationale, la FDA, puis les industriels doivent déposer un dossier avec les données cliniques et économiques auprès des assureurs. En revanche, le médicament ne fait pas l'objet d'une nouvelle évaluation en vue de son remboursement (l'équivalence de l'HTA en Europe). En effet, lorsque le prix est fixé avec chacune des assurances, les patients peuvent automatiquement bénéficier du médicament, en le payant si celui-ci n'est pas couvert par leur assurance.

Certaines assurances tentent de mettre en place des négociations du prix du produit avec l'industriel, et le prix varie par conséquent selon les assurances ainsi que le reste à charge pour le patient. Ainsi, deux patients, avec le même niveau de revenus et vivant dans le même Etat, n'auront pas le même reste à charge pour un médicament identique, suivant l'assurance à laquelle ils ont souscrit.

2. Fixation du prix du médicament

La fixation du prix des médicaments aux Etats-Unis est libre. En effet, il n'existe pas de régulation du prix selon une politique conventionnelle. Il existe plusieurs prix américains pour un même produit, selon les négociations entre l'industriel et chaque assurance (publique ou privée) via l'intermédiaire d'organismes spécialisés : les PBM (Pharmacy Benefit Managers).

Le prix peut tout de même être négocié avec des assurances, essentiellement par appel d'offre, ou prennent la forme de rabais, et c'est *in fine* le payeur qui décide du taux de remboursement du produit pour les patients.

C. *L’Inflation Reduction Act (IRA)*

Dans cette troisième sous-partie, nous allons montrer comment le gouvernement américain tente de réguler le prix des médicaments afin de lutter contre le déséquilibre des dépenses de santé grâce à une nouvelle réforme : l’IRA en présentant son contexte **(1)**, puis les objectifs de cette réforme **(2)** et enfin sa mise en place **(3)**.

1. Contexte

La loi Inflation Reduction Act (IRA) est une loi américaine promulguée le 16 août 2022 (49) par le président Joe Biden. L'un des volets importants de cette loi vise à réduire les coûts des médicaments pour les patients avec trois points importants développés ci-après.

Cette mesure concerne les médicaments onéreux couverts par les parties B (médicaments injectés par le médecin) et D (médicaments auto-administrés par le patient) du programme Medicare. L'IRA est une loi complexe avec de nombreuses implications pour le secteur de la santé. Il est important de suivre l'évolution de la mise en œuvre de l'IRA et de ses effets sur les patients et le système de santé.

2. Mise en place de la réforme

a) **Contrôle des prix**

Pour la première fois, Medicare est autorisé à négocier les prix des médicaments avec les fabricants. Cette négociation devrait réduire le coût des médicaments pour les patients et le reste à charge (atteignant parfois 5% du prix du médicament), ce qui pourrait améliorer l'observance thérapeutique. On remarque cependant que cette réforme ressemble d'avantage à un objectif de contrôle des prix plutôt qu'à une négociation.

La mise en place débutera en 2026 avec dix produits aux dépenses importantes dont la liste a été publiée et est présentée ci-dessous (Tableau 5). Puis, d'autres produits seront ajoutés chaque année sur cette liste et un Maximum Fair Price (MFP) sera publié pour chacun de ces produits.

Médicaments	Laboratoire
IMBRUVICA (ibrutinib)	Johnson & Johnson
STELARA (ustekinumab)	Bristol Myers Squibb's
XARELTO (rivaroxaban)	Bristol Myers Squibb's
ELIQUIS (apixaban)	Bristol Myers Squibb's
JANUVIA (sitagliptin)	Merck & co
ENTRESTO (sacubitril / valsartan)	Novartis
JARDIANCE (empagliflozin)	Eli Lilly
FARXIGA (dapagliflozin)	Astra Zeneca
FIASP (insulin aspart)	Novo Nordisk
ENBREL (etanercept)	Amgen

Tableau 5 : Liste des 10 premiers produits concernés par l'IRA et laboratoires exploitant ces produits

b) Refonte de la partie D de Medicare

L'IRA apporte des changements importants à la partie D de Medicare, pour améliorer l'accessibilité financière des médicaments pour les patients.

En effet, un plafond annuel des dépenses à la charge du patient est mis en place avec les mesures suivantes :

- A partir de 2023, les patients ne paieront plus que \$35 pour l'insuline et ils ne paieront rien pour de nombreux vaccins recommandés.
- A partir de 2025, les patients paieront un maximum de \$2,000 de leur poche pour l'année.

Les patients auront la possibilité d'adhérer à un plan de paiement pour mieux répartir le coût des médicaments sur l'année. Cette mesure est particulièrement importante

pour les patients qui prennent des médicaments coûteux, ces changements devraient améliorer l'observance du traitement et la demande globale de médicaments sur ordonnance.

c) Pénalités d'inflation

Cette réforme introduit des pénalités d'inflation pour les volumes de Medicare dans les parties B et D. Cette mesure vise à limiter la croissance des dépenses de Medicare en cas d'augmentation des prix des médicaments supérieure à l'inflation.

3. Challenges de la réforme

L'objectif de l'IRA est de rendre les médicaments sur ordonnance plus abordables pour les bénéficiaires de Medicare, ce qui est une bonne nouvelle pour la santé et le bien-être des personnes âgées.

En revanche, la manière dont seront fixés le prix des médicaments sur la liste de l'IRA n'est pas encore claire, de même que l'impact sur le prix des médicaments concurrents ou biosimilaires. Il est difficile d'anticiper les répercussions sur le marché américain ainsi qu'à l'international.

Il sera intéressant de voir le bilan dans quelques années suite à la mise en œuvre de cette réforme afin de voir si l'objectif initial de diminuer le reste à charge pour les patients est bien atteint. Il sera également intéressant d'évaluer si cette baisse de prix sur certains médicaments engendre des conséquences sur d'autres produits du même laboratoire, dont une augmentation de leurs prix afin de compenser la diminution associée des revenus.

III. Illustrations

Cette dernière partie illustrera les propos précédents avec une première partie sur la différence entre les HTA sur une sélection de produits innovants entre les Etats-Unis, la France et l'Allemagne **(A)** et une seconde partie sur la différence de prix que cela engendre entre les Etats-Unis et le reste du monde **(B)**.

A. Comparaison HTA de produits innovants aux Etats-Unis, en France et en Allemagne

On remarque qu'un certain nombre de produits innovants, notamment les thérapies géniques, sont mises sur le marché américain mais ne sont pas disponibles en Europe. Afin d'illustrer les parties précédentes, nous allons prendre l'exemple de trois produits considérés comme innovants : Hemgenix **(1)**, Zynteglo **(2)** et Zolgensma **(3)** et comparer la différence d'HTA par les autorités de santé des trois marchés précédemment cités : la France, l'Allemagne et les Etats-Unis.

Hemgenix est choisi afin d'illustrer les propos car il s'agit du premier médicament en France ayant obtenu un accès direct, preuve de son caractère innovant. Il s'agit également du médicament le plus cher au monde (prix américain).

Zynteglo et Zolgensma sont choisis afin de montrer l'exemple de thérapies géniques, produits considérés comme innovants sur le marché américain et qui ne seront finalement pas commercialisés en Europe. D'après les présidents respectifs des laboratoires exploitants, c'est serait du à un manque de reconnaissance financière de la valeur clinique de ces produits.

1. Hemgenix

Hemgenix (etranacogene dezaparvovec) est un produit commercialisé par le laboratoire australo-américain CSL Behring. Il s'agit d'une thérapie génique exprimant le facteur IX de coagulation humain, traitant des patients atteints d'une hémophilie B (atteints d'un déficit congénital en facteur IX). Le produit est administré en une seule perfusion.

<u>Etats-Unis</u>	<u>France</u>	<u>Allemagne</u>
<ul style="list-style-type: none"> • AMM par la FDA : 11/11/ 2022 	<ul style="list-style-type: none"> • AMM conditionnelle le 20/02/2022 par l'EMA avec obligation de soumission des résultats finaux des études attendus en juin 2024 et octobre 2025. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Désignation de thérapie orpheline, innovante et examen prioritaire • Dose unique : 3,2 millions d'euros (50) 	<ul style="list-style-type: none"> • AAP défavorable de la CT (51) le 24/05/2023 <p>En effet, parmi les 4 critères d'éligibilité à l'AP, la spécialité HEMGENIX est considérée comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitant une maladie rare, grave et invalidante ; - Présumé innovant dans l'indication considérée, s'agissant d'une nouvelle modalité de prise en charge de l'hémophilie B avec un effet cliniquement pertinent apportant un changement substantiel aux 	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation de remboursement pour une durée d'un an : 01/05/2023 • G-BA : aucun bénéfice clinique supplémentaire (54) <p>Justifié par le fait que le laboratoire ait présenté les résultats d'une étude simple bras.</p> <p>Le 01/02/2024, le G-BA demande un ajustement de la collecte de données de vie réelle via une</p>

	<p>patients, en particulier en matière de parcours de soins. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, bien qu'il existe des incertitudes sur le profil de tolérance et sur le maintien de l'efficacité à long terme ;</p> <ul style="list-style-type: none">- Il comble un besoin médical actuellement partiellement couvert par les concentrés de FIX ;- En revanche, il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée et ainsi la mise en œuvre du traitement peut être différée.• Droit commun (52) : SMR important et ASMR IV par rapport à la prophylaxie par concentrés de facteurs IX, les comparateurs cliniquement pertinents d'Hemgenix, le 30/08/2023. (Le laboratoire avait sollicité une demande d'ASMR II).	<p>révision du protocole et du Plan d'Analyse Statistique (SAP) à soumettre au plus tard le 28/03/2024 afin de répondre aux exigences du G-BA.</p>
--	--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Accès direct (53) : 13/12/2023 permettant une commercialisation du produit avant la fin de la négociation du prix du produit.	
--	---	--

Le prix d'HEMGENIX en France et en Allemagne n'est pas encore publié. En revanche, au regard des évaluations HTA rendues par la HAS et le G-BA, on peut supposer que l'innovation ne sera pas récompensée au niveau du prix du médicament, comme c'est le cas aux Etats-Unis.

Le prix américain est justifié par le laboratoire exploitant par le remplacement d'un traitement à vie versus des perfusions régulières pour le patient.

L'accès direct préconisant que le prix soit négocié dans les 12 mois, un prix français devrait être publié au plus tard en décembre 2024.

Cette demande d'accès direct peut être due à un changement dans la stratégie commerciale du laboratoire, car nous pouvons douter d'une négociation de prix français proche de celui publié aux Etats-Unis.

2. Zynteglo

ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel), est un produit commercialisé par la biotech américaine Bluebird Bio. Il s'agit d'une thérapie génique traitant la bêta-thalassémie dépendante des transfusions à visée curative, c'est-à-dire nécessitant qu'une seule administration.

<u>Etats-Unis</u>	<u>France</u>	<u>Allemagne</u>
<ul style="list-style-type: none"> • AMM par la FDA (55) : 17/08/2022 • Désignation de thérapie rare, pédiatrique et innovante et examen prioritaire avec procédure accélérée • Produit évalué à 2,6 (50) millions d'euros en 2022 	Approuvé par l'EMA le 29 mai 2019 (AMM conditionnelle d'un an renouvelée)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Droit commun : 18/03/2020 (56) : <ul style="list-style-type: none"> - SMR important et une ASMR dans la prise en charge des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, atteints de β-thalassémie dépendante aux transfusions, non-β^0/β^0, pour lesquels une GCSH est indiquée mais ne disposant pas de donneur apparenté génoidentique. - SMR insuffisant dans l'indication de l'AMM chez les patients de plus de 35 ans • Demande de réévaluation dans les 3 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • 14/05/2020 (57) : Bénéfice supplémentaire non quantifiable <p>Le laboratoire a retiré sa demande le 24/03/2022</p>

--	--	--

Selon le président de Bluebird Bio (58), le retrait du marché européen de ZYNTEGLO est dû à un consensus non trouvé sur le prix de ce produit avec les autorités de santé. Le laboratoire annonce donc concentrer ses activités commerciales sur le marché américain.

3. Zolgensma

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un produit commercialisé par le Big Pharma suisse Novartis AG. Ce produit de thérapie génique innovante est utilisé pour le traitement de patients atteints d'amyotrophie spinale.

<u>Etats-Unis</u>	<u>France</u>	<u>Allemagne</u>
<ul style="list-style-type: none"> • AMM par la FDA (55) : 24/05/2019 • Désignation de thérapie orpheline, pédiatrique, rare, et innovante et examen prioritaire avec procédure accélérée • Prix de 2,1 (50) millions d'euros 	<ul style="list-style-type: none"> • Autorisation conditionnelle de l'EMA le 18/05/2020 devenue pleine et entière le 17/05/2022 • Médicament au statut d'orphelin, et de thérapie innovante 	<ul style="list-style-type: none"> • Première évaluation le 03/12/2020 (62) par le G-BA a été suspendue en raison du dépassement de la limite des 50 millions euros de chiffre d'affaires pour les médicaments orphelins • Remboursement le 04/11/2021 (63) suite à une réévaluation qui ne montre aucun bénéfice supplémentaire dans la stratégie thérapeutique

	<p>dans la stratégie thérapeutique, excluant Spinraza, des patients atteints de SMA de type II ; et une ASMR III, dans la stratégie thérapeutique des patients pré-symptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et 1 à 2 copies du gène SMN2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réévaluation le 08/09/2021 (60) avec une demande de réévaluation dans un délai d'un an dû à un profil de tolérance jugé préoccupant, en revanche il n'y a pas de changement dans l'évaluation. • Dernière évaluation le 10/05/2023 (61) et le produit obtient toujours la même évaluation et une demande de réévaluation dans les 3 ans en raison de réserves sur la pharmacovigilance. 	
--	---	--

Le prix d'ATU de Zolgensma en France était de 1,9 millions d'euros, en revanche il n'y a aucun prix négocié publié à ce jour en France et en Allemagne. Suite à nos recherches et aux comparateurs on peut douter d'un accord entre les autorités de santé nationales et le laboratoire pharmaceutique. Novartis (64) en conclut que les systèmes de santé européens ne permettent pas reconnaître la valeur des thérapies qui s'administrent en une seule fois.

B. Exemple des différences de prix de médicaments

Les médicaments prescrits aux USA ont un prix en moyenne de 2,5 (1) fois celui des autres pays de l'OCDE comme le montre le tableau suivant (Tableau 6).

Médicaments	Ventes US (en millions de \$)	Ventes à l'international (en millions de \$)	Ventes US par rapport à la totalité
HUMIRA	16	4	81%
KEYTRUDA	8	6	58%
REVLIMID	8	4	68%
ELIQUIS	8	6	58%
IMBRUVICA	6	2	73%
BIKTARVY	6	1	84%
STELARA	5	2	68%
EYLEA	5	3	63%
ENBREL	5	1	77%
XTANDI	4	2	67%

Tableau 6 : Ventes totales des blockbusters en 2020 (65) - Axios

Le marché mondial du médicament a connu une croissance significative en 2021 (65), avec un chiffre d'affaires de 1,3 milliard de dollars, soit une augmentation de plus de 6,8% par rapport à 2020. Cette croissance est principalement due à la forte demande de médicaments innovants, notamment dans les domaines de l'oncologie, des maladies cardiovasculaires et des maladies auto-immunes.

Le marché nord-américain reste le plus important marché mondial du médicament, avec une part de marché de 47,2%. Cette domination est principalement due à la taille de la population américaine, à l'importance du système de santé américain et au niveau élevé de dépenses de santé par habitant.

Le marché européen arrive en deuxième position, avec une part de marché de 24,5%. La croissance du marché européen est portée par la hausse de la population âgée, qui est plus susceptible de consommer des médicaments.

La Chine est le troisième marché mondial du médicament, avec une part de marché de 9,7%. Les autres pays de la zone Asie et Pacifique représentent 13,2% du marché mondial du médicament (Figure 8).

Les laboratoires pharmaceutiques doivent s'adapter à la croissance du marché mondial du médicament en diversifiant leurs portefeuilles de produits et en s'implantant sur les marchés émergents. La croissance du marché mondial du médicament est portée par la croissance des ventes de médicaments innovants, qui représentent environ 30% du marché.

Les gouvernements doivent pour leur part prendre des mesures pour garantir l'accès des patients aux médicaments innovants, en contrôlant les coûts des dépenses de santé.

Le marché du médicament nord-américain domine sur le reste du monde

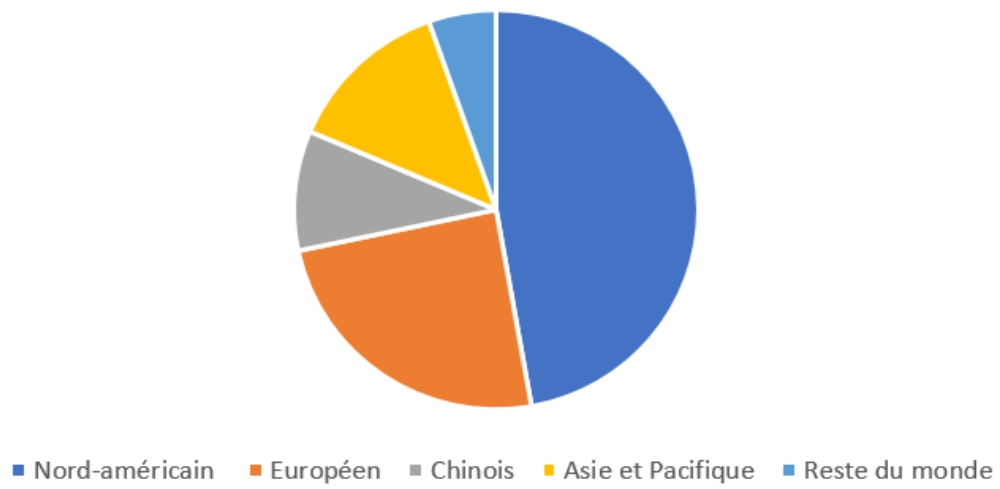


Figure 8 : Domination du marché du médicament nord-américain sur le reste du monde (66) - Leem

Conclusion

L'étude de la fixation des prix des médicaments en Europe et aux États-Unis a permis de mettre en évidence les tensions entre d'une part, la nécessité d'assurer l'accès des patients aux médicaments innovants et, d'autre part, la nécessité de contrôler les dépenses de santé.

En Europe, la fixation des prix des médicaments est généralement encadrée par les autorités de santé propre à chaque états. Cette approche permet de limiter les dépenses de santé, mais elle peut également limiter l'attractivité des marchés européens pour les laboratoires pharmaceutiques. En effet, les prix des médicaments en Europe sont souvent inférieurs à ceux des États-Unis, ce qui peut conduire les laboratoires à privilégier le marché américain.

Pour remédier à cette situation, l'Union Européenne a mis en place l'EU-HTAR, une plateforme d'évaluation des médicaments harmonisée au niveau européen. L'objectif de cette plateforme est de faciliter la comparaison des prix des médicaments entre les États membres et de contribuer à l'harmonisation des prix.

Aux États-Unis, la fixation des prix des médicaments est beaucoup plus libre qu'en Europe. Cette approche permet aux laboratoires pharmaceutiques de fixer des prix élevés, ce qui leur assure une rentabilité importante. Cependant, ce système inflationniste et pilier dans l'innovation est également controversé, car il peut engendrer un potentiel reste à charge pour les patients diminuant leur adhérence au traitement et conduisant ainsi à des inégalités d'accès aux soins pour les patients américains.

Pour répondre à cette faiblesse du système américain, le gouvernement a mis en place la réforme de l'IRA, qui prévoit la fixation d'un prix minimum (MFP) pour les médicaments innovants. Cette réforme vise à réduire le reste à charge des patients américains et à améliorer l'accès aux soins.

Les réformes énoncés, en cours en Europe et aux États-Unis, devraient avoir un impact significatif sur la fixation des prix des médicaments dans les années à venir.

En Europe, l'EU-HTAR pourrait contribuer à l'harmonisation des prix des médicaments, ce qui pourrait faciliter l'accès des patients aux médicaments innovants. Cependant, il est possible que cette harmonisation se fasse au détriment de la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques.

Aux États-Unis, la réforme de l'IRA pourrait conduire à une diminution des prix des médicaments innovants. Cette diminution pourrait avoir un impact négatif sur la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques, qui pourraient alors être amenés à revoir leur stratégie de mise sur le marché.

Sur la base des conclusions de cette étude, mes recommandations seraient les suivantes :

- L'EU-HTAR devrait être renforcée et suivie afin de garantir une plus grande harmonisation des prix des médicaments en Europe.
- Les États-Unis devraient poursuivre la réforme de l'IRA afin de réduire le reste à charge des patients et d'améliorer l'accès aux soins.
- Les laboratoires pharmaceutiques devraient s'adapter à la réforme de l'IRA en modifiant leur stratégie de mise sur le marché.

Ces recommandations devraient contribuer à assurer un meilleur accès des patients aux médicaments innovants, tout en préservant la rentabilité des laboratoires pharmaceutiques.

Bibliographie

1. Mulcahy AW, Whaley CM, Gizaw M, Schwam D, Edenfield N, Becerra-Ornelas AU. U.S. Prescription Drug Prices Are 2.5 Times Those in Other OECD Countries [Internet]. RAND Corporation; 2021 avr [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://www.rand.org/pubs/research_briefs/RBA1296-1.html
2. In Vivo [Internet]. 2021 [cité 30 janv 2024]. Drug Price Reform Concerns Novartis Pharma President. Disponible sur: <http://invivo.citeline.com/IV124894/Drug-Price-Reform-Concerns-Novartis-Pharma-President>
3. Institut Montaigne [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Accès aux médicaments innovants : comment faire évoluer le système de régulation français ? Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/expressions/acces-aux-medicaments-innovants-comment-faire-evoluer-le-systeme-de-regulation-francais>
4. Marketing authorisation | European Medicines Agency [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation>
5. ANSM [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Autorisation de mise sur le marché pour les médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/autorisation-de-mise-sur-le-marche-pour-les-medicaments>
6. has_en_bref.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/has_en_bref.pdf
7. Article L162-17 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397304
8. doctrine_ct.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
9. Section 4 : Pharmaciens, entreprises pharmaceutiques (Articles L162-16 à L162-19-1) - Légifrance [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000044628577/2021-12-25>
10. Giorgi D. Le comité économique des produits de santé et la politique économique du médicament : règles et compétences. *Ann Pharm Fr.* 1 sept 2017;75(5):359-72.
11. de Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France. *Rev Hist Pharm.* 2004;92(341):47-54.
12. part-3-acces-precoce.pdf [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/part-3-acces-precoce.pdf>

13. Décret n°90-872 du 27 septembre 1990 portant application de la loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 modifiée relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000006076580>
14. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 modifiant le livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament.
15. Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire (1).
16. Sarhdaoui C. Les enjeux de la réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments instaurée par la LFSS 2021.
17. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 30 janv 2024]. Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnitees-maximales>
18. 2022ULILE134.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2022/2022ULILE134.pdf
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Accès précoce à un médicament. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Professional. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/en/professional
21. DGOS;DGS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 31 janv 2024]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
22. fiche_procedures_-_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf
23. Article L162-16-5-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685888/
24. fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf

25. DGOS;DGS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 31 janv 2024]. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
26. A D, A D. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2024 [cité 31 janv 2024]. Dispositif d'accès direct pour certains produits de santé. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/dispositif-d-acces-direct-pour-certains-produits-de-sante>
27. Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>
28. IQWiG [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Dossier assessments | IQWiG.de. Disponible sur: <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/results/dossier-assessments/>
29. Germany [Internet]. 2020 [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/germany>
30. AMNOG revisited | McKinsey [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/amnog-revisited>
31. About us - An introduction to IQWiG.
32. Ruof J, Schwartz F, Graf von der Schulenburg JM, Dintsios CM. Early benefit assessment (EBA) in Germany: Analysing decisions 18 months after introducing the new AMNOG legislation. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. 16 juin 2013;15.
33. Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz – AMG) [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.html
34. AMNOG procedure is the name of the German HTA procedure [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.healthecon.com/amnog/index_eng.html
35. Jevon J. EU Joint Clinical Assessments.
36. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Activité et délais d'évaluation des médicaments : tableau de bord. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3470299/fr/active-et-delaix-d-evaluation-des-medicaments-tableau-de-bord
37. About EUnetHTA - EUnetHTA [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/about-eunetha/>

38. Pharmaceutical Submission - EUnetHTA [Internet]. 2018 [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/ja3services/submission-guidelines/pharmaceutical-submission/>
39. EUnetHTA-submission-requirements-V2.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/09/EUnetHTA-submission-requirements-V2.pdf>
40. hta_regulation-implementation_factsheet_fr.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-09/hta_regulation-implementation_factsheet_fr.pdf
41. PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v2.0.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/09/PTJA16-Venetoclax-final-assessment-report-v2.0.pdf>
42. CT-18983_VENCLYXTO_PIC_EI_AvisDef_CT18983.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18983_VENCLYXTO_PIC_EI_AvisDef_CT18983.pdf
43. 2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG_EN.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8074/2021-12-02_AM-RL-XII_Venetoclax_D-696_TrG_EN.pdf
44. Healthcare expenditure statistics - Statistics Explained [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Healthcare_expenditure_statistics
45. 9 Comparaisons internationales de la dépense courante de santé et du reste à charge.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/9%20Comparaisons%20internationales%20de%20la%20d%C3%A9pense%20courante%20de%20sant%C3%A9%20et%20du%20reste%20%C3%A0%20charge.pdf>
46. L'engagement de l'administration Biden en faveur de la santé mondiale dans le budget du président pour l'exercice fiscal 2023 [Internet]. United States Department of State. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.state.gov/translations/french/lengagement-de-ladministration-biden-en-faveur-de-la-sante-mondiale-dans-le-budget-du-president-pour-lexercice-fiscal-2023/>
47. Institut Montaigne [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Le prix des médicaments : des spécificités nationales dans un marché global. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/expressions/le-prix-des-medicaments-des-specificites-nationales-dans-un-marche-global>
48. rapport_systeme_sante_us_cle863719.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.diplomatie.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_systeme_sante_us_cle863719

49. Sullivan SD. Medicare Drug Price Negotiation in the United States: Implications and Unanswered Questions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* mars 2023;26(3):394-9.
50. NAVLIN | News & Updates [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://data.navlin.com/alspc/#!/homepage>
51. hemgenix_decision_et_avisct_ct-ap194.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-05/hemgenix_decision_et_avisct_ct-ap194.pdf
52. Clara D. HEMGENIX 1 x 10¹³ copies de génome/mL,. 2023;
53. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0287 du 12/12/2023 [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=lpdF3mwzkEyUzj-Y0Jan3vpPGEbn7FlkCRHp1boxxwM=>
54. Dezaparvovec E. Nutzenbewertung.
55. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2022 [cité 31 janv 2024]. FDA Approves First Cell-Based Gene Therapy to Treat Adult and Pediatric Patients with Beta-thalassemia Who Require Regular Blood Transfusions. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-treat-adult-and-pediatric-patients-beta-thalassemia-who>
56. CT-18061_ZYNTEGLO_PIC_INS_AvisDef_CT18061_EPI659.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18061_ZYNTEGLO_PIC_INS_AvisDef_CT18061_EPI659.pdf
57. 2020-05-14_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_TrG_EN.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-6567/2020-05-14_AM-RL-XII_Betibeglogene-autotemcel_D-497_TrG_EN.pdf
58. bluebird bio Reports Second Quarter Financial Results and Provides Operational Update [Internet]. 2021 [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20210809005334/en/bluebird-bio-Reports-Second-Quarter-Financial-Results-and-Provides-Operational-Update>
59. CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf
60. zolgensma_08092021_avis_ct19301.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/zolgensma_08092021_avis_ct19301.pdf
61. Capucine S. ZOLGENSMA 2×10¹³ génomes du vecteur/mL,. 2023;

62. Prismaccess [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.prismaccess.com/login>
63. 2021-11-04_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679_TrG_EN.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8006/2021-11-04_AM-RL-XII_Onasemnogen-Abeparvovec_D-679_TrG_EN.pdf
64. Novartis has negotiated Zolgensma access for half of the European SMA population, exec says. How'd it get there? | Fierce Pharma [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/novartis-europe-zolgensma-access-gene-therapy>
65. Herman B. Axios. 2021 [cité 31 janv 2024]. The U.S. is the drug industry's goldmine. Disponible sur: <https://www.axios.com/2021/09/30/drug-prices-pharma-revenue-usa-international>
66. Marché mondial [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.leem.org/marche-mondial>

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023/2024

Nom : BENAULT
Prénom : Clémence

Titre de la thèse : Les systèmes de santé encouragent-ils l'accès à l'innovation des laboratoires pharmaceutiques ?

Mots-clés :

Médicaments innovants, Autorités de santé, Fixation du prix

Résumé :

Les réglementations de mise sur le marché des médicaments constituent un obstacle majeur à l'accès aux soins pour les patients. En effet, ces réglementations varient d'un pays à l'autre, ce qui peut retarder l'accès à des traitements innovants ou les rendre indisponibles dans certains pays. Cette thèse analyse les challenges rencontrés en Europe (par le biais de la France et de l'Allemagne) et aux États-Unis. Elle évalue également les réformes mises en place (EU-HTAR et IRA) pour remédier à ces inégalités. L'objectif est de contribuer à la réduction des inégalités d'accès aux soins en proposant des recommandations pour une meilleure harmonisation des réglementations de mise sur le marché à travers le monde.

Membres du jury :

Présidente et Directrice de thèse : Perroy Anne-Catherine, PU droit et économie à la faculté de pharmacie de Lille

Assesseur : Sergheraert Eric, PU droit et économie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieure : Antoniali Léa, Market Access & HEOR lead Sanofi