



**HAL**  
open science

## Comment les données de vie réelle contribuent-elles à l'accès au marché du médicament remboursable ?

Najah Aissaoui

### ► To cite this version:

Najah Aissaoui. Comment les données de vie réelle contribuent-elles à l'accès au marché du médicament remboursable ? . Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01761395

**HAL Id: dumas-01761395**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01761395>**

Submitted on 9 Apr 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 6 avril 2018

PAR

Mlle AISSAOUI Najah

Née le 7 Mars 1991 à Oran (Algérie)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

## **TITRE :**

COMMENT LES DONNEES DE VIE REELLE CONTRIBUENT ELLES A  
L'ACCES AU MARCHE DU MEDICAMENT REMBOURSABLE ?

## **JURY :**

Président : Docteur Stéphane HONORE

Membres : Docteur Véronique ANDRIEU

Docteur Marc BOUILLET

*Les opinions exprimées dans ce mémoire sont celles de l'auteur et ne sauraient en aucun cas engager le directeur de mémoire ou l'Université de la Méditerranée ainsi que la faculté de pharmacie d'Aix-Marseille Université.*



27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

## Liste des professeurs de la Faculté de Pharmacie

### ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHÉLOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARCÓN, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Éric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique AN-DRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAH-MANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DE-TURMENY  
Mme Catherine DE-FOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015

## Remerciements

Au Docteur Véronique ANDRIEU

Je vous suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse, et de m'avoir guidée avec respect et considération dans ce travail.

Au Docteur Stéphane HONORE

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse

Au Docteur Marc BOUILLET

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour votre disponibilité.

A mes parents Momo et Ranran,

Merci pour votre soutien, vos sacrifices, votre amour qui m'ont porté jusqu'ici. J'espère vous rendre fiers. Je vous aime.

A ma sœur Chahnez,

Merci d'avoir toujours été à l'écoute, et d'avoir soutenu tout ce que j'ai entrepris, en bonne « petite maman » que tu as toujours été.

A mon frère Amine,

Je ne pourrai jamais assez te remercier. Tu as toujours su trouver les mots pour m'encourager, pour me pousser à me dépasser un peu plus à chaque fois. Merci d'avoir cru en moi !

A ma sœur Leïla,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, tu as le don de me faire rire même dans les périodes de crises et c'est pour ça que je t'aime.

A mon beau-frère Thomas,

Merci pour ta patience et toute l'aide que tu m'as apporté et pour tout le temps que tu as passé à me corriger tout au long de ces études (qui sont finies rassure toi !).

A mes neveux Shahin et Inès,

Pour vos petites têtes d'anges. Je vous aime !

A toute ma famille de l'autre côté de la méditerranée aux familles Aissaoui, Berkani, Didouh Ghani Kalafate et Tchiko !

A ma famille marseillaise, les Kazi-Tani et les Barchiche !

A mes amis de Marseille,

Clément, Mehdi, Andréa, Mylène, Alice, Charlotte, Daisy, Romain, Hugo, Leroy, merci pour tous les moments qu'on a passés ensemble, vivement la suite !

A mes amis de Paris,

Myriam, Nabila, Anne-Caroline, Camille, Guillaume, Matthias, Thomas et Pierre merci pour l'année haute en couleur dans la grise Paris.

A mes amis de toujours,

Manon, Fabien, Yoan, Célia c'est bon de toujours pouvoir vous compter parmi mes amis les plus proches.

Enfin, un grand merci aux personnes venues me soutenir, et à celles qui n'ont pas pu faire le déplacement mais qui ont su m'encourager même en étant loin !

## Serment de Galien

*« Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque. »*

## Table des matières

Remerciements .....	10
Serment de Galien.....	12
Liste des tableaux.....	15
Liste des Figures .....	16
Acronymes et abréviations .....	17
Introduction .....	19
Partie I : Evolution de l'Accès au Marché du médicament innovant et données de vie réelle .....	22
I. L'accès au marché remboursable du médicament innovant en France : une négociation de prix basée sur la valeur.....	22
A. Evaluation du médicament par la HAS.....	24
1) Evaluation scientifique du médicament : La Commission de la transparence .....	24
2) Evaluation médico-économique du médicament : La Commission d'évaluation économique et de santé publique .....	27
B. Fixation du prix du médicament par le CEPS .....	29
1) Un système conventionnel de fixation de prix.....	29
2) Les modalités de fixation du prix des médicaments : les critères d'évaluation.....	30
II. Une Volonté commune de définir un cadre d'utilisation des données de vie réelle dans l'évaluation du médicament .....	33
A. Des réflexions collectives sur l'usage des données de vie réelle à l'échelle européenne ..	33
1) Harmonisation de la définition de données de vie réelle.....	33
2) Potentialisation de la génération de données .....	37
3) Recommandation sur la confidentialité des données.....	37
B. Un cadre réglementaire qui se précise en France .....	38
1) Etude post inscription et méthodologie de la HAS .....	39
2) Accord-cadre 2015 et création du Comité de Suivi des Etudes de Vie Réelle .....	40
3) Loi de modernisation de notre système de santé (2016).....	40
Partie II : Les données de vie réelle : un vecteur décisionnel dans l'accès au marché du médicament .....	44
I. Arrivée précoce des médicaments sur le marché et nécessité d'évaluation en vie réelle .....	44
A. Etude en vie réelle un complément des essais cliniques randomisés .....	45
1) Intérêts d'utilisation des études en vie réelle .....	46
2) De l'efficacité supposée à l'efficacité avérée : rôle majeur des DVR.....	49

3) L'accès au marché des médicaments pédiatriques un exemple d'utilisation potentielle des DVR .....	50
B. Un accès au marché conditionné par l'apport de preuves d'efficience .....	52
1) Les contrats de performance.....	53
2) Les études de Post inscription .....	55
3) Forces, faiblesses, opportunités et menaces des contrats de partage de risques .....	56
II. Impact des données de vie réelle dans l'évaluation des médicaments : en France et en Europe	58
A. Les données de vie réelle au service de l'accès au marché en France .....	58
1) Les contrats de performance.....	59
2) Les études de Post inscription .....	65
B. Utilisation des données de vie réelle en Europe .....	76
1) Etude de cas n°1 : l'Italie.....	76
2) Etude de cas n°2 : l'Angleterre.....	81
Conclusion .....	86
Bibliographie .....	90

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Niveau de SMR et taux de prise en charge associé .....	25
Tableau 2: ASMR : niveau ASMR et fourchette de prix associée .....	26
Tableau 3: Réserves pouvant être émises par la CEESP .....	28
Tableau 4 : Comparatif étude en vie réelle versus essai clinique randomisé .....	48
Tableau 5: SWOT : Perspective payeur <sup>45</sup> .....	56
Tableau 6 : SWOT : perspective Laboratoire <sup>45</sup> .....	57
Tableau 7: SWOT perspective patient <sup>45</sup> .....	57
Tableau 8 : Exemples de contrats de performance signé entre le CEPS et le laboratoire .....	60
Tableau 9 : Présentation de la spécialité Imnovid® .....	61
Tableau 10: Présentation de la spécialité Xolair® .....	63
Tableau 11 : Evolution du prix de Xolair® (Base de données Améli).....	65
Tableau 12: Impact des EPI dans la réévaluation des médicaments .....	68
Tableau 16: Présentation de la spécialité Chondrosulf® .....	69
Tableau 17: Historique d'évaluation du Chondrosulf® .....	70
Tableau 13 : Présentation de la spécialité RisperdalConsta® LP .....	72
Tableau 14: Evolution du prix de RISPERDALCONSTA LP dans le temps <sup>49</sup> .....	73
Tableau 15: Présentation de la spécialité Jevtana® .....	74
Tableau 18 : exemple de contrats de partage de risques en Italie .....	80
Tableau 19: Présentation de la spécialité Velcade®.....	83
Tableau 20: Présentation de la spécialité Lucentis® .....	84

## Liste des Figures

Figure 1 : Délais d'accès au marché en 2016 des médicaments de ville et hospitaliers (nb de jours) <sup>323</sup>	
Figure 2: Portée des EVR par rapport aux ECR dans la population (ABPI, 2011) .....	46
Figure 3 : Extrait de l'avis de la CT Imnovid® (Janvier 2014) .....	62
Figure 4 : Nombre de demandes d'étude de post inscription entre 2009 et 2014 .....	66
Figure 5: Proportion des demandes d'EPI par la CT, le CEPS et la DGS <sup>49</sup> (jusqu'en 2015) .....	66
Figure 6: SMR attribués et besoin d'EPI <sup>49</sup> .....	67
Figure 7: ASMR attribuées et besoin d'EPI <sup>49</sup> .....	67
Figure 8: Avis CT ASMR en date du 17 octobre 2012 .....	75
Figure 9 : Nombre de registres approuvés par AIFA et types de contrats établis (médicaments orphelins) <sup>56</sup> .....	78
Figure 10 : Proportion des registres en fonction des contrats auxquels ils sont liés (médicaments orphelins) <sup>56</sup> .....	79
Figure 11 : Un délai d'accès au marché plus court grâce aux contrats de performance .....	79

## Acronymes et abréviations

AIFA :	Agenzia Italiana del Farmaco ( <i>Agence Italienne du Médicament</i> )
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANRS :	Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
ANSM :	Agence Nationale de Santé du Médicament et autres produits de santé
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CEESP :	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CNAMTS :	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CNSA :	Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie
CPR :	Contrat de Partage de Risques
CSEVR :	Comité de Suivi des Etudes en Vie Réelle
CT :	Commission de la Transparence
DGS :	Direction Générale de la Santé
DP :	Dossier Pharmaceutique
DVR :	Données de Vie Réelle
ECR :	Essai Clinique Randomisé
EMA :	European Medicine Agency
EPI:	Etude de Post-Inscription
EUnetHTA:	European network for Health Technology Assessment
EVR :	Etude en Vie Réelle
FDA :	Food and Drug Administration
HAS :	Haute Autorité de Santé
HTA :	Health Technology Assessment
ICER :	Incremental Cost Effectiveness Ratio
INDS :	Institut National des Données de Santé
INSEE :	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM :	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISPE :	International Society for Pharmacoepidemiology
ISPOR :	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
LEEM :	Les Entreprises du Médicament
LFSS :	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MM:	Myélome multiple
NHS :	National Health System
NICE :	National Institute of Clinical Excellence
OCDE :	Organisation de Coopération et de Développement Economique
ONDAM :	Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
PAS :	Patient Access Scheme
PASLU :	Patient Access Scheme Liaison Unit
PFHT :	Prix Fixe Hors Taxes
PPRS :	Pharmaceutical Price Regulation Scheme
PRO :	Patient Reported Outcomes
RDCR :	Ratio différentiel coût-résultat
RNHE :	Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant
RNTSE :	Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant
SMR :	Service Médical Rendu
SNDS :	Système National des Données de Santé
SNIIRAM :	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## Introduction

Au cours des dernières décennies, l'utilisation des « données de vie réelle » a connu une expansion dans le domaine de la santé. L'industrie du médicament a traversé de nombreux scandales sanitaires (exemples : thalidomide :effets indésirables graves, Mediator : décès de patients, etc.), qui ont engendré en France, un durcissement de l'évaluation du médicament après l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM), d'abord en exigeant la mise en place des plans de gestion de risques (PGR) pour tout nouveau médicament arrivant sur le marché<sup>a</sup>, puis en renforçant le suivi des médicaments en rendant obligatoire, pour les laboratoires, de mener des études post-AMM de sécurité et ou d'efficacité<sup>b</sup>.

Aujourd'hui, les agences responsables de la sécurité sanitaire telles que l'ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et autres produits de santé) en France, l'EMA (European Medicine Agency) au niveau européen, ou encore la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, considèrent les données issues des essais cliniques randomisés (ECR) comme le « gold standard », en terme d'essais cliniques de par la robustesse et la qualité des données collectées concernant notamment les données de sécurité d'utilisation des produits de santé, mais aussi des données d'efficacité, et de qualité. Les agences HTA (Health Technology Assessment) qui sont les agences en charge du remboursement et de la fixation du prix des médicaments et autres technologies de santé, se basent sur les données issues des ECR lors de leurs évaluations.

Cependant, les ECR ne sont pas représentatifs de la réalité, et l'existence d'incertitudes d'efficacité notamment, liée à l'utilisation en pratique courante du médicament, rendent nécessaire son suivi en vie réelle. De fait, les agences HTA, vont tenter d'évaluer l'efficacité des médicaments en situation réelle d'utilisation<sup>1</sup> (Garrison et al., 2007), via les données dites « de vie réelle » qui sont définies comme toutes les données pertinentes collectées hors des ECR<sup>1</sup> (Garrison et al. 2007).

---

<sup>a</sup> Un PGR consiste à surveiller, évaluer et minimiser des risques pouvant apparaître tout au long de la vie du médicament par la mise en place de mesures dont l'objectif est de détecter et quantifier tout signal d'effet indésirable, et également de connaître au mieux le profil de sécurité d'emploi d'un médicament.

<sup>b</sup> Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 « relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé »

Les agences HTA accordent de plus en plus d'importance à la production de données d'efficacité, d'efficacité et de sécurité des médicaments après leur commercialisation, qui se trouvent être essentielles pour conforter la décision initiale des décideurs réglementaires et ceux des agences HTA, afin d'éventuellement procéder à un ajustement des conditions de commercialisation des médicaments mis sur le marché<sup>2</sup> (De Pourville and Mongrédien).

En outre, les agences HTA sont aujourd'hui confrontées à de nombreuses problématiques, rendant l'accès au marché des médicaments difficile tels que des délais d'évaluation encore trop longs, et des budgets restreints malgré des dépenses qui ne cessent de croître. En France, le marché des médicaments remboursables s'élevait à 26Md€ en 2016, soit une augmentation d'environ 600 M€ par rapport à l'année précédente<sup>3</sup> (CEPS, 2016). Par ailleurs, la dynamique du marché des médicaments a tendance à se déplacer de médicaments destinés à des populations larges vers des médicaments aux indications étroites destinés à être prescrits à un nombre restreint de patients (ex : thérapie ciblée en oncologie, médicaments orphelins etc.).

Cependant, malgré des quantités vendues relativement faibles, ces médicaments dits de « niche » accaparent 90% de la croissance du marché français<sup>4</sup>(Bail et al., 2001) et génèrent des chiffres d'affaires de plus en plus importants en raison de leurs prix élevés<sup>5</sup> (Pajares et al., 2017).

L'arrivée en France du Sovaldi® (sofosbuvir) en 2014, médicament indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, est un exemple marquant des tendances d'évolution du prix des médicaments. Lorsque la spécialité est arrivée sur le marché, son prix a suscité d'importants débats, dont le montant total s'élevait à 41 000€ pour un traitement curatif standard d'une durée de 3 mois.

En outre, l'évolution des prix concerne de nombreuses innovations thérapeutiques, tels que les traitements anticancéreux par exemple. Le coût moyen des nouveaux traitements anticancéreux, lorsqu'il s'agit de thérapies ciblées, est 5 à 10 fois plus élevé qu'une chimiothérapie classique, et s'élève à 50 000 euros par an et par patient environ. Le surcoût attendu lié aux nouveaux traitements anticancéreux pourrait être estimé à 1 milliard d'euros par an (selon les données fournies par les laboratoires pharmaceutiques pour 20 nouveaux traitements)<sup>5</sup> (Pajares et al., 2017).

Ainsi, dans un environnement où les ressources sont limitées d'un côté, et où le coût de l'innovation ne cesse d'augmenter de l'autre, les agences HTA se retrouvent à faire face à de nouvelles problématiques d'allocation des ressources. De ces problématiques en découlent d'autres, impactant directement les patients qui pourraient se voir priver de traitements efficaces faute de budget<sup>5</sup> (Pajares et al., 2017).

L'objectif de cette thèse est de montrer comment les données de vie réelle (DVR) contribuent à l'accès au marché du médicament remboursable.

De ce fait, l'apport de preuves d'efficacité des médicaments via des données de vie réelle permettrait une meilleure appréciation de la valeur d'un médicament et d'obtenir des réponses quant aux incertitudes persistantes après sa mise sur le marché.

Dans un premier temps, il s'agira de rappeler la procédure d'évaluation et de fixation du prix du médicament innovant en France, et de montrer que cette évaluation tend à évoluer, en France comme en Europe, de par l'utilisation de plus en plus fréquente des données de vie réelle.

Dans un second temps, il conviendra de montrer comment les données de vie réelle sont devenues un vecteur décisionnel dans l'accès au marché du médicament. Il sera question de mettre en évidence leur rôle considérable dans l'évaluation des médicaments précocement mis sur le marché, et d'exposer l'impact des DVR dans les décisions de prix et de remboursement en France et en Europe.

## Partie I : Evolution de l'Accès au Marché du médicament innovant et données de vie réelle

En France, l'obtention de l'AMM n'est pas suffisante pour qu'un médicament accède au marché des médicaments remboursables. En effet, l'accès au marché est régulé et la fixation du prix des médicaments n'est pas libre.

Dans un premier temps, nous verrons que le prix d'une innovation thérapeutique est directement corrélé à son évaluation, qui se base systématiquement sur sa valeur thérapeutique démontrée durant les essais cliniques, et depuis quelques années sur sa « valeur économique ». Ensuite, il s'agira de montrer comment les données de vie réelle ont fait évoluer l'environnement lié à l'évaluation du médicament.

### I. L'ACCES AU MARCHÉ REMBOURSABLE DU MÉDICAMENT INNOVANT EN FRANCE : UNE NEGOCIATION DE PRIX BASEE SUR LA VALEUR

En France, dans le cas des innovations thérapeutiques<sup>c</sup>, le prix est négocié entre le laboratoire et le Comité d'Evaluation des Produits de Santé (CEPS). Ce dernier se base notamment sur les avis émis par la Haute Autorité de Santé (voir partie I.I.A) qui est l'agence HTA française, en charge d'éclairer les décisions du CEPS.

Par la suite, le taux de remboursement est fixé par l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (UNCAM) sur la base du service médical rendu (SMR) obtenu par le médicament (voir partie I.I.A.1)(i)).

Enfin le Ministre de la Santé valide les décisions de remboursement, qui sont publiées au Journal officiel soit sur la liste des spécialités pharmaceutiques :

- Agréées à l'usage des collectivités et divers services publics : il s'agit du marché hospitalier, (liste en sus et liste de rétrocession),
- Remboursables aux assurés sociaux (au marché de ville).

---

<sup>c</sup> Un médicament est dit innovant dès lors qu'il apporte une amélioration significative en termes d'efficacité, de sécurité et dont le mode d'administration se voit facilité

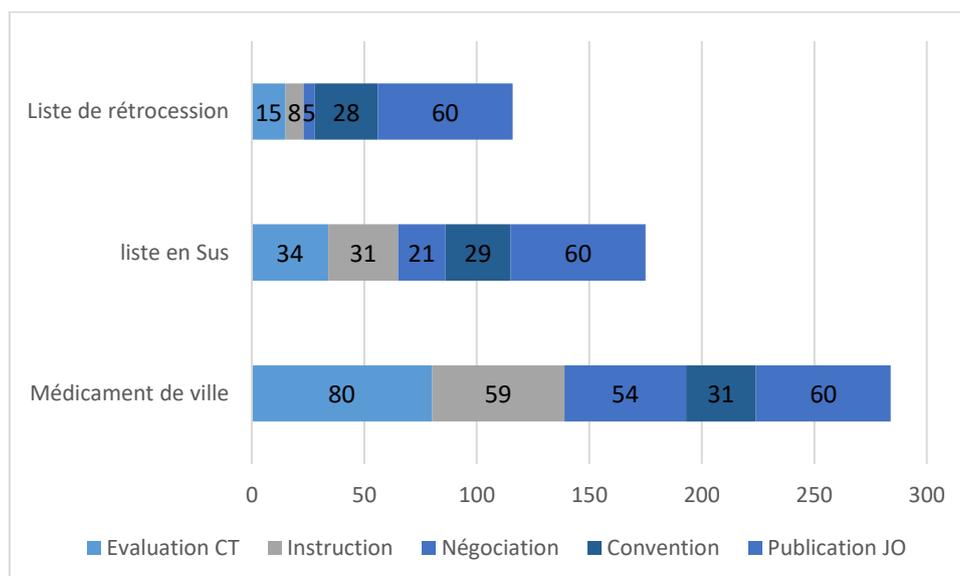
En France, le pouvoir du « payeur » est partagé entre : la Haute Autorité de Santé qui émet des avis et des recommandations sur les médicaments en passe d'accéder au marché, l'Assurance maladie qui fixe les taux de remboursement des médicaments et l'État (Ministère de la Santé, et CEPS) qui décide des prix et les valide.

On distingue 5 phases au cours de l'évaluation d'un médicament (non générique)<sup>3</sup> :

- Première phase d'évaluation par la Commission de la Transparence : 80 jours en 2016
- Deuxième phase dite d'Instruction : qui va de l'obtention de l'avis de la CT à la première réunion au CEPS : 59 jours
- Troisième phase qui est la phase de négociation entre le laboratoire et le CEPS : 54 jours
- Quatrième phase de Convention qui va de la dernière séance à la signature de l'avenant conventionnel : 31 jours.
- Cinquième phase : ou de clôture qui se prolonge de la signature de l'avenant à la publication au JO : 60 jours.

Le délai total de traitement d'un dossier de première inscription, d'un médicament non générique à la liste des médicaments agréés aux collectivités, du dépôt du dossier à la publication au Journal officiel de l'arrêté d'inscription et de l'avis de prix est d'environ 230 jours<sup>3</sup> (CEPS, 2016).

Le délai pour l'inscription des médicaments délivrés à l'hôpital est plus court, il faut compter entre 115 et 175 jours environ selon le circuit de distribution (rétrocession, ou liste en sus).



**Figure 1 : Délais d'accès au marché en 2016 des médicaments de ville et hospitaliers (nb de jours)<sup>3</sup>**

## A. Evaluation du médicament par la HAS

La HAS, agence HTA française, est une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité. Son objectif est d'éclairer le CEPS dans ses décisions de fixation de prix et de remboursement des médicaments. Ainsi elle exerce ses missions dans le champ de l'évaluation des produits de santé d'un point de vue médical et économique, en vue de leur admission au remboursement et élabore des recommandations de prises en charge<sup>6</sup>.

Deux commissions de la HAS sont impliquées dans l'évaluation des médicaments :

- La Commission de la Transparence (CT)
- La Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP).

### 1) Evaluation scientifique du médicament: La Commission de la transparence

La commission de la transparence (CT) réalise des évaluations d'ordre médical basées sur les données issues des essais cliniques (d'efficacité, de sécurité et de qualité) réalisés dans le cadre de l'obtention de l'AMM. Elle est chargée de donner un avis scientifique concernant <sup>7</sup>:

- le niveau du Service Médical Rendu (SMR) par le médicament,
- le niveau de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par le médicament.

Ces avis seront par la suite utilisés afin d'éclairer les décisions prises par le CEPS quant au prix du médicament évalué (ASMR), et permettront de déterminer le taux de remboursement (SMR) de ce dernier (et de fait, l'inscription d'un médicament sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux).

La CT évaluera un même médicament plusieurs fois au cours de sa vie : lors de la première demande d'inscription d'un produit sur la liste des médicaments remboursables ; lors des révisions quinquennales de l'inscription sur la liste, et également lors des extensions d'indications de produits déjà inscrits.

Suite à son évaluation, la CT adressera donc deux avis au CEPS soit : un avis sur le Service Médical Rendu, un avis sur l'Amélioration du Service Médical Rendu.

### (i) Le Service Médical Rendu (SMR)<sup>8</sup>

Le Service Médical Rendu est défini à l'article R-163-3 du code de la Sécurité sociale, qui fonde l'intérêt de la prise en charge de la spécialité par la Collectivité.

Ce critère d'évaluation tient compte de plusieurs aspects :

- la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué, ainsi que des données propres au médicament dans une indication donnée, qui sont notamment l'efficacité du médicament ainsi que les effets indésirables qu'il provoque ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis des thérapies, et autres alternatives thérapeutiques non médicamenteuses existantes ;
- l'Intérêt de Santé Publique (ISP) dont l'évaluation cherche à quantifier l'importance du service que ce médicament peut rendre à une population donnée, compte tenu des meilleurs traitements disponibles dans cette population.

Il existe quatre niveaux de SMR allant du SMR dit « majeur » ou « important », au SMR « insuffisant » ne justifiant pas une prise en charge par la collectivité.

Il faut noter que dans le cadre des affections longues durées (ALD), les médicaments sont remboursés à 100% indépendamment du SMR (sauf pour les SMR insuffisants).

Niveau de SMR	Taux de prise en charge
Majeur ou important	65%
Modéré	30%
Faible	15%
Insuffisant	0%

**Tableau 1 : Niveau de SMR et taux de prise en charge associé**

⇒ Le niveau de SMR est donc un vecteur décisionnel du remboursement d'un médicament.

Lorsqu'il s'agit d'une innovation thérapeutique, le SMR est systématiquement majeur ou important.

### (ii) L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)<sup>8</sup>

L'ASMR définit l'amélioration d'un médicament par rapport aux autres alternatives disponibles (thérapeutiques médicamenteuses ou non) pour les mêmes indications en termes d'efficacité, de tolérance et de commodité d'emploi. L'ASMR détermine donc la valeur ajoutée en termes d'effet

thérapeutique apporté pour un médicament donné, par rapport aux alternatives thérapeutiques déjà disponibles.

Il existe plusieurs niveaux d'ASMR (allant de I à V) : l'ASMR I étant considéré comme apportant une amélioration majeure, et l'ASMR V qui est associé à un médicament qui n'apporte aucune amélioration par rapport à son comparateur.

Il est à noter que les médicaments ayant obtenus un niveau d'ASMR compris entre I et III sont considérés comme innovants. Le niveau d'ASMR obtenu influence le niveau de prix atteignable, comme c'est indiqué dans le tableau suivant (Tableau 2: ASMR : niveau ASMR et fourchette de prix associée).

Niveau d'ASMR	Définition	Prix (accord cadre <sup>d</sup> )
ASMR I : Majeur	Progrès thérapeutique majeur	Médicaments éligibles à la négociation : avec avis médico-économique permettant d'établir les conditions d'efficience peuvent prétendre à la Garantie du prix européen (Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni) avec l'exclusivité du prix pendant 5 ans
ASMR II : Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables	
ASMR III : Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables	
ASMR IV : Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables	Prix > au comparateur existant si compensation économique démontrée
ASMR V : Absence	Amélioration du SMR inexistante avec un avis favorable à l'inscription	Prix ≤ au comparateur existant ne seront remboursés que s'ils permettent de générer des économies <sup>9</sup>

**Tableau 2: ASMR : niveau ASMR et fourchette de prix associée**

⇒ Le niveau d'ASMR est le critère principal pour la fixation du prix par le CEPS.

<sup>d</sup>Défini dans la partie I, I A, 1.

Le SMR et l'ASMR d'un médicament sont mesurés à un moment donné et évoluent dans le temps. En effet lors de la commercialisation de nouvelles alternatives plus efficaces, ou avec l'apparition de données nouvelles sur lesquelles leurs appréciations étaient fondées, leurs évaluations peuvent se voir modifiées.

## 2) Evaluation médico-économique du médicament : La Commission d'évaluation économique et de santé publique<sup>10</sup>

La CEESP réalise une évaluation médico-économique des technologies de santé (médicament / dispositif médical). Elle émet un avis d'efficience qui a pour objectif d'évaluer le bénéfice de santé et le coût généré par un produit de santé, comparativement à l'ensemble de ses alternatives thérapeutiques pertinentes.

Cet avis juge de la qualité méthodologique du modèle fourni par le laboratoire, et évalue le niveau du Ratio différentiel coût-résultat (RDCR).

L'évaluation par la CEESP n'est pas systématique, néanmoins elle est obligatoire<sup>e</sup> dans deux cas de figures<sup>11</sup> :

- lorsque l'industriel revendique pour son médicament une ASMR de niveau I, II ou III ;
- quand le produit est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie<sup>f</sup>.

La HAS définit l'objectif de cette évaluation comme la « hiérarchisation des différentes options envisageables, en vue d'une allocation optimale des ressources ».

L'avis d'efficience se compose de 3 parties<sup>12</sup>:

- La première partie renvoie à l'évaluation de la conformité méthodologique de l'analyse coût-efficacité soumise par l'industriel au regard des recommandations adoptées par la HAS en matière d'évaluation médico-économique. Les réserves identifiées lors de l'expertise méthodologique de l'évaluation sont hiérarchisées selon trois niveaux présentés dans le tableau n°3 ci-après.

---

<sup>e</sup> Décret (2/10/2012) pris en application de l'art. 47 de la LFSS pour 2012 : qui a étendu les compétences de la HAS en matière d'évaluation médico-économique

<sup>f</sup> « Lorsque le chiffre d'affaires annuel du produit est supérieur ou égal à 20 millions d'euros la deuxième année pleine de commercialisation, ou si le produit a un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades ».

- La deuxième partie de l'avis présente la conclusion de la CEESP sur l'efficacité du produit
- La troisième partie précise la nature des données qui devront être produites, le cas échéant, pour permettre une mesure plus robuste de l'efficacité lors de la réévaluation des produits.

Type de réserve	Définition
Réserve mineure (-)	Elément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
Réserve importante (+)	Elément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
Réserve majeure (++)	Elément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau 3: Réserves pouvant être émises par la CEESP**

L'avis d'efficacité émis par la CEESP, a pour intérêts<sup>13</sup> :

- de valider le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) associé au médicament évalué. Il permet d'estimer la quantité de ressources que le produit implique de mobiliser pour gagner une année de vie en bonne santé supplémentaire (année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY)) par rapport au comparateur le plus pertinent (thérapeutiques de référence déjà disponibles sur le marché dans la même indication) ;
- d'identifier les sources d'incertitudes qui entourent le RDCR et d'en apprécier l'importance. L'objectif est de permettre au CEPS de prendre en compte ces incertitudes dans sa négociation avec l'industriel au moment de la fixation du prix du produit de santé.

L'analyse de coût-efficacité réalisée par le laboratoire consiste donc à une extrapolation des données issues des ECR pour observer les effets long terme attendus d'un médicament. Elle permet de se rapprocher au mieux des conditions réelles d'utilisation du médicament. L'écart entre l'efficacité observée au cours des ECR et l'efficacité du médicament en pratique courante est généralement « réduit » par le biais de la modélisation. Les résultats obtenus au cours de l'analyse permettent de confirmer des hypothèses faites par la modélisation<sup>14</sup> (Annemans, Aristides et al. 2007)

- ⇒ L'avis d'efficacité permet d'éclairer le CEPS sur l'efficacité d'un médicament, néanmoins, bien que l'évaluation des innovations thérapeutiques par la CEESP soit obligatoire, sa consultation par le CEPS reste arbitraire.

L'évaluation d'un médicament par la HAS (CT et CEESP) permet d'apprécier la valeur de la spécialité dans son ensemble, soit son efficacité thérapeutique, mais également son impact sur le système de soins tant d'un point de vue économique qu'organisationnel. C'est sur cette évaluation que le CEPS se base lors de la fixation du prix des médicaments.

## **B. Fixation du prix du médicament par le CEPS**

### 1) Un système conventionnel de fixation de prix

La fixation du prix des médicaments au sein de l'union européenne est une compétence nationale.

En France, les médicaments remboursés n'ont pas un prix libre. En effet leur prix est régulé et fixé par le Comité économique des Produits de santé (CEPS) qui est un organisme interministériel placé sous la tutelle des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Il est chargé de nombreuses missions, dont celle de fixer les prix des médicaments pris en charge par l'Assurance maladie obligatoire<sup>15</sup>.

Le prix d'un médicament est négocié entre le laboratoire pharmaceutique promoteur d'un médicament et le CEPS dans un cadre conventionnel.

La procédure suivie par le CEPS est déterminée par un « accord-cadre » entre les pouvoirs publics et les industriels. Ainsi, tous les 3 ans le CEPS et le LEEM rédigent et signent un « accord-cadre » qui vient compléter les dispositions législatives déjà en place, et établit les modalités de négociation avec chaque laboratoire des prix des médicaments remboursables par la Sécurité sociale. Il constitue l'un des outils essentiels de la politique du médicament menée par le Gouvernement et indique la priorité donnée aux relations conventionnelles avec les industriels, pour la régulation des dépenses notamment. En outre, le CEPS met en œuvre et applique les orientations reçues des ministres compétents. Elles concernent en particulier la fixation des prix des médicaments, le suivi des dépenses et la régulation financière du marché.

## 2) Les modalités de fixation du prix des médicaments : les critères d'évaluation

La fixation du prix des médicaments remboursables se fait selon un cadre conventionnel entre le CEPS et les industriels, où le laboratoire négocie le prix de sa spécialité avec le CEPS.

Le CEPS tient compte de plusieurs paramètres lors de la fixation du prix du médicament<sup>16</sup>(article L 162-16-4 du code de la sécurité sociale) :

- de la valeur ajoutée thérapeutique du médicament, traduite par le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) du médicament : un médicament est innovant lorsque son ASMR est compris entre I et III. (voir partie I.A.1)(ii)
- des prix des médicaments à même visée thérapeutique vendus en France
- des volumes de vente prévus ou constatés et les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.
- des prix acceptés pour le même médicament dans les pays européens suivants : l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni,
- l'avis d'efficience émis par la CEESP sur le produit, qui met en relief la « valeur économique » de la spécialité (voir partie I.I.A.2)).

Lorsqu'un médicament se voit gratifier d'un niveau d'ASMR compris entre I et III, l'industriel sera en mesure de négocier au mieux son prix et pourra revendiquer un prix relativement élevé.

Les médicaments innovants bénéficient d'une garantie de prix européen, pendant une durée de 5 ans<sup>28</sup>.

Cette garantie de prix est subordonnée à l'évaluation médico-économique réalisée par la CEESP, et au fait que la HAS n'émette pas de réserve méthodologique majeure (voir partie I. I.A.2).

Enfin, d'après la loi, le Comité peut faire recours à des remises négociées avec les entreprises en sus des paramètres d'évaluations précédemment évoqués, on parle de « contrat financier » ou de « contrat basé sur le financement »<sup>2</sup> (De Pourville et al.). Ces remises fondées : sur les posologies, le bon usage des médicaments et les volumes de vente (accords prix volume<sup>9</sup>, plafonnement de chiffres

---

<sup>9</sup> Au-delà d'un volume de médicaments vendus, le laboratoire est conduit à baisser ses prix ou à verser des remises

d'affaires<sup>h</sup> ou « *capping* »), ou encore sur le résultat thérapeutique peuvent intervenir dans la réduction du prix du médicament<sup>4</sup>. Elles ne sont pas publiques, et de fait, le prix public (ou prix facial) est différent du prix réellement payé par l'Assurance maladie<sup>9</sup>. Ce type de contrat est différent des contrats de performance qui seront traités plus tard (partie II. I.B.1).

*(a) Focus sur les Médicaments hospitaliers : liste de rétrocession et liste en sus*

*(i) Liste de rétrocession<sup>16</sup>*

Les médicaments inscrits sur la liste de rétrocession sont des médicaments hospitaliers destinés à être délivrés à des patients « ambulatoires »<sup>i</sup>. Il s'agit de médicaments innovants notamment des antirétroviraux, de médicaments dérivés du sang, de médicaments orphelins ou encore d'anticancéreux. Cette liste correspond à une liste arrêtée par le Ministre chargé de la santé ou sur proposition de l'ANSM. Il s'agit de médicaments hospitaliers disposant d'une AMM ou d'une Autorisation temporaire d'utilisation dite « de cohorte » qui peuvent être vendus au public au détail pour des raisons de santé publique. Ces médicaments présentent des contraintes particulières : de distribution, de dispensation ou d'administration, ou nécessitent un suivi de la prescription ou de la délivrance<sup>17</sup>.

*(ii) Liste en sus<sup>17</sup>*

Les médicaments administrés aux patients lors d'un séjour hospitalier sont pris en charge par l'établissement de santé qui délivre les traitements. Celui-ci reçoit un forfait de la part de l'Assurance maladie qui comprend notamment le coût de ces médicaments. De manière générale, le financement des médicaments est assuré par les tarifs de prestations d'hospitalisation ou Groupes Homogènes de Séjours (GHS).

Cependant, le financement des produits de santé particulièrement innovants et onéreux se fait par le biais d'un dispositif dérogatoire<sup>j</sup>. Ces produits sont inscrits sur la liste « des médicaments facturables en sus des prestations d'hospitalisation » ou « liste en sus ».

---

<sup>h</sup> Le laboratoire prend en charge le coût du traitement au-delà d'un certain nombre de patients traités.

<sup>i</sup> Les patients ambulatoires sont des patients qui ne sont pas hospitalisés

<sup>j</sup> Article L.162-22-7 du code de la Sécurité Sociale

L'inscription des médicaments sur cette liste est restreinte<sup>k</sup> et se fait pour les médicaments :

- utilisés essentiellement à l'hôpital et dans une indication donnée, ayant un SMR important, et une ASMR soit :
  - o Majeure (I), importante (II) ou modérée (III),
  - o Mineure (IV) uniquement si l'indication concernée présente un intérêt de Santé publique important et qu'il n'existe aucun autre comparateur pertinent
  - o Mineure ou inexistante dans le cas où les comparateurs pertinents existants sont déjà inscrits sur la liste en sus.

Par ailleurs pour qu'un médicament soit inscrit sur la liste en sus, son coût moyen estimé du traitement par hospitalisation devra être supérieur de 30% aux tarifs de la majorité des prestations dans lesquelles la spécialité est susceptible d'être administrée<sup>18</sup>.

A noter que toute inscription sur la liste de rétrocession ou sur la liste en sus, devra faire l'objet d'une publication au Journal Officiel. Les délais d'accès au marché depuis le dépôt du dossier à la CT jusqu'à la publication au Journal Officiel sont courts dans ces 2 cas de figures par rapport au médicament de ville.

**L'évaluation de la HAS se base sur les données issues des ECR, et permet au CEPS d'apprécier la valeur ajoutée du médicament. Cependant la mesure des effets d'un médicament ne doit pas s'arrêter après sa commercialisation. Elle se poursuit tout au long de leur vie. En effet, au cours des essais précliniques, c'est l'activité de la substance active qui est mesurée, puis lors des essais cliniques, c'est l'efficacité du médicament sur l'Homme que l'on mesure, et par la suite, c'est l'efficience du médicament qui doit être mesurée à l'échelle populationnelle, au cours d'études en vie réelle. Dès lors qu'un médicament est commercialisé, il n'est plus utilisé dans les conditions « idéales » des ECR et laisse place à des incertitudes de la part du payeur qui veut s'assurer d'une part de l'efficacité réelle du médicament, et d'autre part de la bonne allocation des ressources. L'intérêt pour les données obtenues en vie réelle étant grandissant, il devient nécessaire d'établir un cadre réglementaire d'utilisation de telles données.**

---

<sup>k</sup> Décret du 25 mars 2016 relatif aux modalités de prise en charge des médicaments innovants et coûteux administrés en établissements de santé (décret dit « liste en sus »)

## **II. UNE VOLONTE COMMUNE DE DEFINIR UN CADRE D'UTILISATION DES DONNEES DE VIE REELLE DANS L'EVALUATION DU MEDICAMENT**

Le domaine de la santé génère une quantité colossale de données chaque jour. Et, l'open data garantit le libre accès et la réutilisation des données d'origine publique par tous. Les données générées dans le domaine de la santé permettraient de mieux comprendre les pathologies, de déterminer les habitudes de consommation des médicaments, d'identifier les traitements qui fonctionnent et ceux qui sont inefficaces, d'orienter les axes de recherche dans le cadre des politiques de santé publique, et enfin de mieux gérer les dépenses de santé publique.

Ainsi, l'exploitation encadrée de ces données représente un levier majeur pour la mise à disposition d'innovations thérapeutiques efficaces<sup>19</sup>(Rapport CSF, 2017). C'est pourquoi de nombreux acteurs de la santé au niveau européen, comme au niveau national, réfléchissent à la mise en place d'un cadre réglementaire bien défini et au bon usage des DVR.

### **A. Des réflexions collectives sur l'usage des données de vie réelle à l'échelle européenne**

Une revue des divers travaux de réflexion faits au niveau européen a permis de mettre en avant d'abord la volonté commune d'harmoniser la définition de données de vie réelle, et de potentialiser la génération de telles données, et ce dans un souci de protéger la confidentialité des données personnelles.

#### 1) Harmonisation de la définition de données de vie réelle

Le groupe de travail de l'ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) a établi en 2007 un consensus sur la définition des données de vie réelle qui sont toutes les données collectées hors des essais cliniques randomisés<sup>1</sup> (Garrison et al., 2007).

L'ISPOR propose également une classification DVR en trois catégories de données : on compte les données cliniques, les données économiques et les données dites « patients ».

Les données cliniques correspondent à toutes les données relatives à la mortalité ainsi qu'à la morbidité, il s'agit par exemple des mesures biologiques (taux de cholestérol, tension artérielle) ou encore de l'apparition d'effets indésirables suite à la consommation d'un médicament<sup>1</sup> (Garrison et al. 2007).

Les données cliniques sont à différencier des données « patients » qui correspondent aux données rapportées directement par les patients (PROs : Patient Reported Outcomes) à propos de leur état de santé concernant par exemple leur qualité de vie, et le handicap ressenti quant à la prise ou non d'un médicament, l'adhérence au traitement, la satisfaction et la préférence du patient pour le traitement, ou encore le HRQoL « Health-Related Quality of Life »<sup>1</sup>.

Enfin, l'ISPOR entend par « données économiques » les données permettant l'estimation des coûts des ressources médicales, et non médicales dépensés pour prendre en charge le patient traité par le médicament concernant l'étude (coût d'une consultation, séjour hospitalier dû à la prise du médicament...).

Le groupe de travail de l'ISPOR distingue six sources de données de vie réelle<sup>1</sup> (Garrison et al. 2007) :

- Données complémentaires des essais cliniques randomisés

Il s'agit de collecter des données non cliniques dans un essai clinique, le plus souvent à l'occasion d'un essai de Phase III. Les données ainsi collectées portent généralement sur : l'utilisation de ressources médicales comme par exemple l'hospitalisation des patients inclus dans l'essai, les consultations, les médicaments concomitants, les examens biologiques ou radiologiques etc. Les autres utilisations de ressources : ressources non médicales (exemple : cures, etc.), les arrêts de travail. Les données PROs (Patient Reported Outcomes) : qualité de vie, satisfaction des patients.

Ces données nourriront l'évaluation économique et appuieront les données cliniques en fournissant une évaluation de l'impact d'un médicament sur le patient, d'un point de vue économique, et sociétal.

- Registres et Cohortes :

Un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données épidémiologiques nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé (pathologie, traitement, intervention) provenant de différentes sources<sup>20</sup> (HAS 2011), dans une population

---

<sup>1</sup> Concept multidimensionnel, incluant les domaines liés au fonctionnement physique, mental, émotionnel et social ; Le HRQoL se concentre sur l'impact de l'état de santé sur la qualité de vie

géographiquement définie à des fins de recherches et de santé publique. Un registre permet de décrire l'histoire naturelle d'une maladie, de déterminer l'efficacité clinique et/ou l'efficience d'une thérapeutique<sup>21</sup>(Gliklich et al., 2007). Il est donc, en général, constitué à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique (exemple de registre du cancer : RNHE qui est le registre national des hémopathies de l'enfant).

Une étude de cohorte se définit comme le suivi des sujets participant à cette étude selon un protocole préétabli. Elle peut se faire de façon prospective et de ce fait, induire un biais de sélection, car les sujets suivis sont « à risque » de provoquer l'évènement, ou rétrospective et dans ce cas de figure, les informations sur les sujets sont recueillies à partir d'une base de données qui aurait été réalisée dans un autre but. Elle a pour but de décrire les circonstances de survenue et l'évolution des maladies<sup>22</sup>(Salines G et al.).

- Bases de données administratives

Les données issues des bases de données administratives permettent d'évaluer l'impact économique de diverses interventions, dont l'usage d'un médicament. Elles peuvent être utilisées dans la mesure des ressources et des coûts engendrés par un médicament par exemple. Elles permettent également d'acquérir des connaissances sur une possible association entre intervention et résultats. Néanmoins, la validité de ces données est discutable étant donné la qualité des données (données manquantes, données incomplètes dans un établissement de santé...). On distingue dans les données administratives françaises publiques plusieurs bases de données, dont les bases de données médico-administratives : concernant les données de remboursement avec le SNIIRAM (Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie), les affections de longue durée de l'Assurance maladie, ainsi que le programme médicalisé des systèmes d'information (Médecine-chirurgie-obstétrique ,et psychiatrique), et la base de données de la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie. Des données peuvent également être récoltées auprès des assurances maladie complémentaires. Ces données sont individuelles mais anonymes pour les bénéficiaires, cependant elles ne le sont pas pour les professionnels et les établissements de santé. Outre les bases de données de l'Assurance Maladie, il existe des bases de données épidémiologiques qui sont recensées sur le site de l'INSERM et d'autres bases de données administratives

publiques telles que l'INSEE ; on trouve aussi des bases de données privées telles que celles issues d'IMS Health par exemple<sup>23</sup>(Galès CL. et al., 2003).

- Données informatisées des dossiers de patients

Les dossiers de santé électroniques permettent aux professionnels de santé qui prennent en charge le patient, de partager les informations de santé essentielles à la coordination des soins du patient. L'exploitation de ces dossiers électroniques permet de disposer de données détaillées recueillies de façon longitudinale. Cependant, leur utilisation soulève des problématiques concernant leur confidentialité. En France, le dossier pharmaceutique (DP) a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. Il recense, tous les médicaments (prescrits ou conseillés) délivrés au cours des quatre derniers mois, pour tout bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite (la création de DP n'étant pas obligatoire). L'accès au dossier pharmaceutique par les pharmaciens permet en théorie de sécuriser la dispensation des médicaments, en évitant les risques d'interaction entre médicaments et les traitements redondants. Cependant, à l'heure actuelle l'utilisation du DP ne représente qu'une très petite fraction de la population générale.

- Enquêtes de santé

Une enquête de santé vise à décrire l'état de santé d'une population. Elles sont conçues dans le but de collecter plusieurs données de santé, comme notamment les statuts de santé et de bien-être de la population, l'utilisation des soins de santé par la population, et les dépenses de santé faites par les patients, les fournisseurs de soins, ainsi que les autres individus dans la population générale. Les données obtenues à partir de ces enquêtes apportent des informations permettant de contribuer à des problématiques telles que la généralisation des traitements et de leurs impacts et sur l'utilisation des dépenses et des services de santé.

- Essais cliniques pragmatiques

Les essais pragmatiques sont des essais prospectifs et randomisés, mais réalisés sur une population plus large que pour les essais cliniques randomisés. Ces essais étant randomisés, le biais concernant l'estimation de l'effet d'un traitement est réduit.

Enfin, plus récemment, l'ISPOR a été amené à réfléchir sur l'utilisation des DVR en collaboration avec l'ISPE (International Society for Pharmacoepidemiology). Ces réflexions ont abouti à des recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des DVR dans le but de légitimer la valeur des preuves apportée par les DVR, et leur utilisation dans l'évaluation par les agences HTA <sup>24</sup> (Berger et al., 2017).

## 2) Potentialisation de la génération de données

L'agence européenne du médicament travaille en collaboration avec l'EUnetHTA<sup>m</sup>. L'objectif de ce travail en commun est d'exploiter les synergies existantes entre l'évaluation réglementaire et HTA tout au long du cycle de vie du médicament, et ce, dans le but de faciliter l'accès aux médicaments pour tous les patients de l'Union Européenne.

L'EMA et l'EUnetHTA projettent donc d'améliorer ensemble leur efficacité à générer des données cliniques considérées dans chacune des évaluations.

Le plan de travail collaboratif se compose de diverses activités dont l'amélioration de l'utilisation des preuves générées après la mise sur le marché du médicament, pour aider à la décision, de fait l'alignement des exigences du niveau d'information récolté est attendu<sup>25</sup>.

## 3) Recommandation sur la confidentialité des données

Le conseil de l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économique) a publié en novembre 2017 des recommandations<sup>n</sup> appelant les pays à élaborer et à mettre en œuvre des cadres

---

<sup>m</sup> EUnetHTA est un réseau dont l'objectif est de développer un cadre organisationnel pour mettre en place un réseau européen pérenne ainsi que des outils permettant rapidement et efficacement de produire, diffuser et transférer les résultats des évaluations entre Etats Membres de l'Union Européenne. Les actions de coopération développées au sein du réseau EUnetHTA ne visent pas à se substituer aux recommandations et aux décisions en matière de remboursement ou de fixation du prix des médicaments

<sup>n</sup> Les recommandations de l'OCDE ne sont aucunement contraignantes juridiquement, cependant dans la pratique elles sont hautement considérées par les pays membres.

de gouvernance protégeant les données privées tout en permettant l'utilisation des données de santé dans l'intérêt public<sup>26</sup> (OCDE, 2017).

Ces recommandations ont été établies dans le but d'encourager les pays de l'OCDE à utiliser les données de santé, tout en protégeant la liberté individuelle de chacun, dans le but de faire évoluer la qualité des soins. Elles promeuvent la confidentialité des données, le respect de la vie privée, et leur utilisation éthique. Elles encouragent les pays à harmoniser les réglementations régissant l'utilisation des données de vie réelle, afin que des travaux de recherche à échelle internationale puissent être menés.

Les données de masses, sont aujourd'hui une source irréfutable d'information sur l'utilisation courante des médicaments. A l'échelle européenne de nombreux travaux de réflexion sont conduits depuis une dizaine d'années. De ces données est née une volonté, d'abord de donner une définition des données de vie réelle, dont découle la volonté d'harmoniser les moyens de collecter ces données, et leur cadre d'utilisation. Aujourd'hui les différents acteurs européens ont compris la valeur des données de vie réelle comme preuve à considérer lors de l'évaluation des médicaments.

En France, le cadre réglementaire se précise et les données de vie réelle trouvent peu à peu leur place dans l'évaluation du médicament.

## **B. Un cadre réglementaire qui se précise en France**

En France, l'utilisation des données en vie réelle évolue. En effet, depuis quelques années, les données de vie réelle suscitent l'intérêt de la HAS, du CEPS et de l'Etat. Elles répondent à un besoin des autorités et de fait il est apparu comme nécessaire de réglementer et d'encadrer leur utilisation.

### 1) Etude post inscription et méthodologie de la HAS

Au moment de l'évaluation d'un nouveau médicament par la HAS, il persiste une incertitude sur les conséquences, à court et à plus long terme, de l'introduction de ce médicament sur la liste des médicaments remboursables. Cette incertitude peut porter sur les différents paramètres évalués par la HAS tels que l'efficacité et la tolérance du médicament en situation clinique courante, les effets à long terme du médicament, les conditions réelles d'utilisation, ou encore son impact sur l'organisation des soins.

Ainsi afin de répondre aux incertitudes persistantes après la mise sur le marché du médicament, la HAS a mis en place la méthodologie à suivre pour le recueil de données complémentaires via les études de « post-inscription », dont la réalisation dépend de l'industriel concerné. L'objectif de ces études est de confirmer ou non la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante.

Le laboratoire qui conduit l'étude fait appel à un comité scientifique<sup>o</sup> qui engage sa responsabilité, et qui valide le rapport final qui est ensuite soumis à la HAS. Après l'analyse des résultats, la HAS peut éventuellement proposer un avis pour la réévaluation du médicament. Ceci est justifié dans la mesure où les études de post-inscription ne comportent pas à l'heure actuelle de clause formelle liant des niveaux de résultats attendus à une révision d'ASMR ou de prix<sup>20</sup>(HAS, 2011).

En 2012 l'accord-cadre signé par le CEPS avec les entreprises du médicament (LEEM) précisait notamment les modalités des études post-inscription des nouveaux médicaments faisant l'objet d'une clause conventionnelle entre le CEPS et l'entreprise<sup>27</sup>.

---

<sup>o</sup> L'entreprise doit mettre en place un comité scientifique (dont la composition est validée par la CT et la DGS). Il est chargé de valider le protocole de l'étude proposé par l'entreprise. Le comité scientifique donne son avis « sur les modalités de conduite de l'étude incluant des critères d'indépendance et d'expertise de l'équipe (ou des équipes) concernée(s) tout particulièrement par l'application des bonnes pratiques cliniques, la sécurité des patients et la fiabilité des données recueillies ». Le protocole est ensuite soumis à la HAS, afin qu'elle donne son avis sur la capacité de l'étude à répondre aux questions posées.

## 2) Accord-cadre 2015 et création du Comité de Suivi des Etudes de Vie Réelle

Comme énoncé précédemment, l'utilisation des DVR dans l'évaluation des médicaments est de plus en plus encadrée. Dans ce contexte, l'article 29 (chapitre 3) de l'accord-cadre de 2015 entre le CEPS et le LEEM instaure la mise en place d'un comité de suivi des études en vie réelle (CSEVR)<sup>28</sup>. Avant la création de ce comité, c'est la HAS, le CEPS ou la DGS qui formulaient les demandes d'études post inscription aux laboratoires. Et c'est la HAS qui évaluait directement les résultats obtenus au cours de l'étude.

Le CSEVR a donc été créé pour faciliter la réalisation d'études en vie réelle, depuis leur initiation jusqu'à l'analyse complète des résultats. Il rassemble des membres du CEPS et de la HAS.

Le comité est en charge de fixer les délais et les objectifs des études, qui, s'ils ne sont pas respectés par les laboratoires, peuvent aboutir à une pénalité financière à l'encontre de l'entreprise (art. L162-17-4 du code de la sécurité sociale).

Le CSEVR permet également d'éviter des demandes d'études observationnelles redondantes aux industriels, et ainsi favorise la réalisation de l'étude dans les meilleures conditions.

Une fois les résultats obtenus par l'industriel, le CSEVR évalue les résultats et fixe le degré d'atteinte des objectifs de l'étude. Cette évaluation conduit parfois à une modification de l'avis de la Commission de Transparence (CT) et à la revalorisation du produit de santé. Enfin, la publication de ces études est obligatoire, malgré les droits de propriété qui leurs sont attachés.

## 3) Loi de modernisation de notre système de santé (2016)

La volonté d'ouvrir l'accès aux données de santé afin que la collectivité bénéficie pleinement de leurs potentiels, a conduit avec l'article 193 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 dite loi de « modernisation de notre système de santé » à la création des conditions d'un accès ouvert aux données de santé via trois mesures :

- La mise en cohérence du régime d'autorisation de traitement de données à caractère personnel dans le cadre des recherches, études et évaluations dans le domaine de la santé
- La création du Système National des Données de Santé (SNDS)

- La création de l'institut National des Données de Santé (INDS).

Avant cela, La loi CADA de 1978, qui concerne le droit d'accès aux documents administratifs, considérait déjà que les données produites ou détenues par les administrations, dans le cadre de leurs missions de service public, devaient être mises à disposition du public (ou données personnelles, ou informations couvertes par les différents secrets légaux)<sup>29</sup>(Placé et al.,2016).

#### *(a) Le Système national des données de santé(SNDS)*

Le SNDS rassemble diverses bases de données médico-administratives (SNIIRAM, PMSI, les Causes médicales de décès) dont l'accès est conditionné. Le SNDS (Art. L.1461-1 de l'article 193 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016) permet l'exploitation à grande échelle des données de santé, dans l'intérêt de la collectivité.

La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) réunit et organise l'ensemble des données qui constituent le SNDS. Elle est responsable de sa mise en œuvre. La CNAMTS peut charger l'INSERM d'assurer la réalisation des extractions et la mise à disposition effective de données du SNDS.

Ce système centralise donc l'ensemble des fichiers de données de santé collectées et met à disposition des données :

- issues des systèmes d'information hospitaliers (établissements de santé publics et privés),
- du système d'information de l'Assurance maladie (le fichier SNIIRAM, accès à la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie des personnes handicapées...).
- concernant les causes de décès des personnes,
- médico-sociales du système d'information
- et pour finir, des données de remboursement par bénéficiaire transmises par les organismes d'Assurance maladie Complémentaire.

Cependant, il faut souligner que l'article 193 (loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016)<sup>30</sup> ne semble pas prévoir l'intégration des données issues des objets connectés (mesure de l'activité physique, du poids, du sommeil, fréquence cardiaque, etc.).

La finalité de la mise en place d'un tel système de données de santé est de contribuer dans un premier temps à l'information sur la santé, les soins et la prise en charge médico-sociale du patient. Par ailleurs, le SNDS a pour finalités de contribuer à la définition, la mise en œuvre et l'évaluation des politiques de santé et de protection sociale, et aussi d'éclairer sur les dépenses de santé, médico-sociales et des dépenses faites par l'Assurance maladie.

Le SNDS est également utilisé comme un outil de veille sanitaire et contribue à la recherche et l'innovation en santé. D'après l'Art. L.1461-3, l'accès aux données à caractère personnel du SNDS ne peut être autorisé que pour permettre des traitements : en cas de recherche ou d'étude ou d'évaluation répondant à un intérêt public. En outre, le bénéficiaire des données a pour engagement de transmettre les résultats de ses analyses et des moyens permettant de confirmer la validité des résultats obtenus.

Le SDNS est anonymisé (Art. L1461-2) rendant l'identification directe ou indirecte des personnes impossible. Il ne contient aucune information permettant l'identification directe des personnes (nom, prénom, numéro de sécurité sociale) (Art. L.1461-5). Par ailleurs toute donnée à caractère personnel est soumise au secret professionnel. Les données permettant une ré-identification sont confiées à un organisme distinct, qui est le seul à détenir le dispositif de correspondance permettant la ré-identification des personnes pour des cas précisément définis. Enfin, il est stipulé dans l'Art. L. 1461-5 que les données individuelles du SNDS sont conservées pendant 20 ans, elles sont ensuite archivées pendant 10 ans.

#### *(b) L'Institut national des données de santé (INDS)*

L'INDS est un groupement d'intérêt public, qui a remplacé en avril 2017 l'institut des données de santé (créé en 2007). Les missions de l'INDS visent à faciliter l'usage des données par les organismes publics et privés, il est chargé de :

- veiller à la qualité des données de santé et aux conditions générales de leur mise à disposition, garantissant leur sécurité et facilitant leur utilisation dans le respect de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- assurer le secrétariat unique des demandes de traitement dans le domaine de la santé, exception faite des demandes adressées à la commission nationale des recherches impliquant la personne humaine ;

- émettre un avis sur le caractère d'intérêt public que présente une recherche, une étude ou une évaluation ;
- faciliter la mise à disposition d'échantillons ou de jeux de données dans des conditions préalablement homologuées par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) ;
- contribuer à l'expression des besoins en matière de données anonymes et de résultats statistiques, en vue de leur mise à la disposition du public ;
- publier chaque année un rapport transmis au Parlement<sup>31</sup>.

**En France, l'utilisation des données de vie réelle est de plus en plus réglementée et encadrée.**

**Ainsi, aujourd'hui le payeur français comme dans les autres pays d'Europe, attend des laboratoires l'apport de preuves d'une plus grande certitude concernant l'efficacité thérapeutique, et économique du produit de santé.**

**Les données de masse sont considérées comme une source importante d'informations sur l'utilisation courante des médicaments. A l'échelle européenne, comme nationale, de nombreux travaux de réflexions quant à l'utilisation des DVR, sont conduits depuis une dizaine d'années et le cadre réglementaire tend à se préciser. Les différents acteurs impliqués dans l'évaluation du médicament ont compris la valeur des données de vie réelle qui de fait, apparaissent comme une preuve à considérer lors de l'évaluation des médicaments.**

## Partie II : Les données de vie réelle : un vecteur décisionnel dans l'accès au marché du médicament

L'arrivée prématurée des innovations thérapeutiques sur le marché génère des incertitudes auprès du payeur. Il conviendra d'abord, de montrer comment les données de vie réelle leur sont utiles en mettant en lumière qu'elles sont un véritable complément d'informations aux ECR, et qu'elles permettent un accès conditionné au marché via des contrats de partage de risques.

Par la suite, une présentation d'exemples concrets de l'usage des données de vie réelle en France et en Europe permettra de rendre compte de l'incidence des DVR sur l'évaluation du médicament.

### I. ARRIVEE PRECOCE DES MEDICAMENTS SUR LE MARCHE ET NECESSITE D'EVALUATION EN VIE REELLE

De nombreux outils ont été développés au niveau français et européen dans le but de rendre accessibles des traitements innovants et coûteux, répondant à un besoin non couvert, et indiqués dans des pathologies engageant le pronostic vital du patient. Avec l'initiation des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) en 1994, la France a été un pionnier dans le développement d'outils rendant disponibles des médicaments innovants avant l'obtention de l'AMM (en fin de phase II, ou avant la fin des essais de phase III), indiqués dans la prise en charge de pathologies où aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible. On distingue 2 types d'ATU : les ATU nominatives (pour un patient donné à la demande du médecin) et de cohorte (pour un grand nombre de patients).

D'autres outils ont été développés à l'échelle européenne (AMM conditionnelles, le « medicines adaptive pathways to patients »<sup>32</sup>(Bonanno et al. 2017), l'évaluation accélérée et le projet PRIME associé), qui permettent aujourd'hui de rendre disponibles à des stades précoces de développement des innovations thérapeutiques.

L'utilisation de ces outils, rendent le médicament disponible avant la fin des essais cliniques. Cela a fait naître chez les autorités sanitaires (réglementaires et agences responsables de la fixation du prix et du remboursement) des incertitudes en termes d'efficacité, de sécurité, tolérance mais aussi en termes de coûts.

Le suivi en vie réelle devient alors essentiel car il apparaît comme une réponse aux incertitudes et permet d'infirmer ou non ces questions sur l'efficacité et la tolérance avérée du médicament, de vérifier la bonne utilisation de ce dernier, et enfin de s'assurer de l'allocation optimale des ressources. Il conditionne donc l'accès au marché d'innovations thérapeutiques, et a permis la mise en place des contrats de partage de risques.

### **A. Etude en vie réelle un complément des essais cliniques randomisés**

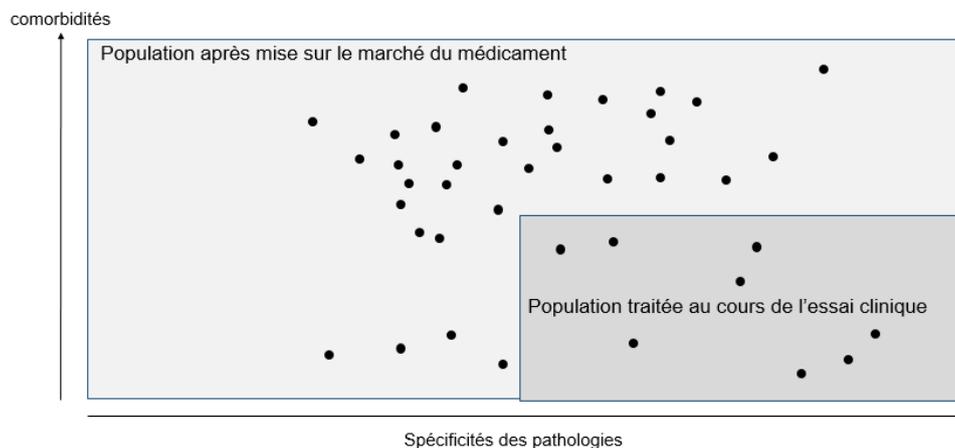
Les ECR définis comme le « gold standard » dans l'apport de preuves, sont aujourd'hui de plus en plus compliqués à mettre en place, cela est dû entre autres aux coûts importants générés, à la complexité croissante de mise en œuvre, mais également aux populations de patients qui souvent correspondent à de petits échantillons : ceci étant lié au fait qu'aujourd'hui les besoins non couverts en termes de santé correspondent le plus souvent à des pathologies dites de « niche »<sup>16</sup> affectant un nombre restreint de patients dont le pronostic vital est engagé.

Les études en vie réelle ne pourront jamais remplacer les essais cliniques randomisés. Cependant, leur utilisation tend à être de plus en plus fréquente, répondant à une demande grandissante des autorités responsables du remboursement et de la fixation du prix des technologies de santé. Elles apparaissent comme une source complémentaire de preuves d'efficacité clinique, venant enrichir les données collectées au cours des essais cliniques, et à terme elles pourraient être utilisées comme outil à part entière dans la négociation de prix des médicaments adressés aux sous-populations présentant des spécificités (pharmacocinétique notamment) telle que la sous population pédiatrique.

### 1) Intérêts d'utilisation des études en vie réelle

De par leurs natures, les études en vie réelle (EVR) présentent plusieurs avantages leur permettant de venir enrichir les données issues des essais cliniques.

Contrairement aux EVR, les essais cliniques randomisés se font sur des échantillons de taille restreinte et imposent des critères de sélections (inclusion et exclusion) des patients, ces essais sont donc réalisés dans des conditions idéales, ils ne sont pas représentatifs de la réalité<sup>33</sup>(Kremers et al., 2009). Ceci est à opposer aux études faites en conditions de vie réelle qui sont réalisées de sorte à permettre le suivi d'un nombre très important de patients sur de longues périodes d'observation. Dans ce cas-là, une généralisation des résultats est possible.



**Figure 2: Portée des EVR par rapport aux ECR dans la population (ABPI, 2011)<sup>34</sup>**

De plus, contrairement aux ECR où les effectifs de patients inclus dans l'étude sont réduits et ne permettent pas toujours d'observer l'apparition d'effets indésirables (communs ou rares) sur court ou long terme, les études en vie réelle de par le nombre plus important de patients inclus permettent de telles observations<sup>35</sup>(Lusignan et al., 2015).

Les ECR étant limités dans le temps, les EVR peuvent apporter des données de long terme supplémentaires, ce qui permet aux autorités réglementaires et aux agences HTA de mieux appréhender les coûts engendrés par une thérapeutique et l'observance au médicament, et donc de mieux évaluer le rapport bénéfice-risque.

Par ailleurs, la collecte des données de vie réelle permet d'observer des patients qui n'auraient pas été inclus dans les essais cliniques : il s'agit de sous-groupes (enfants, personnes âgées, femmes

enceintes, formes sévères, poly-pathologies, etc.) mal représentés dans les populations des ECR. Elles éclairent également sur le comportement des patients dans les conditions réelles d'utilisation de la technologie de santé (moins d'adhérence, mauvaise observance...) comme sur celui des médecins, notamment dans leurs habitudes de prescriptions. Toutes ces caractéristiques peuvent impacter l'efficacité du médicament dans son usage en vie réelle, comme sur la qualité de vie des patients.

Les essais cliniques et les études observationnelles en vie réelle ont des perspectives différentes. Les premiers sont centrés sur la maladie contrairement aux études en vie réelle pour lesquelles c'est le malade qui est au centre de l'étude. En effet, aujourd'hui l'avis du patient compte et, le patient lui-même est un acteur central du système de soins, il est donc important de s'intéresser non plus qu'au médicament comme c'est le cas au cours des ECR, mais d'avoir une vision de la prise en charge globale du patient pour mieux apprécier l'effet réel du médicament<sup>36</sup>(Launois, 2015).

En outre, les études en vie réelle permettent de définir la population rejointe qui est la population qui bénéficie réellement du médicament dans la « vraie vie ». Cela permet aux payeurs de se renseigner sur les pratiques courantes de prescription, et de ce fait réévaluer la population cible (population qui devrait être traitée par le médicament). Aussi, ces études comparent des médicaments avec les alternatives thérapeutiques déjà présentes sur le marché et non pas avec un placebo comme on le voit en ECR.

De plus, les études en vie réelle présentent l'avantage d'être moins onéreuses que les ECR pour les industriels. Le délai de mise en place et de réalisation d'une étude en vie réelle est beaucoup plus court que pour un essai clinique classique<sup>35</sup>(Lusignan et al., 2015).

Pour finir, de telles études permettent de confirmer les hypothèses faites lors de la réalisation du modèle de coût efficacité, mis en place pour la soumission du dossier de remboursement, dans le cadre de l'évaluation médico-économique<sup>14</sup> (Annemans, Aristides et al. 2007).

	<b>Etude en vie réelle</b>	<b>Essai clinique randomisé</b>
<b>Type d'étude</b>	Observationnelle / non interventionnelle	Expérimentale / interventionnelle
<b>Objectif principal</b>	Efficiences	Efficacité sécurité qualité
<b>Perspective</b>	Le Malade au centre de l'étude	La maladie au centre de l'étude
<b>Population de patients observée</b>	Large et non restreinte	Groupe homogène et restreint
<b>Suivi (monitoring)</b>	Non	Important
<b>Durée de suivi</b>	Moyen à long terme	Court terme
<b>Comparateurs</b>	Pas de comparateur défini : alternatives thérapeutiques prescrites dans la pratique courante	Placebo ou gold standard
<b>Randomisation / administration à l'aveugle</b>	Non	Oui
<b>Coût de l'étude</b>	€	€€€
<b>Délai de mise en place de l'étude</b>	+	+++
<b>Validité de l'étude</b>	Méthodologie contestée mais validité externe +++++	Interne +++

**Tableau 4 : Comparatif étude en vie réelle versus essai clinique randomisé**

**Malgré la robustesse des données cliniques obtenues au cours des ECR, leur validité externe apparait comme discutable. Et de fait, la transposabilité des résultats obtenus est contestable<sup>37</sup> (Maisonneuve et al., 2015). Les données de vie réelle viennent alors pallier les incertitudes, confirmer l'efficacité supposée du médicament et se révèlent être un véritable complément aux ECR.**

## 2) De l'efficacité supposée à l'efficacité avérée : rôle majeur des DVR

De nombreuses études sont conduites aujourd'hui dans le but de confirmer les résultats des ECR. Une sélection non exhaustive d'étude en vie réelle, publiée entre 2014 et 2017 illustrent ici le rôle des DVR :

Journal	1 <sup>er</sup> auteur	Titre	Aire thérapeutique	Objectif de l'étude	Résultats et conclusion
Breast (2017)	Daniels B	Trastuzumab for metastatic breast cancer: Real world outcomes from an Australian whole-of-population cohort (2001-2016).	Oncologie	Décrire les stratégies thérapeutiques réelles et la survie globale (SG) des patientes recevant du trastuzumab indiqué dans le cancer du sein métastatique	Les résultats de SG obtenus en vie réelle pour le trastuzumab étaient comparables à ceux obtenus lors des ECR
American Journal Management Care. (2016)	Younossi ZM	Real-world outcomes of Ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C	Hépatite C	Comparer les taux de charges virales (indicateur d'efficacité) et entre des données obtenues lors des ECR (Associant Ledipasvir/sofosbuvir) et en vie réelle en se basant sur une base de données rétrospectives de patients atteints de VHC et déjà traités	Cette étude suggère que les taux de charges virales obtenus en vie réelle et au cours des ECR sont similaires lorsqu'un patient est traité par l'association Ledipasvir/sofosbuvir
Nutrition Metab Cardiovasc Dis (2014)	Montilla S	Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry.	Diabète	Vérifier la bonne utilisation de traitements antidiabétiques (enatide, sitagliptine, et vildagliptine) ainsi que leurs profils de tolérance et leurs effets sur le contrôle métabolique et la masse corporelle des patients via un suivi sur une base de données internet	Le suivi des patients traités a permis d'éclairer les autorités de santé italiennes sur l'utilisation réelle des antidiabétiques et sur leur impact sur les patients (efficacité, innocuité etc.)

Ces exemples mettent en exergue que les EVR permettent de confirmer les résultats d'efficacité obtenus au cours des ECR.

### 3) L'accès au marché des médicaments pédiatriques un exemple d'utilisation potentielle des DVR

Comme dit précédemment, l'enfant, comme toutes les autres populations sensibles (personnes âgées, femmes enceintes, etc.), a toujours été exclu des essais cliniques, et ce pour de nombreuses raisons éthiques, notamment au regard du caractère invasif des essais (anxiété, douleurs possibles, volumes sanguins importants etc.), du recrutement qui est compliqué de par la difficulté d'obtention du consentement des parents, mais aussi en terme de nombre de patients recrutés (cela étant dû à la multiplicité de strates d'âge).

En outre, « l'enfant n'est pas un petit adulte », et chaque tranche d'âge (nourrisson, enfant en bas âge, et adolescent) présente des caractéristiques pharmacodynamiques et pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) spécifiques qui rendent l'extrapolation des résultats obtenus au cours des essais cliniques<sup>38</sup> discutable. Les données de pharmacocinétique comme celles d'efficacité et de sécurité chez l'enfant sont lacunaires.

A l'heure actuelle, une grande proportion de médicaments est prescrite et utilisée chez les enfants hors AMM. Cette large utilisation de médicaments hors AMM a permis la création de données de vie réelle dans la population pédiatrique, qui est aujourd'hui la seule source d'information concernant la tolérance et l'efficacité des médicaments chez les enfants<sup>39</sup>(Lasky et al. 2017).

Pour pallier le manque d'information sur la population pédiatrique, des registres de suivi de cohortes pédiatriques existent et dont l'objectif est en premier lieu de mieux connaître cette population et d'alimenter la recherche. En France le Registre National des Hémopathies de l'Enfant (RNHE), et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE), permettent d'assurer la surveillance de survenue de cancers chez les enfants de moins de 18 ans. Ces registres ont d'abord été utilisés pour participer à la surveillance de l'incidence des cancers dans des populations pédiatriques considérées comme « à risque » (enfants ayant subi des traitements particuliers (antirétroviraux, radiothérapie..., ou habitant à proximité de centrales nucléaires, etc.). De ces registres est née une Plateforme d'observation des Cancers de l'Enfant, mise en place suite à une réflexion entre médecins biologistes et épidémiologistes, dans le but de faciliter la recherche. Ils ont ainsi ouvert dès l'année 2000 la cohorte

COHOPER composée d'enfants atteints de cancer. L'objectif de cette cohorte est de mesurer l'état de santé de ces enfants une fois adultes, et d'évaluer les effets et les conséquences à long terme de la maladie et des traitements<sup>40</sup>

Des registres se développent, et ont pour objectif de mesurer l'effet à long terme de certains médicaments dont la tolérance est mal connue dans cette population, ce qui n'est pas réalisable au cours des ECR (ex : le Registre SENTIA en Espagne a permis le suivi de patients âgés de moins de 18 ans dans le but de mesurer l'effet de traitements antipsychotiques en termes de tolérance, d'apparition d'effets indésirables etc.)<sup>41</sup> (Palanca-Maresca et al., 2014).

Ces données pourraient être un outil stratégique dans l'accès au marché des médicaments pédiatriques. En effet, elles permettraient d'enrichir les dossiers adressés aux autorités compétentes avec des données sans biais se rapprochant le plus de ce qui sera observé dans la vraie vie.

Cependant, il est important de souligner l'existence de limites d'utilisation de ces données <sup>42</sup>: Il reste compliqué d'identifier des bases de données avec un nombre suffisant d'enfants entrant dans les tranches d'âge étudiées. En effet, les bases de données actuelles ne recouvrent pas l'ensemble des données nécessaires permettant l'étude des populations pédiatriques, elles pourraient contenir soit des données trop restreintes sur des « sous-catégories » d'enfants, ou des données pédiatriques mais sur des échantillons trop petits pour être significatifs. En outre, il existe des problématiques liées à l'accès à des données d'ordre privé (l'année de naissance, le poids de naissance, l'âge de la mère) ainsi que la difficulté de faire des liens avec les dossiers parentaux (informations sur l'exposition prénatale, les antécédents familiaux, statuts socio-économiques) <sup>42</sup>.

**Aujourd'hui l'accès au marché des innovations se fait de plus en plus précocement dans le cycle de vie du médicament afin de rendre disponible au plus vite les innovations indiquées dans le traitement de pathologies sévères voire mortelles et répondant à un besoin non couvert. Ceci n'étant pas sans risque, le suivi en vie réelle est essentiel pour s'assurer de l'efficacité du médicament, de sa sécurité d'utilisation.**

**Les incertitudes du payeur, ont fait apparaître de nouvelles modalités contractuelles, qui lient explicitement l'atteinte ou la démonstration de résultats à des modifications des conditions financières d'accès au marché remboursé, notamment en termes de prix : il s'agit des contrats de partage de risques<sup>2</sup> (De Pourville et al.).**

## B. Un accès au marché conditionné par l'apport de preuves d'efficience

Dans un contexte où le payeur est de plus en plus réticent à financer des médicaments dont l'efficacité n'est pas vérifiée, l'apparition des « accords de partage de risques basés sur la performance » entre laboratoire et payeur facilite la mise à disposition de médicaments innovants répondant à des besoins non couverts<sup>43</sup>.

Ainsi, le groupe de travail de l'ISPOR sur les « Performance-Based risk sharing agreement » (ou contrat de partage de risques basés sur la performance) distingue deux types de contrats basés sur les résultats (qui seront évoqués par la suite)<sup>44</sup> (Garrison et al., 2013) :

- les contrats de performance ou « *performance-linked reimbursement schemes* » dont l'utilisation des DVR obtenus via des indicateurs de performance permettent le contrôle de l'efficience du médicament en pratique courante,
- et les « *Coverage with Evidence Development* » (CED) assimilés aux études de post-inscription françaises, et dont l'objectif est d'assurer la disponibilité du médicament (financé par l'AM), le plus rapidement aux patients tout en générant des données en vie réelle.

La performance d'un médicament est donc évaluée soit par la réalisation d'une étude observationnelle soit sur le suivi d'indicateurs, permettant d'évaluer la performance en vie réelle.

### 1) Les contrats de performance

Le contrat de performance s'établit au moment de la négociation du prix du médicament entre le CEPS et le laboratoire. Il est défini par l'article 12 (chapitre III) de l'accord cadre (31/12/ 2015), il s'agit d'un contrat qui lie l'attribution d'un prix à la preuve de l'efficacité du produit en vie réelle.

Les prix de certains médicaments peuvent ainsi être fixés, à la demande du CEPS ou de l'industriel, « conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle ». L'article 12 de l'accord-cadre signé en 2015, donne la possibilité au CEPS de conclure des « contrats de performance », sans condition d'ASMR ou de typologie de médicament. Ces contrats peuvent ainsi, permettre de fixer le prix des médicaments à un niveau plus élevé que celui auquel devrait conduire leur niveau d'ASMR, sous réserve qu'une efficacité thérapeutique plus élevée, soit prouvée en vie réelle<sup>45</sup> (Cours des comptes, 2017).

Les données recueillies proviennent de registres, de données de marché, de bases de données médico-administratives ou de toute autre source jugée appropriée. Les données recueillies doivent être rendues accessibles (sous respect du secret médical) pour tous les partis impliqués, afin de faciliter la réalisation de l'étude<sup>2</sup> (De Pouvourville et al.). Ainsi, le contrat de performance implique le suivi du produit de santé concerné après leur commercialisation sur une période donnée, sur la base d'une population exhaustive ou d'un échantillon représentatif en fonction de ce qui aura été conclu avec le CEPS. Par ailleurs, le niveau de remboursement du médicament étudié découle des résultats cliniques et économiques obtenus.

Pour le payeur, si les nouvelles données recueillies en vie réelle viennent confirmer l'efficacité du médicament, cela apporte la certitude d'une valeur ajoutée pour la population cible.

Le contrat aura pour finalité le versement de remises selon les conditions et délais définis contractuellement ou la réévaluation du prix (Accord cadre 31/12/2015) et il n'est pas exclu que le laboratoire bénéficie d'une amélioration des conditions d'accès au marché (augmentation du prix unitaire, élargissement de la population traitée, etc.) <sup>2</sup>(De Pouvourville et al.).

En principe, une moindre performance en conditions réelles d'utilisation conduit à une baisse de prix du médicament à la différence des traditionnelles « clauses de performance » conclues entre le CEPS et

les laboratoires qui prévoient la simple réalisation d'études en vie réelle qui portent aussi bien sur les conditions de prescription des médicaments (volumes, posologies, durées de traitement) que sur les effets thérapeutiques observés en vie réelle, et sont mandatées à un comité scientifique dont la composition est portée à la connaissance de la HAS ou de la DGS. Les clauses de performance sont sans conséquence tarifaire ultérieure<sup>45</sup> (Cour des comptes, 2017).

La mise en œuvre d'un tel contrat avec la production d'information nécessaire pour conclure sur la performance d'un médicament n'est pas sans coût, et nécessite un investissement de la part des deux parties. De plus il existe un risque financier pour le payeur, qui est de payer pour un médicament qui n'atteint pas les objectifs d'efficacité prévus par le laboratoire, et éventuellement d'avoir à faire face à des surcoûts non prévisibles<sup>2</sup> (De Pourville et al.).

Enfin, en cas de désaccord entre le Comité et l'entreprise, le Comité auditionne les membres du comité scientifique de l'étude ayant permis l'évaluation de la performance. Ces accords peuvent conduire le laboratoire à rembourser le payeur, ou à fournir à coût réduit le médicament, si les objectifs d'efficacité ne sont pas totalement démontrés dans les conditions réelles d'utilisation.

**Focus sur les médicaments orphelins et le contrat de performance : accord-cadre (2015)**

D'après l'EMA, les médicaments orphelins sont des médicaments utilisés pour le diagnostic, la prévention ou le traitement de maladies létales ou très graves qui sont rares<sup>P</sup>. Ces médicaments sont destinés à un nombre restreint de patients et leurs coûts sont généralement très importants. Ils sont dits « orphelins » parce que l'industrie pharmaceutique n'a que peu d'intérêts, dans les conditions de marché habituelles, à les développer et à les commercialiser. Afin de permettre l'accès aux médicaments orphelins l'article 14 de l'accord-cadre signé en 2015, autorise le CEPS à demander « conventionnellement à l'entreprise exploitant un médicament orphelin dont le coût annuel par patient excède le montant de 50 K€, en contrepartie de l'acceptation d'un prix cohérent avec ceux pratiqués internationalement, de s'engager à fournir le médicament à l'ensemble des patients éligibles au traitement, sans aucune restriction, pour un montant de chiffres d'affaires total forfaitairement limité. Le contrat de limitation forfaitaire du chiffre d'affaires peut notamment prévoir les modalités de recueil du chiffre d'affaires, les conditions de remises, les modalités de révision des dispositions ». Il est également énoncé que pour les médicaments où la variabilité du bénéfice thérapeutique existe au sein des populations restreintes et traitées et où la mesure « quasi-exhaustive » de la performance en vie réelle peut à l'initiative du CEPS ou du laboratoire promoteur « donner lieu à la signature d'un contrat de performance ».

<sup>P</sup> En Europe, une maladie rare est définie par sa prévalence, inférieure à 1 personne sur 2 000, et par sa sévérité

Le coût de l'innovation, mais également la volonté d'accélérer l'accès aux soins a conduit à la mise en place de contrats de partage de risques. Ces derniers se basent sur la performance du médicament, de fait l'apport de DVR est décisif car elles permettent d'infirmer des incertitudes d'efficacité et de sécurité d'emploi<sup>2</sup> (De Pouvourville et al). Il faut alors se questionner sur l'efficacité de ces contrats à rendre plus rapidement un médicament accessible sur le marché.

## 2) Les études de Post inscription

Les études de post inscription (EPI) correspondent au « *Coverage with Evidence Development* » décrites par le groupe de travail de l'ISPOR. En France, elles ont été initiées en 1997<sup>2</sup> (De Pouvourville et al.)

Elles sont réalisées après l'inscription du produit de santé sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Ces études s'ajoutent au dispositif de pharmacovigilance et aux études Post-AMM, mis en place par les autorités réglementaires. Elles sont réalisées par les industriels, et suivent un cahier des charges établi par les autorités de remboursement. Les EPI sont effectuées dans le but de répondre aux incertitudes persistantes après la commercialisation du médicament<sup>46</sup> (Jaroslowski et al.,2011), notamment en ce qui concerne la transposabilité des résultats des essais cliniques à la pratique courante. L'efficacité, la tolérance, et l'impact économique et financier de la technologie de santé en vie réelle sont évalués au cours de ces études, qui sont généralement réalisées en vue d'un renouvellement d'inscription au remboursement du médicament.

Les études de post inscription ont plusieurs objectifs<sup>20</sup>(HAS, 2011) :

- Vérifier le respect des indications de l'AMM et des recommandations officielles (champs de remboursement) par l'obtention des descriptions de profil des prescripteurs et de la population rejointe<sup>9</sup>, les conditions de mise sous traitement (indications, bilan clinique et para clinique réalisés à l'instauration du traitement et lors du suivi etc.), les conditions d'utilisation des médicaments (posologie, durée de traitement, traitements associés, observance etc.).
- Mesurer les bénéfices du médicament au niveau individuel en termes de qualité de vie, de tolérance, et de morbi-mortalité.

---

<sup>9</sup>La population cible est la population qui bénéficie réellement du médicament dans la « vraie vie ».

- Mesurer les bénéfices du médicament au niveau collectif, cela concerne sa place dans la stratégie thérapeutique, son impact sur l'organisation de soins ainsi que son impact médico-économique.

La mesure des bénéfices apportés par le médicament tant au niveau individuel que collectif renseigne directement le SMR et l'ASMR. Et les résultats obtenus permettent de confirmer ou non les résultats obtenus au cours des essais cliniques, et poussent les agences responsables du prix et du remboursement du médicament à revoir leur décision.

### 3) Forces, faiblesses, opportunités et menaces des contrats de partage de risques

Le contrat de partage de risques présente des forces et des faiblesses pour chacun des acteurs impliqués (le payeur, le laboratoire promoteur du médicament et le patient). Il présente également des opportunités d'utilisation mais aussi des menaces. Un rapport a dressé l'analyse dite « SWOT » des contrats de partage de risques<sup>47</sup> (Ferrario et al.). Ce rapport se base sur une analyse de l'utilisation des contrats de partage de risques au niveau européen.

Dans le tableau ci-dessous la perspective du payeur est présentée :

<b>Forces</b>	<b>Faiblesses</b>
Meilleur contrôle de l'impact budgétaire, Amélioration du ratio coût-efficacité Meilleure utilisation du médicament et un accès au marché facilité	Nécessité d'efforts pour la mise à disposition d'un médicament (création de registre, suivi des patients...) Capacité limitée à générer des preuves si la mise en œuvre des études se fait au niveau régional ou des hôpitaux
<b>Opportunités</b>	<b>Menaces</b>
Evolution vers un système de tarification basé sur la valeur (« <i>value based pricing</i> »), selon lequel un médicament serait remboursé en fonction des bénéfices cliniques supplémentaires qu'il apporte aux patients	Si les opportunités de synergie entre les initiatives, nécessitant des recueils de DVR, ne sont pas saisies cela pourrait engendrer un double effort de collecte, avec une significativité des preuves amoindrie. Si les CPR tendent à être utilisés plus fréquemment : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les laboratoires pourraient demander des prix d'entrée sur le marché plus important</li> <li>- le poids administratif serait bien plus important et plus compliqué à gérer</li> </ul>

**Tableau 5: SWOT : Perspective payeur<sup>47</sup>**

Ci-dessous la perspective de l'industriel est exposée quant à la mise en pratique d'un contrat de partage de risques :

<b>Forces</b>	<b>Faiblesses</b>
Ils permettent d'obtenir le remboursement d'un médicament qui a prima bord aurait été rejeté par les agences HTA	En cas « d'échec » le laboratoire devra rembourser l'Etat, ou réduire les tarifs ou encore apporter de nouvelles données : ce qui nécessite un financement et donc une perte d'argent
<b>Opportunités</b>	<b>Menaces</b>
Le CPR renvoie une image positive du laboratoire en s'engageant à être responsable des effets du médicament en vie réelle	Si le CPR engage le laboratoire à un suivi plus soutenu (surveillance, collecte de données post inscription) celui-ci pourrait être plus réticent à contracter un CPR avec le payeur

**Tableau 6 : SWOT : perspective Laboratoire<sup>47</sup>**

Enfin, la perspective du patient a également fait l'objet d'un SWOT concernant son accès au médicament via un contrat de partage de risques :

<b>Forces</b>	<b>Faiblesses</b>
Les patients ont accès plus rapidement aux médicaments qui auraient pu être rejetés par le payeur pour des motifs de rentabilité	Les opportunités d'accéder aux médicaments sous CPR sont limitées. Les patients ne sont pas tous au courant de ce que représente un CPR : ce qui peut être une perte de chance pour eux
<b>Opportunités</b>	<b>Menaces</b>
Une plus grande transparence et une meilleure information permettraient aux patients de demander à être traités par des innovations sous contrats ⇔ accès rapide.	Si la mise en place des CPR devient trop pénible pour le payeur comme pour le laboratoire, ces derniers ne seront plus enclins à s'engager. Ce qui veut dire que l'accès à certains médicaments innovants ne sera plus facilité

**Tableau 7: SWOT perspective patient<sup>47</sup>**

**Les contrats de partages de risques basés sur l'apport de preuve d'efficience permettent aujourd'hui en France de rendre possible l'accès au marché d'innovations thérapeutiques onéreuses. Il s'agit d'un outil de négociation pour les laboratoires comme pour le payeur. Les DVR jouent donc un rôle majeur en venant infirmer ou non les incertitudes persistantes lors de l'évaluation du médicament.**

## **II. IMPACT DES DONNEES DE VIE REELLE DANS L'EVALUATION DES MEDICAMENTS : EN FRANCE ET EN EUROPE**

Les données de vie réelle sont parties intégrantes des contrats de partage de risques, qui sont largement utilisés en Europe de façon plus ou moins systématique selon les pays. Malgré les différentes appellations existantes, on distingue clairement les contrats financiers et les contrats de performance. Dans un premier temps, sera présenté l'impact de l'utilisation des DVR dans le cadre des contrats de partage de risques en France basés sur la performance du médicament (Contrat de performance et EPI), puis dans 2 pays d'Europe : l'Italie et l'Angleterre qui sont 2 pays qui ont recours aux contrats de partage de risques.

### **A. Les données de vie réelle au service de l'accès au marché en France**

Comme vu précédemment, les contrats de partage de risques basés sur l'efficacité d'un médicament sont de deux sortes en France : on compte les contrats de performance et les études de post inscription. Chacun de ces contrats sera traité ci-après, avec d'une part un bilan concernant leur utilisation et d'autre part des exemples permettant de les illustrer.

## 1) Les contrats de performance

### *(a) Etat des lieux de leur utilisation*

En France la mise en place des contrats de performance est encore très récente, par opposition à certains pays d'Europe où ils sont mis en pratique depuis plusieurs années. Entre 2008 et 2015, treize contrats de performance ont été conclus entre le CEPS et des laboratoires pharmaceutiques. Sur ces 13 contrats, 4 contrats ont pris fin, et les résultats obtenus en vie réelle ne sont pas toujours concluants, les laboratoires n'ont pas pu démontrer l'efficacité supérieure du produit, excepté le laboratoire Celgène avec un traitement anticancéreux indiqué dans le myélome multiple<sup>45</sup>.

(b) Exemples de contrats de performance

Ci-après sont présentés à titre d'exemple des médicaments ayant bénéficiés d'un contrat de performance, et dont le CEPS a rendu son avis entre 2012 et 2015

Médicament (Laboratoire), Année	Indication	Conditions de remboursement	Bilan	Délais de mise sur le marché
<b>Trobalt (GSK), 2012</b>	Epilepsie	Contrat basé sur un Registre Remise conditionnée à la performance observée en vie réelle selon la durée de traitement : 3 cas de figure : 1. Absence de bénéfice ⇔ arrêt du traitement avant 4 mois ⇔ 100% de remise 2. bénéfice établi mais non durable ⇔ arrêt de traitement entre le 5 <sup>ème</sup> et le 12 <sup>ème</sup> mois ⇔ <b>remise du surcoût</b> par rapport au traitement de référence 3. bénéfice établi et durable ⇔ quand arrêt de traitement au-delà du 12 <sup>ème</sup> mois ⇔ pas de remise	Réévaluation par la CT le 02/04/2014 : maintien d'un SMR important et d'un ASMR V	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMM : 28/03/ 2011</li> <li>• Avis CT : 6/07/2011</li> <li>• JO prix : 13/11/2012</li> <li>• <b>Délai total : 596 j</b></li> </ul>
<b>Xolair (Novartis),</b>	- Asthme allergique, - Urticaire chronique spontané	Contrat basé sur une étude observationnelle en vie réelle décrivant les conditions d'utilisation de la spécialité	Le contrat n'a pas été respecté par le laboratoire : cependant la baisse de prix qui aurait dû s'appliquer ne l'a pas été	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMM : 25/10/ 2005</li> <li>• 1<sup>er</sup> Avis CT : 6/06/2006</li> <li>• JO prix : 28/11/2006</li> <li>• <b>Délai total : 399 j</b></li> </ul>
<b>Imnovid (Cel-gène), 2014</b>	Myélome multiple (MM)	Contrat basé sur un Registre + une EVR MIROIR Remboursement du traitement en cas d'échec (8900€ par cycle - 5 à 6 cycles de traitement)	Succès pour le laboratoire qui a démontré l'efficacité d'Imnovid dans le traitement du MM => Résultats revus tous les ans avec le CEPS pour fixer les remises	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMM : 5/08/2013</li> <li>• Avis CT : 8/01/2014</li> <li>• JO prix : 30/07/2014</li> <li>• <b>Délai total : 259 j</b></li> </ul>
<b>Sovaldi (Gilead), 2014</b>	Hépatite C	Contrat basé sur la Cohorte HEPATHER (plus de 15000 patients) mise en place par l'ANRS Critère d'efficacité : « une charge virale indétectable après 12 semaines de traitement » <sup>48</sup> .	Réduction du prix de la cure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMM : 16/01/2014</li> <li>• Avis CT : 11/09/2014</li> <li>• JO prix : 20/11/2014</li> <li>• <b>Délai total : 308 jrs</b></li> </ul>

**Tableau 8 : Exemples de contrats de performance signé entre le CEPS et le laboratoire**

On observe que pour tous les contrats de performance présentés, les délais d'accès au marché sont supérieurs au délai moyen de 230 jours environ<sup>3</sup> (CEPS 2016). Ainsi, les contrats de performance n'apparaissent pas comme un outil permettant un accès plus rapide au marché pour les innovations bien qu'outre la complexité administrative associée à leur mise en place, il s'agit d'un outil stratégique rendant disponible des médicaments onéreux aux patients dans l'attente d'un traitement.

Ci-après sont détaillés 2 exemples de contrats de performance : le premier cas illustre un succès pour le laboratoire il s'agit du médicament Imnovid<sup>®</sup>, le second a été un échec il s'agit de Xolair<sup>®</sup>.

- Exemple n°1 : Imnovid<sup>®</sup>

La spécialité Imnovid<sup>®</sup> a fait l'objet d'un contrat de performance entre le CEPS et le laboratoire Celgène.

Le médicament est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Laboratoire</b>	Celgène
<b>Principe actif</b>	Pomalidomide
<b>Indication AMM</b>	Il est indiqué en association à la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement
<b>Mécanisme d'action</b>	Le pomalidomide (Imnovid <sup>®</sup> ) est un Immunomodulateur (IMiDS) qui inhibe la prolifération des lignées cellulaires du myélome multiple résistant au lénalidomide et exerce un effet synergique avec la dexaméthasone dans les lignées cellulaires sensibles et résistantes au lénalidomide pour induire l'apoptose des cellules malignes.
<b>Date d'octroi d'AMM</b>	5 août 2013 (européenne centralisée)

**Tableau 9 : Présentation de la spécialité Imnovid<sup>®</sup>**

Ce traitement a bénéficié d'une ATU (ATU nominatives depuis le 26 septembre 2011 et ATU de cohorte depuis le 24 juillet 2012), jusqu'à l'obtention de son AMM le 5 août 2013.

Suite à son évaluation par la Commission de la Transparence en Janvier 2014, le médicament a obtenu un SMR important et ASMR III : a suivi son inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et sur la liste de rétrocession.<sup>49</sup>

L'avis de la CT souligne qu'Imnovid est un traitement qui répond à un besoin non couvert.

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques pour lesquels une simple surveillance est recommandée et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités.

Chez les patients ayant déjà été traités par le bortézomib et le lénalidomide, les options thérapeutiques sont limitées (pas de standard établi).

L'indication du pomalidomide est très précise et restrictive, indiquant non seulement la ligne de traitement à partir de laquelle le pomalidomide peut être utilisé mais aussi les molécules à utiliser avant d'avoir recours à cette nouvelle alternative thérapeutique.

Ces critères d'utilisation restrictifs, propres au pomalidomide, identifient une population dans le myélome multiple pour laquelle le besoin médical n'est pas couvert.

**Figure 3 : Extrait de l'avis de la CT Imnovid® (Janvier 2014)**

Imnovid® entre dans les critères d'éligibilité au contrat de performance. En effet :

- il est indiqué dans une pathologie engageant le pronostic vital du patient,
- il a obtenu un SMR important et une ASMR III,
- et répond à un besoin non couvert dans une population restreinte.

Ainsi, suite aux négociations avec le CEPS, le laboratoire a signé un contrat de performance, basé sur un recueil de données en vie réelle via un registre et la mise en place de l'étude MIROIR qui est une étude de cohorte observationnelle évaluant l'utilisation et l'efficacité<sup>r</sup> du pomalidomide chez des patients présentant un myélome multiple en pratique clinique courante.

Le laboratoire s'était engagé à rembourser à l'Assurance maladie le coût d'Imnovid® pour tous les patients qui n'auraient pas tiré de bénéfices du traitement selon des critères précis définis avec le CEPS et en concertation des experts de la pathologie.

Grâce aux outils de suivi déployés par le laboratoire, l'efficacité du médicament a été confirmée, et cela a conduit à un maintien du prix en raison du succès du traitement<sup>46</sup> (Jarosławski S. et al, 2011).

<sup>r</sup> Les critères d'efficacité retenus pour le suivi en vie réelle sont ceux d'experts internationaux de référence regroupés dans « *International Myeloma Working Group* »

- Exemple n°2 : Xolair

Xolair a fait l'objet d'un contrat de performance entre le CEPS et le Laboratoire Novartis.

Le médicament est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Laboratoire</b>	Novartis
<b>Principe actif</b>	Omalizumab
<b>Indications d'AMM</b>	<p>2 indications :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asthme allergique : chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (de 6 à moins de 12 ans)</li> </ul> <p>« en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité <i>in vitro</i> à un pneumallergène per annuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta 2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS &lt; 80 % de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. »</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urticaire chronique spontané (depuis 2015 extension d'indication)</li> </ul> <p>« en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontané chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1 (Xolair 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable et solution injectable en seringue pré-remplie) ».</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe sur les IgE sériques et empêche la fixation des IgE aux FcεRI (récepteurs de haute affinité des IgE), réduisant ainsi la quantité d'IgE circulantes pouvant déclencher la chaîne de réactions allergiques. Le traitement des sujets atopiques par l'omalizumab a entraîné un phénomène de rétrocontrôle à l'origine de la diminution des récepteurs FcεRI présents à la surface des basophiles.
<b>Date d'octroi de l'AMM</b>	25 octobre 2005

**Tableau 10: Présentation de la spécialité Xolair®**

Xolair® a été évalué 3 fois par la CT : en primo-évaluation en 2006, en réinscription en 2012 et en 2017 et en extension d'indication en 2015. Les conclusions des avis de la CT sont présentées ci-après :

<p><b>2006</b> <b>(4/01)</b></p>	<p>Indication : Asthme Allergique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>SMR important</b></li> <li>- <b>ASMR mineure : niveau IV</b></li> </ul> <p>« La commission souhaite réévaluer le service médical rendu de la spécialité au regard des résultats des études prévues dans le plan de gestion de risque notamment en ce qui concerne la tolérance à long terme et demande la mise en place d'une étude spécifique auprès des patients traités par XOLAIR.</p> <p>Cette étude aura pour <b>objectif de décrire en situation réelle de traitement les conditions d'utilisation de cette spécialité</b> notamment : les conditions de mise sous traitement (le profil des patients traités y compris l'âge et les critères de l'indication AMM, les traitements antérieurs...), les traitements associés, la durée de traitement. »</p>
<p><b>2012</b></p>	<p>Indication : Asthme Allergique</p> <p>Au regard des résultats obtenus dans les études observationnelles françaises (Etude PAX) et européennes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Le SMR reste important</b></li> <li>- <b>l'ASMR reste mineure (niveau IV)</b></li> </ul>
<p><b>2015</b></p>	<p>Indication : urticaire chronique spontané</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>SMR modéré</b></li> </ul>
<p><b>2017</b></p>	<p>Indication : Asthme Allergique et urticaire chronique spontané</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Le SMR important</b></li> <li>- <b>l'ASMR mineure (niveau IV)</b></li> </ul>

**Tableau 10 : Historique d'évaluation de Xolair®**

Il faut souligner que dans le cas de Xolair® il s'agissait d'un contrat de performance basé sur une étude observationnelle en vie réelle. Il ne s'agissait pas d'un contrat de performance à proprement parler.

Par ailleurs, le contrat de performance n'a pas été honoré par le laboratoire, une baisse importante du prix aurait dû intervenir mais elle n'a pas été mise en œuvre. Le médicament a conservé son prix durant les 4 premières années de commercialisation. Deux baisses de prix ont impacté le PFHT de Xolair : la première a eu lieu au cours de la 5<sup>ème</sup> année de commercialisation ( -7%), puis la seconde au cours de la 7<sup>ème</sup> année de commercialisation était de 11,5%<sup>45</sup>.

En réalité d'après le rapport de la cour des comptes 2017, les « contrats de performance » ont conduit à accepter, pour des médicaments d'ASMR mineure à inexistante, « *des prix équivalents à ceux qui se*

*seraient appliqués si la garantie de prix européen avait joué, ce qui a rendu par la suite la négociation de baisse de prix très conflictuelle.* »<sup>45</sup>.

Date d'application	2006-2015	2015 jusqu'au 01/01/2016	10/11/2016 jusqu'à aujourd'hui
PFHT €	375€	348,75€	308,02€

**Tableau 11 : Evolution du prix de Xolair® (Base de données Améli)<sup>50</sup>**

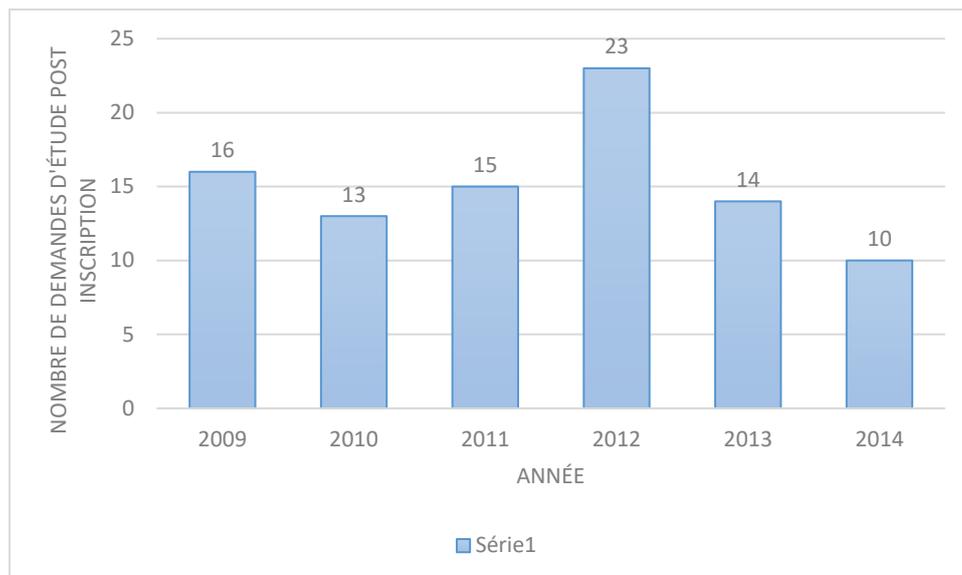
Selon les orientations ministérielles de 2016, le CEPS doit limiter l'utilisation des « contrats de performance » aux médicaments répondant à des « besoins thérapeutiques non couverts » et y recourir « à bon escient », « lorsque des garanties de bonne exécution (...) apparaîtront réunies », « sans faire porter le risque financier sur l'assurance maladie ». Si de nouveaux contrats de performance devaient être conclus, « il conviendrait impérativement d'en améliorer la conception »<sup>43</sup>. Par ailleurs, selon le rapport de la cour des comptes 2017 « leur mécanisme devrait être inversé de façon à conditionner, non les baisses de prix, mais l'obtention d'un prix élevé à la démonstration du succès du traitement en vie réelle »<sup>43</sup>.

La pratique a aussi mis en évidence que les contrats de performance ne permettent pas un accès plus rapide au marché, mais sont plutôt une stratégie d'accès au marché à adopter lorsque des incertitudes d'efficacité persistent notamment.

## 2) Les études de Post inscription

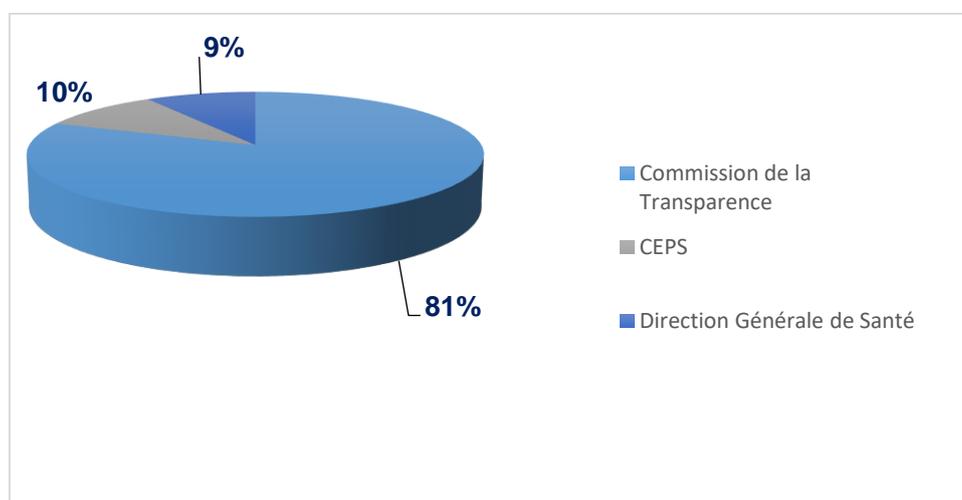
### *(a) Etat des lieux de leur utilisation et de leur impact sur les décisions*

Les études de post inscriptions (EPI) initiés en 1997<sup>2</sup> (De Pourville et al.), sont un outil encore peu utilisé dans l'évaluation du médicament en France. Ci-dessous est présenté le nombre des demandes d'études post inscription entre le début de l'année 2009 et la fin de l'année 2014.



**Figure 4 : Nombre de demandes d'étude de post inscription entre 2009 et 2014<sup>51</sup>**

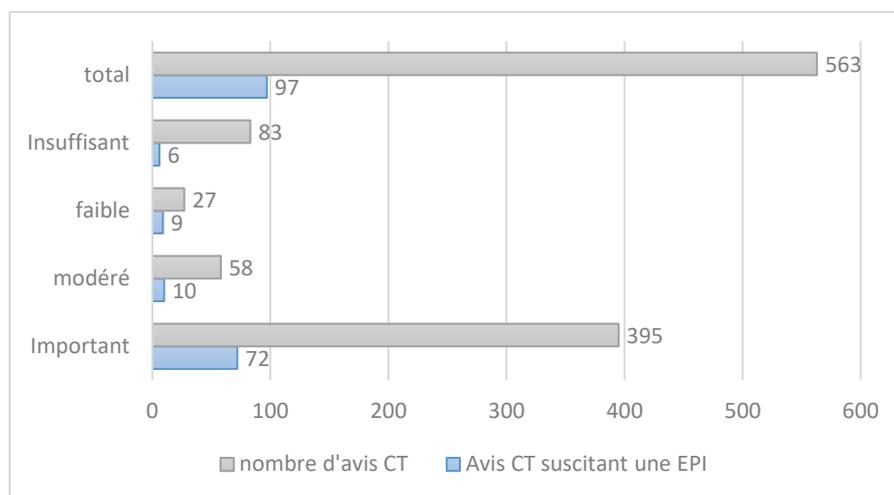
Entre 2009 et 2014, 91 demandes d'étude de post inscription ont été passées, dont 81% (74) émises par la CT, 10% par le CEPS et 9% (8) par la DGS<sup>51</sup>. Le laboratoire peut également être à l'origine de la mise en place d'une EPI. Depuis 2015 c'est le CSEVR qui est en charge d'orchestrer les études en vie réelle et on comptabilisait 97 demandes d'étude<sup>52</sup>. En 2016 le CSEVR suivait 24 dossiers d'études en cours<sup>3</sup>.



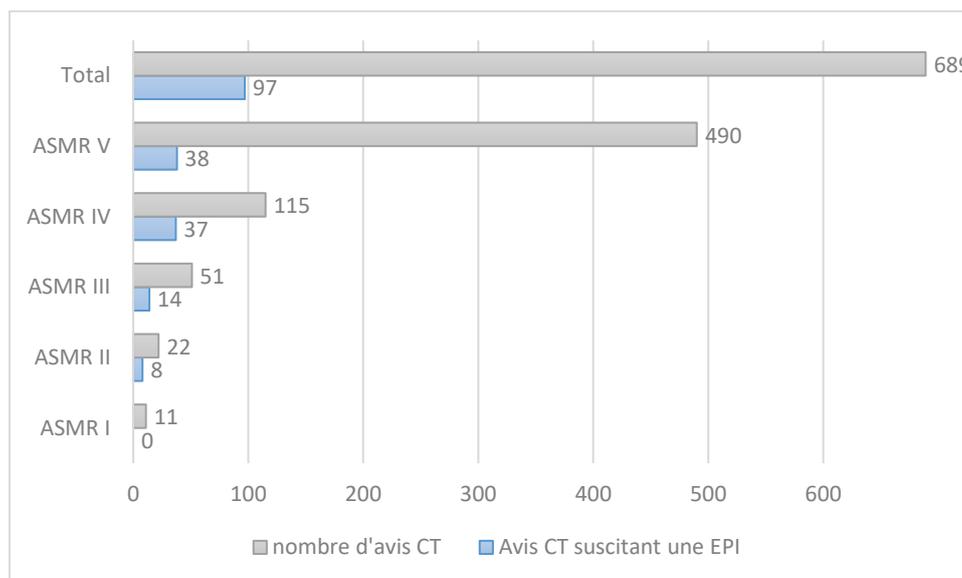
**Figure 5: Proportion des demandes d'EPI par la CT, le CEPS et la DGS <sup>51</sup>(jusqu'en 2015)**

Sur les 91 demandes comptabilisées entre 2009 et 2014, 97 avis de SMR et d'ASMR ont été rendus. Les aires thérapeutiques les plus concernées par les EPI sont : la cancérologie, les pathologies auto-

immunes et rares. Ci-dessous est présenté le nombre total d'avis de SMR donnés par la CT versus le nombre d'avis de CT explicitant une demande d'EPI. S'en suit le nombre d'avis d'ASMR donnés versus ceux suscitant une EPI<sup>51</sup>.



**Figure 6: SMR attribués et besoin d'EPI<sup>51</sup>**



**Figure 7: ASMR attribuées et besoin d'EPI<sup>51</sup>**

On observe que sur 97 avis de SMR donnés par la CT, ce sont essentiellement les médicaments ayant obtenus un SMR important qui ont fait l'objet d'une demande d'EPI (72/97) (Figure 6). Quant aux avis d'ASMR, se sont les médicaments ayant obtenus une ASMR IV ou V qui sont concernés par une demande d'EPI. (Figure 7)

En outre, sur les 91 demandes d'EPI émises, seulement 20 spécialités ont été examinées par la CT (21 avis émis), 11 dossiers intégraient des résultats finaux ou partiels d'EPI, et 10 dossiers avaient été réévalués avant l'obtention des résultats des EVR<sup>51</sup>.

Résultats après évaluation par la CT	
<b>SMR</b>	6 SMR maintenus 1 SMR augmenté 4 SMR diminués
<b>ASMR</b>	5 ASMR maintenues 6 ASMR non réévaluées ou de niveau V

**Tableau 12: Impact des EPI dans la réévaluation des médicaments**

On note donc dans le cadre des réévaluations des médicaments apportant des résultats issus d'EPI, un maintien des évaluations dans environ 50% des cas et une modification de l'évaluation dans un peu moins de 40% des cas (4/11 pour les SMR), et ce principalement dans le sens de la dégradation.

Ces résultats sont critiquables car la réévaluation d'un médicament, bien qu'une EPI ait été demandée, ne se fonde pas uniquement sur les résultats de l'EPI, mais également sur d'autres éléments de preuves (ex : nouveaux essais cliniques, méta-analyses, etc.). Il est donc impossible d'apprécier le poids des données de vie réelle dans le résultat de l'avis publié. Par ailleurs il est important, que ce poids ne soit pas « surestimé » car d'après le rapport de D. Polton<sup>53</sup> «  *dans beaucoup de cas la Commission considère que les études observationnelles ne permettent pas de tirer de conclusions robustes, compte tenu de leurs biais* ».

(b) Exemples d'étude de Post inscription

- Exemple n°1 : Montrer l'efficacité du médicament pour éviter son déremboursement : le cas du Chondrosulf®

D'après les données de l'AFLAR (Association Française de lutte Antirhumatisme), la France compte aujourd'hui plus de 10 millions d'arthrosiques en France, dont 70% sont symptomatiques. Cependant, en 2013, la HAS a décidé du déremboursement de toute la classe des « anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente » (AASAL) (Art50®, Zondar®, Dolenio®, Flexea®, Osaflexan®, Voltaflex®, Structoflex®, Piasclédine®, Chondrosulf®) indiquée dans le traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou.

Seule l'évaluation du traitement Chondrosulf® sera traitée ci-après.

<b>Laboratoire</b>	GENEVRIER
<b>Principe actif</b>	Chondroïtine sulfate
<b>Indication de l'AMM</b>	Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou
<b>Mécanisme d'action</b>	anti-arthrosiques symptomatiques d'action lente AASAL
<b>Date d'octroi d'AMM</b>	25 janvier 1993 (gélules) et 29 juin 1993 (sachets) Modification : 21 mai 2008 (modification du libellé d'indication suite à la ré-évaluation du rapport bénéfice/risque des anti-arthrosiques d'action lente)

**Tableau 13: Présentation de la spécialité Chondrosulf®**

Ci-après est présenté l'historique de l'évaluation de Chondrosulf® par la CT :

<b>1993</b>	Avis favorable au remboursement
<b>1997</b>	Avis favorable au maintien de la prise en charge de la spécialité
<b>1999</b>	SMR faible
<b>2000</b>	SMR faible (remboursement 35%)
<b>2003</b>	SMR modéré

<b>2007</b>	SMR modéré (remboursement : 35%)
<b>2008</b>	SMR faible (remboursement : 35 %)  En 2008 la Commission de la Transparence avait procédé à la réévaluation de l'ensemble des AASAL et avait considéré que leur intérêt potentiel, « considérant leur faible efficacité, résidait dans une possible épargne de la consommation des AINS »  Cet avis favorable est <b>conditionné par la mise en place et la réalisation d'une étude</b> dans un délai de 2 ans visant à montrer l'impact de la prescription de CHONDROSULF 400 mg en termes de réduction de la consommation d'AINS.
<b>2011</b>	SMR faible (remboursement 15%)  Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM <b>dans l'attente des résultats de l'étude 3A-PEGASE.</b>

**Tableau 14: Historique d'évaluation du Chondrosulf®**

Chondrosulf® a été réexaminé pour la dernière fois le 4 juillet 2012 par la CT, suite au renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Cet avis a fait l'objet d'une audition pour être finalement adopté le 9 janvier 2013.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire devait présenter les résultats de l'étude 3A-PEGASE une étude observationnelle dont l'objectif est de montrer que les AASAL permettent d'éviter la consommation d'AINS.

Les résultats finaux présentés pour l'évaluation en 2013 ont conclu à une consommation comparable des AINS dans les sous-groupes traités ou non par les AASAL dont Chondrosulf® ; les conclusions sont présentées ci-dessous :

« *Les principaux résultats observés sont :*

- *une absence de prise du traitement par CHONDROSULF, pourtant prescrit, chez près de 30% des patients à l'occasion du rapport intermédiaire et chez 24,8% des patients à l'occasion du rapport final,*
- *un taux de consommation d'AINS d'environ 25% dans l'ensemble de la population atteinte de gonarthrose ou de coxarthrose,*
- *une fréquence d'utilisation des AINS similaire dans les UTA d'exposition à CHONDROSULF (22,1%) versus les UTA de non exposition aux AASAL (24,1%).*

*Ces résultats permettent de conclure à l'absence d'impact des AASAL, CHONDROSULF en particulier, sur le recours aux AINS.*

*Les analyses secondaires en sous-groupes et stratifiées fournies dans le cadre du rapport définitif ne peuvent être prises en compte en raison de leur caractère exploratoire ».*

En 2013, les résultats obtenus via l'étude observationnelle PEGASE ont conduit la CT à attribuer un SMR insuffisant de la spécialité Chondrosulf® dans « Traitement symptomatique à effet différé de l'arthrose de la hanche et du genou », et donc un avis défavorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables.

L'avis de la CT du 9 janvier 2013, était donc défavorable au maintien du remboursement de la classe thérapeutique des AASAL, en raison d'un intérêt clinique insuffisant : « Leurs effets sur la douleur et la gêne fonctionnelle liées à l'arthrose sont minimes et de pertinence clinique discutable. Ils n'ont pas montré qu'ils réduisaient la consommation d'AINS ».

Dans cet exemple, l'apport de données de vie réelle n'a pas permis de montrer que l'utilisation de routine des ASAAL apporte un bénéfice justifiant leur inscription sur la liste des spécialités remboursables.

- Exemple n°2 : confirmer l'efficacité en vie réelle RisperdalConsta® LP

RisperdalConsta® LP est un traitement d'entretien de la schizophrénie sous une forme injectable à libération prolongée dont l'étude de post inscription avait pour objectif de confirmer l'efficacité du médicament.

<b>Laboratoire</b>	Janssen-Cilag
<b>Principe actif</b>	Rispéridone (voie injectable)
<b>Indication de l'AMM</b>	« Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux. »
<b>Mécanisme d'action<sup>54</sup></b>	La Rispéridone est un antipsychotique antagoniste monoaminergique sélectif possédant des propriétés uniques. Elle a une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT <sub>2</sub> et dopaminergiques D <sub>2</sub> . La rispéridone se lie également aux récepteurs alpha <sub>1</sub> -adrénergiques et, à un moindre degré, aux récepteurs histaminergiques H <sub>1</sub> et alpha <sub>2</sub> - adrénergiques. La rispéridone n'a

	<p>pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques. Bien que la rispéridone soit un puissant antagoniste D2, qui est considéré comme responsable de l'effet bénéfique sur les symptômes positifs de la schizophrénie, elle diminue moins la motricité et entraîne moins de catalepsie que les neuroleptiques conventionnels.</p> <p>L'équilibre entre l'antagonisme sérotoninergique et l'antagonisme dopaminergique peut diminuer la susceptibilité aux effets extrapyramidaux et élargit l'effet thérapeutique aux symptômes négatifs et affectifs de la schizophrénie.</p>
<b>Date d'octroi d'AMM</b>	7 octobre 2003

**Tableau 15 : Présentation de la spécialité RisperdalConsta® LP**

Suite à la demande d'inscription de la spécialité RisperdalConsta® LP (une forme injectable à libération prolongée) à la Sécurité Sociale et aux Collectivités, le 2 juin 2004 la CT lui avait attribué : un SMR important, et un niveau d'ASMR mineure (IV) par rapport à la rispéridone orale.

En février 2005, la DGS a demandé au laboratoire de mettre en place une étude post-inscription. Cette demande figure dans l'avenant du 10/02/2005, signé entre le laboratoire et le CEPS. Par la suite, le protocole de l'étude a été validé par le groupe ISP le 28/06/2005, soit 6 mois après la demande formulée par le DGS. Le laboratoire a donc réalisé une étude de cohorte prospective dans la schizophrénie (étude CGS-ERC) : les patients devaient être âgés de 15 à 65 ans, hospitalisés depuis moins de 93 jours ou suivis en ambulatoire.

L'objectif de l'étude était de comparer les taux d'hospitalisations psychiatriques (une nuit minimum) observés sur 12 mois, et de montrer que les patients traités par Risperdal Consta LP présentaient des taux d'hospitalisation moins importants que les patients traités par d'autres traitements.

Le CEPS a donc conclu un accord avec le laboratoire. Cet accord prévoyait qu'en cas d'échec de la part du laboratoire ce dernier devrait verser une provision à l'AM, et qu'une baisse de prix serait appliquée si le résultat attendu n'était pas atteint. A contrario, si les résultats obtenus au cours de l'étude s'avéraient positifs, la provision devrait être remboursée au laboratoire et le prix de la spécialité maintenue. Suite à cet accord, le laboratoire a pu obtenir un prix supérieur (10 mars 2005 JO) à celui de ses concurrents sous réserve de réaliser une EPI et de démontrer une réduction du nombre d'hospitalisations grâce au médicament.

Lors de la réévaluation par la CT 5 ans plus tard (5 mai 2010), les résultats de l'étude ont démontré que chez ces patients, l'utilisation du médicament évalué versus les autres traitements antipsychotiques a été associée à une baisse du risque d'hospitalisation (risque relatif d'hospitalisation de 0,66 [0,46 ; 0,96]).

Les conclusions de la CT sur cette étude sont que : « Les résultats de l'étude post-inscription indiquent un impact positif de RisperdalConsta® LP sur le taux d'hospitalisation pour raisons psychiatriques. Cependant, en l'absence de données sur l'utilisation des autres services de santé et sur la morbi-mortalité évitée par RisperdalConsta® LP, par rapport notamment aux autres neuroleptiques atypiques à action prolongée, l'impact de RisperdalConsta® LP sur le système de santé et la morbi-mortalité n'a pu être évaluée. »

Les niveaux de SMR et d'ASMR sont restés inchangés malgré l'apport des données issues de la pratique courante, et de fait, le laboratoire s'est vu rembourser la provision. Cependant le prix du médicament a baissé au cours du temps.

Date d'application	2005-2013	2013 jusqu'au 1/01/2018	2018 (2/01/2018)
PFHT €	98,28€	83,14€	69,22€

**Tableau 16: Evolution du prix de RISPERDALCONSTA LP dans le temps<sup>50</sup>**

L'étude de post inscription, bien qu'ayant apportée des résultats en faveur du médicament, n'a pas eu d'influence sur l'évaluation de la CT. Par ailleurs bien que le SMR et l'ASMR soient restés inchangés, le médicament a connu des baisses de prix.

- Exemple n°3 : Des données de vie réelle pour négocier un meilleur prix : le cas de Jevtana®

Jevtana® est un traitement anticancéreux, qui a été évalué par la CT une première fois le 11 octobre 2011.

<b>Laboratoire</b>	SANOFI-AVENTIS
<b>Principe actif</b>	Cabazitaxel
<b>Indication de l'AMM</b>	« JEV TANA en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel. »
<b>Mécanisme d'action</b>	Le Cabazitaxel est un agent antinéoplasique qui agit en perturbant le réseau de microtubules dans les cellules. Le Cabazitaxel se lie à la tubuline et favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules, tout en inhibant leur dépolymérisation. Ceci conduit à la stabilisation des microtubules, ce qui entraîne l'inhibition de la mitose et l'interphase des fonctions cellulaires.
<b>Date d'octroi d'AMM</b>	17 mars 2011

**Tableau 17: Présentation de la spécialité Jevtana®**

Le médicament avait obtenu un avis favorable à son inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Le produit s'est vu octroyé par la CT un SMR important et une ASMR mineure (IV).

En février 2012, la spécialité Zytiga<sup>®s</sup> (acétate d'abiratéron administré par voie orale) également indiquée « en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel » a obtenu un avis favorable de la CT au remboursement.

Zytiga<sup>®</sup> a obtenu un SMR important et une ASMR modérée (III) soit un prix plus élevé que celui de Jevtana. Cela a conduit la même année, le laboratoire promoteur de Jevtana<sup>®</sup> à demander une réévaluation de son ASMR. Dans ce cas de figure, la demande de réévaluation, avec l'apport de nouvelles données collectées en vie réelle, venait du laboratoire, dans le but d'obtenir un ASMR plus important et de fait un prix plus élevé que celui obtenu initialement.

Le dossier de demande de réévaluation adressé à la CT contenait :

<sup>s</sup> Alternative thérapeutique de Jevtana et développé par le Laboratoire Janssen

- des résultats d'analyses en sous-groupe de l'étude pivot (TROPIC) qui avait été déjà examinée par la Commission. Ces sous-groupes concernent en particulier les patients pour lesquels le docétaxel avait été arrêté en raison d'une progression de la maladie,
- des données de tolérance issues des ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominatives et de cohorte accordées en France entre le 16 décembre 2010 et le 6 juillet 2011,
- des résultats intermédiaires de trois études observationnelles en cours portant sur la tolérance en conditions réelles d'utilisation du Cabazitaxel,
- les données de deux études observationnelles issues de la littérature concernant l'acétate d'abiraterone (Zytiga®). Compte tenu de l'absence de données comparatives versus Jevtana®, ces données n'ont pas été prises en compte.

Suite à l'apport de toutes ces données, la CT a conclu que le SMR de la spécialité Jevtana® restait important et son ASMR est passée de mineure (IV) à modérée (III).

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

La Commission de la transparence considère que JEVTANA apporte une **ASMR modérée** (niveau III) et constitue une alternative à ZYTIGA dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.

**Figure 8: Avis CT ASMR en date du 17 octobre 2012**

A travers ces trois exemples, des études de post inscription ont été présentées, concernant différentes problématiques d'accès au marché (déremboursement, prix etc.).

Ces exemples ont permis de mettre en lumière que les données issues de la pratique courante permettent d'apporter des preuves venant alimenter et compléter les données collectées au cours des ECR, et ont un impact sur les décisions de remboursement : positivement (cas de RisperdalConsta® LP et Jevtana®) ou négativement (Chondrosulf®).

Les DVR apparaissent comme un outil de négociation essentiel au cours de l'évaluation des médicaments. Par ailleurs, cette illustration de l'utilisation des EPI a montré que les demandes n'émanent pas

uniquement du payeur et que les laboratoires utilisent les DVR comme un véritable outil d'accès au marché (Jevtana®).

Cependant le poids des données de vie réelle dans ces décisions est à considérer avec précaution car lorsque la CT réévalue un dossier, elle considère le dossier dans son ensemble ; de fait, la conclusion de l'avis de la CT n'est pas uniquement liée aux preuves apportées par l'EPI.

Enfin, les exemples ont également permis de montrer que les délais peuvent être très longs entre le moment où la demande de réalisation de l'étude est faite et le moment où le laboratoire apporte les résultats (exemple : AASAL).

## **B. Utilisation des données de vie réelle en Europe**

En France, la mise en œuvre des contrats de partage de risques basés sur la performance a permis de rendre accessibles des traitements innovants. Cependant ce système d'accès au marché n'y est pas aussi fréquemment utilisé que dans d'autres pays d'Europe.

En Europe, la mise en application d'un contrat de partage de risque varie d'un pays à l'autre et d'une manière générale, les pays préfèrent les contrats de partage de risques basés sur le financement, plus simples à mettre en place, aux contrats de performance<sup>55</sup>(Pawels et al., 2017). L'Italie est à ce jour le pays utilisant le plus cet outil d'accès au marché<sup>24</sup>(Berger et al.,2017).

### 1) Etude de cas n°1 : l'Italie

Comme dit précédemment, l'Italie est à ce jour le pays utilisant le plus les contrats « d'accès au marché » ou MEAs<sup>24</sup> (Berger et al.,2017). Ces derniers ont été introduits en 2005 par l'Agence du médicament italienne AIFA avec le suivi de registres<sup>56</sup> (Montilla et al., 2015) qui collectent des données en vie réelle pour des médicaments onéreux et dont l'efficacité demeure incertaine. Le suivi de registres a pour objectifs d'évaluer l'utilisation du médicament en pratique courante, ainsi que son profil de

tolérance, mais surtout de veiller à la maîtrise des dépenses. En 2016, 127 registres étaient opérationnels, et déjà, en 2013 l'AIFA<sup>t</sup> avait signé près de 100 contrats de performance<sup>57</sup>.

En Italie on distingue 3 types de contrats d'accès au marché mis en place entre le payeur (AIFA) et le laboratoire :

- les contrats « cost sharing » ou « contrat financier »,
- les contrats de « risk sharing » : nécessitant l'apport de données en vie réelle,
- les contrats « payment by results » : nécessitant également l'apport de données en vie réelle.

Les contrats de type « cost sharing » ne nécessitent pas l'apport de preuve d'efficacité, ils consistent généralement à un tarif préférentiel mis en application sur une courte durée de traitement : (~2 à 3 mois de traitement)<sup>58</sup>(Garattini et al., 2011).

Les contrats de type « risk sharing » et « payment by results », se basent sur le taux de “non répondeurs” au traitement, le laboratoire devra rembourser en partie (cas des « risk sharing ») ou entièrement (cas des « payment by results ») la thérapie pour chaque patient défini comme non répondeur<sup>u</sup>.

Plus généralement on considère 2 types de contrats : les contrats financiers et les contrats basés sur l'apport de données d'efficacité ou contrat de performance (« risk sharing » et « payment for results »). Le recueil de données se fait via les médecins hospitaliers. Ces derniers remplissent une « e-prescription » contenant toutes les données d'identification du patient, l'indication du médicament et les dosages prescrits. Dans un premier temps le système valide chaque prescription, avant d'envoyer un email à la pharmacie hospitalière autorisant la délivrance de la spécialité au patient. Par la suite les prescriptions sont suivies afin de veiller au bon usage du médicament.

Les médecins doivent par ailleurs, enregistrer toutes les informations concernant le suivi des patients ainsi que les résultats obtenus suite au traitement. En effet, si le patient s'avère être non répondeur au médicament administré, le pharmacien hospitalier fait une demande de remboursement au laboratoire

---

<sup>t</sup> Agenzia Italiana del Fàrmaco

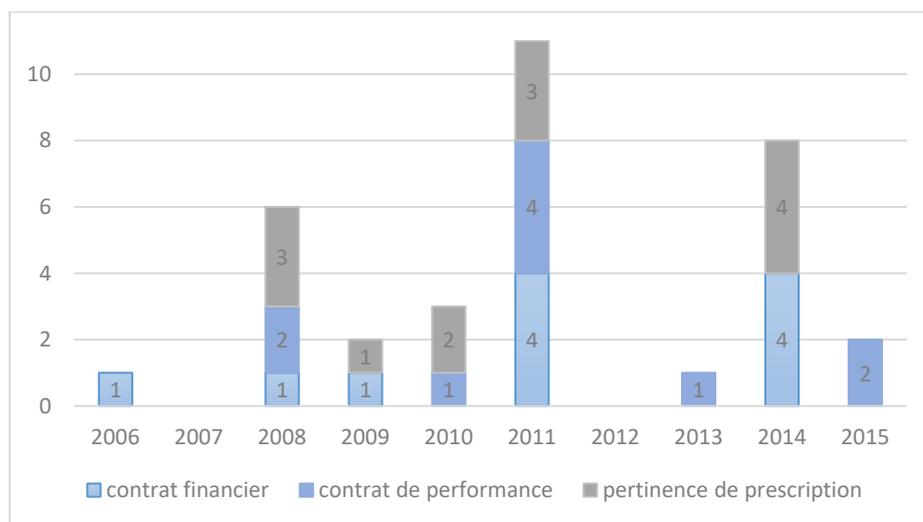
<sup>u</sup> Un patient est défini comme non répondeur lorsqu'il y a une progression de la maladie, ou une toxicité trop importante ne permettant pas de continuer le traitement

promoteur du médicament utilisé. Le laboratoire est en mesure d'accepter ou de refuser cette demande, dont l'arbitrage est nécessaire<sup>58</sup> (Garattini et al., 2011).

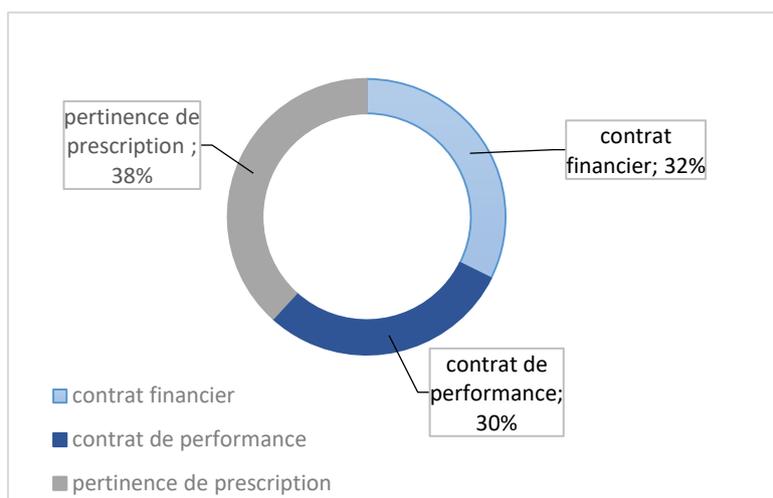
Un cabinet de conseil italien a dressé un bilan recensant les contrats d'accès au marché des médicaments orphelins basé sur le suivi par registre, en Italie jusqu'à avril 2016<sup>59</sup> (Prada et al., 2016).

Sur les 125 registres de AIFA actifs en 2016, 27% des registres étaient associés à des médicaments orphelins soit 34 sur 125. Treize de ces 34 registres n'étaient pas liés à un contrat d'accès au marché mais seulement établis dans le but de montrer la pertinence du traitement dans son indication. La majorité était indiquée en oncologie (26/34)<sup>59</sup>.

Il est à noter qu'un médicament peut être suivi via plusieurs registres, dans cette étude les 34 registres concernaient 26 spécialités, dont 4 médicaments sont suivis pour 2 indications différentes et un autre pour 4 indications. Sur les 10 registres associés à des contrats de performance, 9 médicaments correspondaient à des traitements anticancéreux.



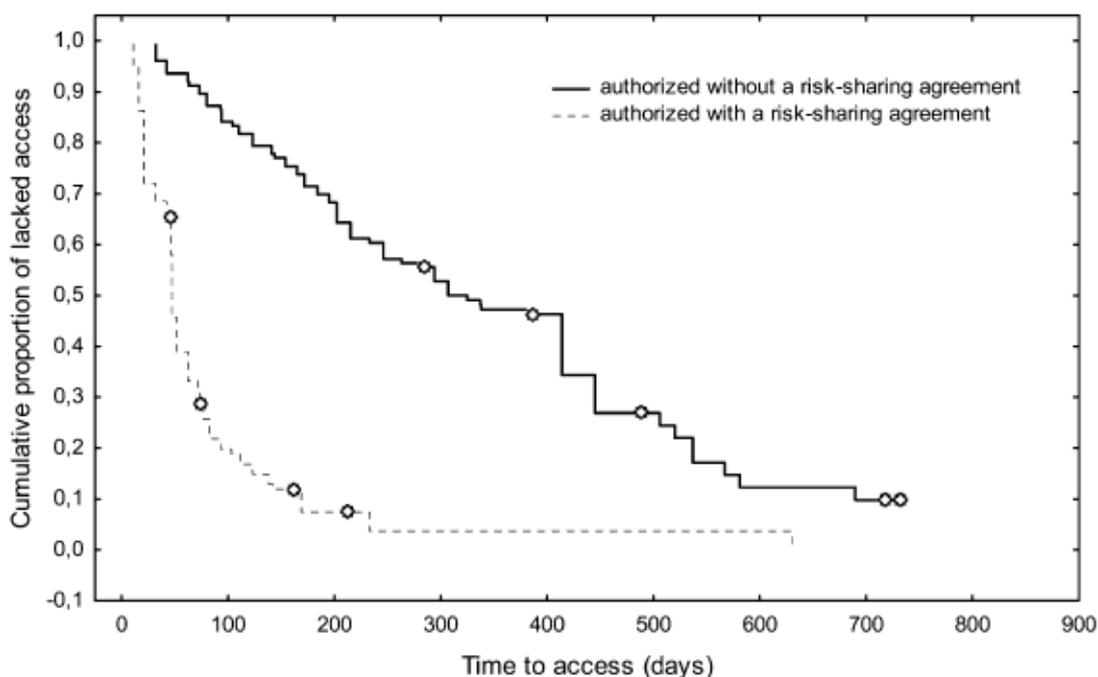
**Figure 9 : Nombre de registres approuvés par AIFA et types de contrats établis (médicaments orphelins)<sup>59</sup>**



**Figure 10 : Proportion des registres en fonction des contrats auxquels ils sont liés (médicaments orphelins) <sup>59</sup>**

On observe sur la figure 9 que la proportion des contrats financiers est quasiment équivalente à celle des contrats de performance.

En Italie, les registres permettent un suivi de la performance des médicaments dans la pratique courante. En plus de maîtriser les dépenses de l'Etat<sup>56</sup> (Montilla S et al., 2015), les contrats de performance permettent de rendre plus rapidement disponibles des médicaments<sup>60</sup> (Russo et al., 2010) comme on peut le voir dans la figure ci-après.



**Figure 11 : Un délai d'accès au marché plus court grâce aux contrats de performance**

- Exemples de contrats passés entre AIFA et les laboratoires pharmaceutiques<sup>61</sup> :

Médicament (DCI)	Indication	Description du contrat	période
<b>Velcade®</b> (bortezomib)	Myélome multiple	Contrat financier (« cost sharing ») : le laboratoire rembourse 50% du traitement pour tous les patients éligibles au cours du 1 <sup>er</sup> cycle de traitement	2009-2011
<b>Tarceva®</b> (erlotinib)	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules	Contrat financier : prix réduit de 50% pour les 2 premiers cycles de thérapie	2006-2011
<b>Sutent®</b> (sunitinib)	- Cancers du rein avancés et/ ou métastatiques - Tumeurs stromales gastro- intestinales	Contrat financier : prix réduit de 50% pour les 3 premiers mois de traitement	2006-2011
<b>Vectibix®</b> (panitumumab)	Cancer colorectal métastatique	Contrat de performance type « risk sharing » : Remboursement de la part du laboratoire de 50% du prix pour les patients n'ayant pas répondu au traitement	2008-2012
<b>Nexavar®</b> (sorafenib)	Carcinome rénal avancé (CRA) Carcinome hépatocellulaire (CHC)	Contrat de performance type « risk sharing » dans 2 indications : CRA : remboursement de la part du laboratoire de 50% du prix du traitement sur les 3 premiers mois de thérapie CHC : remboursement de la totalité du traitement pour tous les patients les 2 premiers mois puis remboursement pour les non répondeurs.	2009-2011
<b>Tasigna®</b> (nilotinib)	Leucémie myéloïde chronique	Contrat de performance type « payment by result » Le laboratoire s'engage à endosser la totalité des coûts du traitement pour les patients non répondeurs	2008-2011
<b>Torisel®</b> (temsirolimus)	Carcinome rénal	Contrat de performance type « payment by result » Le médicament est fourni gratuitement par le laboratoire les 2 premiers mois de traitement uniquement pour les non répondeurs	2008-2011

Tableau 18 : Exemple de contrats de partage de risques en Italie

## 2) Etude de cas n°2 : l'Angleterre

En Angleterre, le NICE est l'agence HTA en charge d'évaluer les médicaments en vue de leur remboursement par le NHS (National Health System). Le NICE émet des recommandations orientant les choix du NHS quant à la prise en charge des médicaments.

L'évaluation par le NICE se base sur la comparaison du médicament évalué versus les alternatives thérapeutiques disponibles via un ratio dit « ICER » ou RDCR en français. (*cf. définition du RDCR partie I, I.A.2*))

Ainsi en fonction de l'ICER obtenu, un médicament peut se retrouver dans les 3 cas de figures suivants :

- ICER < 20 000£ : recommandations positives du NICE pour une prise en charge par le NHS
- 20 000£ < ICER < 30 000£ : recommandations au cas par cas et variable du NICE
- ICER >30 000£ : recommandations négatives de la part du NICE

Les médicaments onéreux ont ainsi peu de chance d'être approuvés par le NICE.

En Angleterre un "accord cadre" entre le NHS et l'industrie pharmaceutique (ABPI) : le « Pharmaceutical Price Regulation Scheme » (PPRS) est signé tous les 5 ans afin de pérenniser l'accès aux médicaments pour un maximum de patients<sup>62</sup>. Le PPRS de 2014 prévoit que les entreprises soumettent des propositions de « Patient Access Scheme » (PAS) au NHS. Ces programmes impliquent des accords de prix innovants conçus pour améliorer l'allocation des ressources et faciliter l'accès des patients à des traitements spécifiques.

On définit le « Patient Access Scheme » comme un accord proposé par un laboratoire pharmaceutique, dont l'objectif est de permettre l'accès au marché d'un médicament onéreux.

Il existe 2 types de « Patient Access Scheme » : les PAS dits simples (« simple discount scheme ») et les complexes (« complex scheme »).

- Le « Simple discount scheme » ou PAS simple

Il s'agit de contrats financiers qui peuvent prendre la forme de remise ou de négociation de prix généralement inférieurs à ceux des médicaments existants. Ces contrats permettent de réduire l'incertitude financière au moment de l'évaluation du médicament<sup>63</sup>.

Comme souligné à plusieurs reprises, ce type de contrat est « facile » à mettre en place en comparaison aux autres contrats de partages de risques.

La proposition d'un PAS par un laboratoire est généralement revue par une unité dite de liaison : le PASLU (qui fait partie du NICE) avant que le NICE ne transmette un avis au NHS. L'examen par la PASLU dure en général moins de 4 semaines.

- Le « complex scheme » ou PAS complexe

Les PAS dits complexes sont plus variés et intègrent plusieurs types de contrats de partages de risques : ils peuvent être basés sur un remboursement potentiel lié à l'apport de nouvelles données, ou correspondre à un « capping » de doses par exemple.

Ce type de PAS apporte au payeur une « garantie » de l'efficacité clinique au long terme<sup>45</sup>.

Le temps d'examen de la proposition de contrat par le PASLU est plus long pour ce type de contrat durant au moins 12 semaines.

On compte aujourd'hui 142 médicaments au total qui ont été recommandés par le NICE et qui ont fait l'objet d'un PAS : soit 105 PASs simples dont 42% correspondent à des traitements anticancéreux, et 31 PASs complexes dont un peu moins de la moitié est associé à des traitements anticancéreux (45%)<sup>64</sup>.

Le NHS est en faveur des contrats faciles à mettre en œuvre sans contraintes administratives souvent trop lourdes et chronophages.

Ci-après sont présentés, à titre d'illustration, deux exemples de contrats signés entre l'industrie pharmaceutique et le NHS anglais.

- Exemple n°1 : Velcade®

<b>Laboratoire</b>	Johnson & Johnson
<b>Principe actif</b>	Bortezomib
<b>Indication de l'AMM</b>	En monothérapie ou en association à la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques
<b>Mécanisme d'action</b>	Inhibiteur du protéasome
<b>Date d'octroi d'AMM</b>	26 avril 2004

**Tableau 19: Présentation de la spécialité Velcade®**

En 2006, le NHS signait avec le laboratoire Johnson & Johnson un accord pour Velcade® (DCI : bortezomib) traitement du myélome multiple.

En effet l'évaluation par le NICE n'était pas favorable à la prise en charge par le NHS, le médicament qui présentait un ICER= 38 000£/QALY n'avait pas été jugé coût efficace.

Afin d'éviter un avis négatif de la part du NICE, le laboratoire a proposé un PAS qui l'engageait à rembourser le traitement lorsque le patient n'était pas répondeur (3000£/ cycle), et ou le NHS ne paierait que dans les cas où le médicament serait efficace.

Le critère fixé permettant de juger de l'efficacité du traitement était le rétrécissement de la tumeur.

Le laboratoire s'était donc engagé à arrêter le traitement par Velcade® chez les patients ne présentant pas un rétrécissement significatif de leurs tumeurs, et à rembourser le NHS soit la totalité des coûts engendrés pour le traitement de chaque patient non répondeur, soit à fournir gratuitement le médicament à un autre patient en attente de traitement (Coulton et al., 2010)<sup>65</sup>.

- Exemple n°2 : Lucentis®

<b>Laboratoire</b>	Novartis
<b>Principe actif</b>	Ranibizumab
<b>Indication de l'AMM</b>	« Traitement de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) »
<b>Mécanisme d'action</b>	fragment d'anticorps monoclonal recombinant humanisé (Fab), dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial humain A (VEGF-A).
<b>Date d'octroi d'AMM</b>	22 janvier 2007

**Tableau 20: Présentation de la spécialité Lucentis®**

En 2008, le NHS a signé un contrat avec le laboratoire Suisse Novartis pour Lucentis® (ranibizumab) indiqué dans le traitement de la DMLA. Le médicament avait obtenu un avis favorable de la part du NICE : le médicament était considéré comme « coût-efficace » mais seulement si le traitement ne dépassait pas un total de 14 injections par patient. Afin d'éviter cette limite de prise en charge, le laboratoire Novartis conclut un accord avec le NHS de type « capping de doses » dans lequel il s'engageait à payer les injections supplémentaires au-dessus d'un cap de 14 injections prévu initialement pour le traitement de la DMLA ; la mesure de résultat était l'acuité visuelle<sup>66 67</sup>: Le contrat entre les deux parties se basait donc bien sur l'apport de preuves d'efficacité.

**En France comme en Europe, les médicaments innovants arrivant sur le marché sont de plus en plus coûteux, s'adressent à des populations spécifiques et restreintes et accèdent précocement au marché avec une efficacité et une sécurité d'utilisation encore à démontrer. Aujourd'hui les DVR sont couramment utilisées dans le cadre des contrats de partage de risques (financiers et de performance) qui sont un moyen pour que les laboratoires puissent rendre disponibles les innovations qu'ils développent dont les prix sont conditionnés par leur efficacité.**

**La mise en parallèle des informations collectées sur les 3 pays étudiés montre que les contrats financiers, de par leur facilité d'utilisation sont plus largement utilisés. Concernant les contrats**

de performance, bien que leur recours soit fréquent, les autorités sont plus réticentes à les signer car ils présentent plusieurs limites telles que les contraintes administratives liées aux difficultés de mises en place du recueil de données en vie réelle, et les délais d'accès au marché qui peuvent être parfois plus longs, comme c'est le cas en France. Cependant il semblerait qu'en Italie ils permettent de rendre disponibles les médicaments plus rapidement<sup>60</sup>.

Par ailleurs, le contrat de performance fait aujourd'hui partie intégrante de l'accès au marché du médicament en Italie où leur usage est courant ; ce qui n'est pas le cas en France qui limite volontairement l'utilisation de ces contrats aux médicaments répondant à des « besoins thérapeutiques non couverts », « sans faire porter le risque financier sur l'assurance maladie »<sup>43</sup>. En Angleterre les contrats de partage de risques sont un outil d'exception utilisé pour certains médicaments spécifiques.

Certains pays d'Europe sont en retard au regard des 3 pays étudiés. En effet, l'Espagne par exemple, vient tout juste (2018) d'établir son premier contrat de performance avec le laboratoire Biogen concernant Spinraza® un médicament innovant, indiqué dans le « traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients n'ayant jamais atteint un stade de marche autonome ». Le contrat stipule que le laboratoire s'engage à financer entièrement le traitement des patients enrôlés dans l'essai clinique et ceux recevant le traitement à titre compassionnel. En d'autres termes, le gouvernement ne paiera pas le laboratoire si l'efficacité du médicament n'est pas prouvée en vie réelle<sup>68</sup>. (Darba ,2018)

Les données de vie réelle apparaissent donc comme étant un des outils nécessaires dans l'évaluation et les décisions de remboursement des médicaments en France comme en Europe.

## Conclusion

En France la fixation du prix d'un médicament remboursable est principalement corrélée à la valeur ajoutée apportée par ce dernier en termes d'efficacité clinique, et d'impact économique sur le système de soins.

De nos jours, les laboratoires aspirent au développement d'innovations thérapeutiques adressées à des populations restreintes de patients et indiquées dans la prise en charge de pathologies graves, et dont les montants tendent à évoluer.

Parallèlement, divers processus existent et permettent un accès au marché « facilité » et accéléré des médicaments innovants. Cette arrivée précoce sur le marché des médicaments remboursables, laisse entendre que toutes les preuves de sécurité mais aussi d'efficacité et de tolérance n'ont pas été totalement apportées par le laboratoire.

Le payeur se retrouve alors confronté à des incertitudes quant aux produits arrivant sur le marché et sur l'allocation optimale des ressources.

Les données de vie réelle apparaissent alors comme une réponse à ces incertitudes. En effet, elles contribuent à l'accès au marché des médicaments à plusieurs degrés. Pour commencer, elles sont un complément riche aux essais cliniques randomisés (large population, poly médication, sous population etc.) et permettent de répondre à des questions non traitées lors de ces derniers, qui sont réalisés dans des conditions dites « idéales ». En outre, les données de vie réelle sont nécessaires pour confirmer l'efficacité « supposée » d'un médicament. L'utilisation de plus en plus fréquente des contrats de partages de risques basés sur la performance du médicament en vie réelle, témoigne du caractère essentiel des données de vie réelle. En effet, le laboratoire s'engage auprès du payeur à apporter les preuves d'efficacité du médicament via l'apport de données de vie réelle, dans le but d'accéder au marché dans les meilleures conditions possibles pour les parties prenantes.

Néanmoins, bien que nécessaires dans l'évaluation du médicament, les DVR ne pourront jamais remplacer les données recueillies au cours des essais cliniques randomisés, et cela pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, les études basées sur le recueil de DVR sont considérées comme « moins rigoureuses » que les essais cliniques randomisés, et les résultats des études pourraient être biaisés (biais de sélection par exemple)<sup>1</sup> (Garrison et al., 2007). De fait, beaucoup d'incertitudes existent quant à la robustesse des résultats obtenus au cours d'études en vie réelle. Plusieurs paramètres sont à considérer pour évaluer la robustesse des études et donc des résultats obtenus : la taille de l'échantillon étudié c'est-à-dire le nombre de patients inclus dans l'étude, la population étudiée (pédiatrique, adultes uniquement, exclusion de la population gériatrique...), le choix des comparateurs lors de la comparaison de parcours de soins<sup>35</sup>(Lusignan et al., 2015), ou encore l'horizon temporel.

En outre, les études en vie réelle peuvent présenter des délais importants, par exemple lorsqu'une EPI est demandée dans le cadre de la réévaluation d'un médicament, le délai entre la demande d'étude et la première phase de validation du protocole peut être très long. Il est également possible que le délai d'une étude soit allongé du fait de l'implication de plusieurs laboratoires sur une même étude<sup>69</sup> (Molimard et al., 2009).

L'intérêt pour les DVR est encore très récent et leur potentiel d'utilisation encore peu exploité. Premièrement, il a été vu que l'une des perspectives d'utilisation des DVR serait dans l'accès au marché des médicaments pédiatriques. En outre, utiles dans la définition de la population rejointe d'un médicament, ces DVR pourraient s'avérer essentielles dans la définition des parcours de soins des patients, notamment dans le système de soins actuel qui évolue vers une médecine et une prise en charge personnalisée (ex : thérapie ciblée). Pourtant aujourd'hui, en France, le recueil de données exclut les données issues du « big data » générées par les GAFAY, et dont l'augmentation rapide et l'utilisation généralisée de la technologie créent de nouvelles opportunités pour la surveillance de la sécurité et l'efficacité des médicaments avant et après leur commercialisation. En effet, le « big data » qui correspond à un traitement de données hétérogènes et massives, est en parti alimenté par ce qu'on appelle le « crowd sourcing » qui signifie littéralement « alimentation par la foule ». Ainsi le Big data se nourrit de données recueillies directement auprès des utilisateurs de :

- Smartphones, qui possèdent des fonctions permettant de surveiller l'état de santé de son utilisateur à l'aide de capteurs, et également d'applications permettant par exemple de calculer le « nombre de calories » consommé par le dit utilisateur.

---

<sup>y</sup> Google Amazon Facebook Apple

- Dispositifs comme des bracelets connectés et des montres « intelligentes » permettant de mesurer diverses données physiologiques, telles que l'exercice physique (compteur de pas journaliers...), le nombre d'heures de sommeil, et le rythme cardiaque par exemple.
- Sites internet et moteurs de recherche dans les forums : les commentaires, les questions et inquiétudes des internautes permettent de dépister parfois des épidémies : cependant l'exploitation de ce type de données doit être faite avec précaution comme cela a été le cas, par exemple, avec la mise en place d'un suivi de grippe via un suivi des recherches internet concernant la grippe : « Google Flu trend 2008-2009 »<sup>70</sup>(Guigue et al., 2014) ; en effet, les internautes ayant recherché « grippe » sur leur moteur de recherche alors qu'ils n'avaient pas contracté le virus ont rendu les données épidémiologiques erronées.

A partir de toutes les données individuelles et personnelles collectées, il sera possible de construire des outils de prévention, de diagnostic et de suivi médical<sup>71</sup> (L. Bastien, 2016) au bénéfice de la collectivité et de la santé publique. Les nouvelles technologies pourraient également conduire à un système de « close-monitoring » où le patient serait suivi en continu et de façon non intrusive, pendant et après les essais cliniques, après qu'il ait donné son consentement. Ceci serait un moyen de surveiller au mieux les patients, qui seraient exposés à de nouveaux traitements, et dont les effets long terme ne sont pas bien connus par exemple. Enfin, le « close monitoring » permettrait la transmission fiable des informations de sécurité en cas d'incident, suite à l'utilisation d'un médicament, d'avertir médecins, pharmaciens et autres patients traités par le même médicament. Cependant, un cadre éthique permettant le respect et la confidentialité des données devra être défini. Et malgré une généralisation de l'utilisation des technologies, le traitement des données récoltées uniquement par leurs biais exclurait d'office les individus ne possédant pas de tels technologies (SDF, enfants, individus en situation précaire).

Il est donc à prévoir dans les années à venir une utilisation généralisée des données de vie réelle de par le développement important de ce qu'on appelle « l'e-santé ». On compte aujourd'hui, de nombreux outils de suivi collectant de l'information en temps réel sur le patient, tels que par exemple : l'application Diabéo® développée pour suivre les patients diabétiques dans leur quotidien, ou encore Neuronaute® un « teeshirt connecté » enregistrant l'activité électrique du cerveau des patients épileptiques, et permettant les médecins d'affiner les traitements des patients. A l'heure où la médecine personnalisée

se développe de plus en plus, les objets connectés représentent un outil de choix pour une surveillance personnalisée des patients, et de ce fait, pourraient permettre une meilleure prise en charge du patient qui est l'acteur central du système de santé. Cependant, le remboursement des objets connectés est aujourd'hui difficile, et il devient nécessaire de se questionner sur leur prise en charge future, sans quoi les patients se verraient léser dans leurs prise en charge.

## Bibliographie

---

- <sup>1</sup> Garrison, Neumann et al. "Using Real-World Data for Coverage and Payment Decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report." *Value in Health*, 2007, **10** : 326-335.
- <sup>2</sup> De Pourville et Mongrédien « L'accès au marché remboursé pour les médicaments : les contrats de partages de risques fondés sur les résultats »
- <sup>3</sup> Rapport d'activité du CEPS (2016)
- <sup>4</sup> Jean Noël Bail et al. (2001), « Les enjeux de l'innovation », p.65
- <sup>5</sup> Pajares y Sanchez C., (2017) « CESE : prix et accès aux traitements médicamenteux innovants »
- <sup>6</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249599/fr/la-has](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249599/fr/la-has) (consulté 10/12/2017)
- <sup>7</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence) (consulté 10/12/2017)
- <sup>8</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_671889/fr/certification-des-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap?id=c\\_671889&#c\\_672146](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671889/fr/certification-des-logiciels-d-aide-a-la-prescription-lap?id=c_671889&#c_672146) (consulté 10/12/2017)
- <sup>9</sup> Planel MP, (2017), « Le prix des médicaments en question(s) »,
- <sup>10</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier\\_presse\\_evaluation\\_medico\\_eco.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier_presse_evaluation_medico_eco.pdf)
- <sup>11</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2574593/fr/zoom-sur-les-avis-d-efficience-evaluer-le-juste-cout-des-progres-en-sante](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2574593/fr/zoom-sur-les-avis-d-efficience-evaluer-le-juste-cout-des-progres-en-sante) (consulté 10/12/2017)
- <sup>12</sup> <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2015-5-page-691.htm> (consulté le 26/01/2018)
- <sup>13</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier\\_presse\\_evaluation\\_medico\\_eco.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-12/dossier_presse_evaluation_medico_eco.pdf) (consulté le 20/01/2018)
- <sup>14</sup> Annemans, L., M. Aristides, et al., (2007) "Real-Life Data: A Growing Need." *ISPOR connection uniting science and practice*
- <sup>15</sup> <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante> (consulté le 12/12/2017)
- <sup>16</sup> <http://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-de-la-politique-du-medicament-en-france.pdf>
- <sup>17</sup> <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession> (consulté le 06/02/2018)
- <sup>18</sup> <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en> (consulté le 7/02/2018)

---

<sup>19</sup> Rapport du groupe CS, (2017) : « Promouvoir une démarche active visant à faciliter l'accès aux données de santé à des fins de santé publique, de recherche et de développement industriel »

<sup>20</sup> HAS, (2011). « Les études post-inscription sur les technologies de santé (médicaments, dispositifs médicaux et actes). Paris, Haute Autorité de santé »: 1-42

<sup>21</sup> Gliklich R and Na D (2007) "Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide". Agency for Healthcare Research and Quality: 1-235.

<sup>22</sup> Salines G et C.D Launay « les cohortes : intérêt, rôles et position de l'InVS », Institut de Veille Sanitaire

<sup>23</sup> Galès, C. L., Hasnaoui A. E, et al., (2003). "Evaluation des médicaments après la commercialisation : efficacité réelle, population exposée et impact sur la santé publique." Thérapie 58: 210-219.

<sup>24</sup> Berger ML et al. (2017) "Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in healthcare decision making", Value in health.1002/pds.4297

<sup>25</sup>EMA-EUnetHTA three-year work plan 2017–2020 ( <http://www.eunetha.eu/news/ema-and-eunetha-finalise-joint-work-plan-2017-2020>)

<sup>26</sup> OCDE (2017) "Recommendation of the OECD Council on Health Data Governance"

<sup>27</sup> Accord-cadre entre le LEEM et le CEPS (2012)

<sup>28</sup> Accord-cadre entre le LEEM et le CEPS (2015)

<sup>29</sup> Placé and Lemaire (2016). "<http://www.gouvernement.fr/action/l-ouverture-des-donnees-publiques>."

<sup>30</sup> [https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/AFSX1418355L/jo/article\\_193](https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2016/1/26/AFSX1418355L/jo/article_193)

<sup>31</sup> <http://www.indiante.fr/> (consulté le 4/01/2018)

<sup>32</sup> Bonanno P.V. (2017) "Adaptive pathways: possible next steps for payers in preparation for their potential implementation" Frontiers in Pharmacology

<sup>33</sup> Kremers et al. H. (2009)"Methods to analyze real-world databases and registries " Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases: 193-197

<sup>34</sup> ABPI (2011) "Guidance: demonstrating value with real world data: a practical guide"

<sup>35</sup> Lusignan, Crawford et al. (2015), "Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness." Journal of Innovation in Health informatics 22 : 368-373.

<sup>36</sup> Launois, " Le médicament, quel suivi en Vie Réelle ?", 8<sup>ème</sup> forum Patient PFIZER, novembre 2015

<sup>37</sup> Maisonneuve et al. (2015), « Données de vie réelle et recherche clinique : le complément des données des essais randomisés », Presse Med.

<sup>38</sup> Atelier de Giens, Table ronde N° 6 - Ateliers de Giens XX, « Modélisation et essais cliniques en pédiatrie »

---

<sup>39</sup> Tamar Lasky, (2017) "In the Real-World, Kids Use Medications and Devices", Drugs - Real World Outcomes 4:75–78

<sup>40</sup><http://lesdonnees.e-cancer.fr/index.php/Themes/Les-registres-de-cancers/Presentation-et-resume-des-activites-des-registres-specialises/Registre-National-des-Tumeurs-Solides-de-l-Enfant-RNTSE> (consulté le 08/02/2018)

<sup>41</sup> Palanca-Maresca et al., (2014) "SENTIA: a systematic online monitoring registry for children and adolescent treated with antipsychotics", Springer plus, 3:187

<sup>42</sup> Guidance : demonstrating value with real world data : a practical guide – ABPI 2011

<sup>43</sup> La lettre d'orientation des Ministres adressée au CEPS (2016)

<sup>44</sup> Garrison LP et al., (2013) "Performance-Based Risk-Sharing Agreements- Good practices for design, implementation and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk sharing arrangement Task Force", Value in Health, vol. 16 issue 5, p. 703-719

<sup>45</sup> Rapport de la cour des comptes (2017)

<sup>46</sup> Jarosławski S. et al, (2011), "Market access agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts" BMC Health Services Research 11:259

<sup>47</sup> Ferrario et al. (2013), "Managed entry agreements for pharmaceuticals: The European experience", LSE research online

<sup>48</sup> <http://www.arcat-sante.org/infos-cles/hepatites/les-donnees-de-la-vraie-vie-des-cohortes/> (consulté le 06/02/2017)

<sup>49</sup> Avis de la Commission de la Transparence (janvier 2014) de la spécialité Imnovid

<sup>50</sup> Base de données Améli (Assurance Maladie)

<sup>51</sup> [http://www.afcros.com/images/ColloquePEP/PEP2015/PEP2015\\_23\\_HAS\\_ADAndon.pdf](http://www.afcros.com/images/ColloquePEP/PEP2015/PEP2015_23_HAS_ADAndon.pdf)

<sup>52</sup> Rapport d'activité du CEPS (2015)

<sup>53</sup> Polton D et al (2017) « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé : l'exemple du médicament »

<sup>54</sup> <https://www.vidal.fr/substances/12116/risperidone/> (consulté le 8/02/2018)

<sup>55</sup> Kim Pawels et al., (2017) "Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future", frontiers in pharmacology

<sup>56</sup> Montilla S. et al, (2015) "Monitoring registries at Italian medicines agency: fostering access, guaranteeing sustainability" International Journal Technology Assessment Health Care ;31(4):210-3

<sup>57</sup> <https://www.twobirds.com/en/news/articles/2015/global/life-sciences-newsletter-june/spain-the-new-managed-entry-agreements-meas> (consulté le 06/02/2018)

---

<sup>58</sup> Garattini et al., (2011) "Risk sharing agreements: What lessons from Italy?" International Journal of Technology Assessment in Health Care (2):169-72.

<sup>59</sup> Prada M. et al., (2016) "Managed Entry Agreements for orphan drugs in Italy active on April 2016"

<sup>60</sup> Russo et al. (2010) "Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers"; Annals of Oncology

<sup>61</sup> Espin J. et al. (2011) "Experiences and Impact of European Risk-Sharing Schemes Focusing on Oncology Medicines", EmiNet

<sup>62</sup> <https://www.abpi.org.uk/what-we-do/pricing-regulation/pharmaceutical-price-regulation-scheme-pprs/> (consulté le 16/02/2018)

<sup>63</sup> <https://www.ispor.org/awards/15euro/NI3-presentation.pdf> (consulté le 17/02/2018)

<sup>64</sup> <https://www.nice.org.uk/About/What-we-do/Patient-access-schemes-liaison-unit/List-of-technologies-with-approved-Patient-Access-Schemes> (consulté le 16/02/2018)

<sup>65</sup> Coulton et al. (2010), "Risk-sharing Schemes Worldwide: A Landscape Analysis of Health Outcomes based Reimbursement Agreements", Poster ([https://www.ispor.org/research\\_pdfs/35/pdffiles/PHP15.pdf](https://www.ispor.org/research_pdfs/35/pdffiles/PHP15.pdf))

<sup>66</sup> <https://www.drugs.com/news/nice-final-guidance-recommends-lucentis-cost-effective-wet-amd-13375.html> (consulté le 17/02/2018)

<sup>67</sup> <http://www.sfes.info/Medicaments-acces-au-marche,177.html> (consulté le 06/02/2018)

<sup>68</sup> Darba J. , (2018) "The Spanish Ministry of Health initiates a new financing model for high-cost medicines in the areas of rare diseases and oncology" Article LinkedIn: (lien : <https://www.linkedin.com/pulse/spanish-ministry-health-initiates-new-financing-model-josep-darb%C3%A0/>)

<sup>69</sup> Molimard M., Bamberger M. et al. (2009) Études post-AMM : apport dans la réinscription des produits." Thérapie 64: 203-207.

<sup>70</sup> Guigue L., et Richard C (2014) "Le Big data en Santé préfigure-t-il la « médecine 3.0 » ?" Hegel 4: 273-278.

<sup>71</sup> L. Bastien (2016). "<http://www.lebigdata.fr/big-data-transforme-soins-de-sante> Le Big Data transforme les soins de santé."