



**HAL**  
open science

# Quel impact une filiale comme la France peut avoir dans la prise de décision globale sur la stratégie d'accès au marché? Analyse des déterminants de l'ASMR pour les médicaments en immunologie

Marie-Emilie Clémence Germaine Abalan

## ► To cite this version:

Marie-Emilie Clémence Germaine Abalan. Quel impact une filiale comme la France peut avoir dans la prise de décision globale sur la stratégie d'accès au marché? Analyse des déterminants de l'ASMR pour les médicaments en immunologie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02959171

**HAL Id: dumas-02959171**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02959171>**

Submitted on 6 Oct 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2020

Thèse n°101

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ABALAN Marie-Emilie Clémence Germaine

Née le 02 octobre 1993 à Agen

Le 21 septembre 2020

**Quel impact une filiale comme la France peut avoir dans la prise de  
décision globale sur la stratégie d'accès au marché ?**

**Analyse des déterminants de l'ASMR pour les médicaments en  
immunologie**

Sous la direction de : Pierre TCHORELOFF

Membres du jury :

M. TCHORELOFF Pierre

Président

Mme DEFRANCE Marina

Membre du Jury

M. MALACAN Jean

Membre du Jury

# REMERCIEMENTS

**A mon président de thèse, Professeur Pierre Tchoreloff, Responsable adjoint du Département Matériaux Procédés Interactions**

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour votre soutien tout au long de cette thèse et pour le temps que vous m'avez accordé, ainsi que pour tout ce que vous m'avez apporté tout au long de mes études de pharmacie et votre support quant au choix de mon orientation professionnelle.

**A Marina Defrance, Responsable Affaires Économiques chez Abbvie**

Merci Marina de m'avoir tant aidée que ce soit chez Abbvie ou durant ma thèse. Tu m'as toujours donné de précieux conseils et soutenue. Merci encore d'avoir acceptée d'être membre du jury de ma thèse et de m'avoir épaulée durant tout le processus de rédaction. Merci pour ta disponibilité et tes encouragements.

**A Jean Malacan, Senior Project Leader HEOR chez Bayer Pharmaceutical**

Merci Jean de m'avoir toujours aidée, soutenue et conseillée dans tous mes choix professionnels et de m'avoir éclairée tout au long de mes études pharmaceutiques. Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

**A mes parents,**

Merci de m'avoir soutenue aussi bien financièrement que moralement tout au long de ces études, ainsi que le bonheur que vous m'apportez et tout ce que vous faites pour moi au quotidien. Merci pour tout.

**A William,**

Merci d'avoir toujours été là depuis que je suis toute petite, et de m'avoir tant aidée durant toutes mes études.

**A mon grand-père,**

Merci pour tous les merveilleux moments que nous avons passé en famille. Merci pour tout ce que tu m'apportes depuis 26 ans, pour ta gentillesse et ta générosité qui fait de toi un grand-père exceptionnel.

**A Baptiste,**

Merci d'être à mes côtés et de me supporter dans les bons comme dans les plus durs moments. Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix durant ces trois dernières années et merci encore pour tous ces merveilleux moments que nous passons chaque jour ensemble. Je sais que ça n'a pas été une période facile avec beaucoup de stress mais merci d'être là avec Oumi.

**A Blaise,**

Mon mentor, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir toujours soutenue dans mes choix. Merci pour tous tes conseils bienveillants durant toutes ces années et de m'avoir fait confiance dès ma quatrième année de pharmacie au BEPIB ! Je pense que ça restera l'entretien le plus stressant de ma vie !

**A Brigitte et Rachel,**

Merci de m'avoir permis de réaliser mon stage chez GSK à Wavre, deux mois que je n'oublierai jamais. Merci de m'avoir accueillie, aidée et soutenue, merci pour votre gentillesse. Même si nous ne sommes pas dans le même pays, je ne vous oublie pas.

**A mes amis de Bordeaux, Alba, Yolande, Capucine, Joséphine, Laurie, Céline, Hugo, Maylis,**

Je suis si heureuse de vous compter parmi mes amis. Même si nous n'avons plus beaucoup d'occasions pour se voir, vous restez toujours présents pour moi et je ne compte plus tous les souvenirs que j'ai partagés avec vous que ce soit lors de soirées ou bien ailleurs.

**A mes amies de fac, Sandy, Anne et Chloé,**

Merci d'avoir été là durant ces années pharma qui n'auraient clairement pas été les mêmes sans vous !  
Merci pour tous les moments inoubliables que nous avons passés ensemble et d'avoir toujours été là pour moi.

**A mes amis de l'ESSEC, Mehdi, Mélissa, Sammy, Thibault, Marine, Benjamin, Victoria, Marie, Anthony, Anaïs, Kamar, Pierre-Olivier, Alexandra, Guillaume,**

Je suis si heureuse de vous avoir rencontrés que ce soit à Singapour, Rabat ou bien tout simplement à Cergy. Merci d'avoir fait de l'ESSEC une expérience inoubliable.

**A Marie,**

La meilleure co-alternante du monde. Merci d'avoir été là, à mes côtés chez AbbVie, d'avoir rendu mes moments en entreprise inoubliables, et d'avoir su me redonner le sourire quand ça n'allait pas.

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>8</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>9</b>
<b>Abréviations</b> .....	<b>10</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>1 L'accès au marché des médicaments : les spécificités du marché en France</b> .....	<b>16</b>
1.1 Les acteurs de l'accès au marché, les autorités compétentes .....	17
1.1.1 La Haute Autorité de Santé (HAS) .....	17
1.1.2 La Commission de la Transparence (CT) .....	18
1.1.3 Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) .....	21
1.1.4 Le LEEM.....	21
1.2 L'évaluation clinique : l'admission au remboursement.....	22
1.2.1 Doctrine de la Commission de la Transparence.....	22
1.2.1.1 Le cadre réglementaire .....	23
1.2.1.2 Les critères d'évaluation .....	24
1.2.2 L'apport des études médico-économiques dans l'évaluation (network meta analysis) .....	28
1.2.3 Les chiffres clés : rapport d'activité de la HAS .....	31
1.2.4 Réforme des modalités d'évaluation des médicaments .....	33
1.2.4.1 L'Index thérapeutique relatif (ITR) .....	34
1.2.4.2 Le rapport Polton et sa mission.....	35
1.2.4.3 Perspectives d'évolution du système d'évaluation des médicaments.....	37
1.2.4.4 Les autres propositions d'évolution .....	39
1.3 L'évaluation médico-économique .....	40
1.3.1 Conditions d'éligibilité .....	41
1.3.2 Impact sur la fixation du prix .....	42
1.4 La fixation du prix .....	43
1.4.1 Les règles de fixation du prix : Accord cadre LEEM/CEPS .....	43
1.4.1.1 La garantie de prix européen .....	45
1.4.1.2 Les comparateurs économiquement pertinents .....	46
1.4.1.3 Impact du niveau d'ASMR sur la fixation du prix .....	46
1.4.1.4 Les remises produits.....	47
1.4.2 Lettre d'orientation ministérielle du 4 février 2019 .....	50

1.4.3	Les chiffres clés : rapport d'activité du CEPS.....	51
1.4.3.1	Les dépenses .....	52
1.4.3.2	La régulation.....	53
1.4.3.3	Les délais .....	53
1.4.3.4	Les contentieux .....	54
1.4.3.5	Activité en 2018.....	55
1.4.3.6	Économies réalisées .....	56
1.5	Les délais d'accès au marché de l'AMM au JO : la France, un pays en deça des attentes .....	57
1.5.1	Fast track.....	58
1.5.2	La France, un pays en deca des attentes .....	59
<b>2</b>	<b>Déterminants de l'ASMR en Immunologie .....</b>	<b>64</b>
2.1	Objectif.....	64
2.2	Méthodologie.....	64
2.3	Résultats.....	71
2.3.1	L'environnement des avis de transparence .....	71
2.3.1.1	Caractéristiques des médicaments en immunologie évalués entre 2012 et 2018 par la Commission de la Transparence .....	71
2.3.1.2	Besoin médical et niveau de SMR .....	74
2.3.1.3	Accès précoce en Immunologie.....	74
2.3.1.4	Lignes de traitement des produits en immunologie et population cible .....	75
2.3.1.5	Répartition des niveaux de SMR et d'ASMR sur la période 2012-2018 .....	75
2.3.1.6	Nombre d'études déposées en immunologie .....	76
2.3.1.7	Les comparateurs en immunologie.....	77
2.3.1.8	Les critères de jugement principaux en immunologie .....	78
2.3.2	Les déterminants principaux d'une ASMR .....	79
2.3.2.1	Les types d'essais déposés en immunologie .....	79
2.3.2.2	Les comparateurs utilisés dans les essais cliniques en immunologie.....	80
2.3.2.3	Le choix du critère principal dans les études cliniques déposées .....	81
2.3.2.4	La tolérance : élément clé du dossier.....	81
2.3.2.5	La qualité de vie : un nouveau critère à prendre en considération.....	82
2.3.2.6	Les attentes des laboratoires versus la réalité .....	82
2.4	Cas particuliers .....	83
2.4.1	HUMIRA® dans la maladie de Verneuil .....	83
2.4.1.1	La maladie de Verneuil .....	83
2.4.1.2	Humira® dans cette indication .....	85
2.4.2	DUPIXENT® dans la dermatite atopique .....	87
2.4.2.1	La dermatite atopique.....	87
2.4.2.2	Dupixent® dans cette indication .....	88

<b>3</b>	<b>Comment une filiale pourrait agir pour influencer la stratégie d'accès au marché au niveau global ?</b>	<b>90</b>
3.1	Les rencontres précoces avec l'EUnetHTA	90
3.1.1	L'EUnetHTA	90
3.1.2	Le projet EUnetHTA	91
3.1.3	Les rencontres précoces	92
3.2	Les early touchpoints	94
3.2.1	Questions clés adressées aux filiales	94
3.2.2	Plan stratégique de lancement du produit	95
3.2.3	Construction du plan stratégique	96
3.2.4	Construction et réflexion sur le design de la phase III dans l'indication concernée	102
3.2.5	Résumé des discussions avec les experts externes	104
3.2.6	Synthèse des études cliniques en cours des concurrents	104
3.3	Horizon Scanning	105
3.3.1	Présentation du projet	105
3.3.2	Construction de la base	106
3.3.3	Résultats	108
3.4	Market Access Academy	110
3.4.1	Programme de la Market Access Academy	110
3.4.1.1	L'environnement de l'accès au marché en France	110
3.4.1.2	L'élaboration de la politique de santé	111
3.4.1.3	Valeurs et preuves dans l'accès au marché	113
3.4.1.4	Communication de valeur	114
3.4.1.5	Négociation de prix	115
3.4.2	Impact de la Market Access Academy et retours du global	117
	<b>Conclusion</b>	<b>119</b>
	<b>Bibliographie</b>	<b>122</b>



# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Taux de remboursement en fonction des caractéristiques du produit de santé(19) .....	25
Tableau 2 : Les différents niveaux de l'ASMR.....	27
Tableau 3 : Conclusion de l'avis.....	28
Tableau 4 : Tableau récapitulant le rapport entre niveau d'ASMR et le prix potentiel auquel le produit est éligible au regard du comparateur économiquement pertinent.....	46
Tableau 5 : Remises en fonction du niveau d'ASMR .....	47
Tableau 6 : Tableau présentant les différences entre les ASMR demandées et les ASMR accordées pour quelques produits en immunologie .....	83
Tableau 7 : Profil du produit cible .....	99
Tableau 8 : Audit compétitif .....	100
Tableau 9 : Tableau présentant l'évaluation des écarts .....	101
Tableau 10 : La valeur des médicaments est faite de différents éléments .....	113

# LISTE DES FIGURES

Figure 1: Exemple d'une représentation de méta-analyse.....	30
Figure 2 : Critères d'admission selon le rapport Polton .....	39
Figure 3 : Graphique représentant le montant des remises par type de clause médicament en M€..	49
Figure 4 : Délais d'accès au marché en fonction du niveau d'ASMR .....	58
Figure 5 : Frise chronologique présentant le délai d'accès au marché en process Fast-Track .....	59
Figure 6 : Taux de disponibilités des médicaments aux patients dans les différents pays d'Europe ...	60
Figure 7 : Délai moyen d'accès au marché en Europe.....	61
Figure 8 : Délai médian d'accès au marché en Europe.....	62
Figure 9 : Répartition du nombre d'indications évaluées durant la période 2012-2018.....	72
Figure 10 : Nombre d'indications / Avis par aire thérapeutique .....	72
Figure 11 : Nombre d'indications / Avis par laboratoire .....	73
Figure 12 : Couverture du besoin thérapeutique et niveau de SMR.....	74
Figure 13 : Répartition des niveaux de SMR 2012-2018.....	76
Figure 14 : Répartition des niveaux d'ASMR 2012 - 2018 .....	76
Figure 15 : Nombre moyen d'études déposées.....	77
Figure 16 : Nombre moyen de comparateurs considérés .....	78
Figure 17 : Niveau d'ASMR selon le comparateur .....	80
Figure 18 : Schéma général de la procédure de rencontre précoce .....	93

# ABRÉVIATIONS

ACR : American College of Rheumatology

AIB : Analyse d'Impact Budgétaire

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical rendu

ATR : Amélioration thérapeutique relative

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CA : Chiffre d'affaire

CAHT : Coût d'achat hors taxes

CDAI : Crohn Disease Activity Index

CEESP : Commission Evaluation Economique de Santé Publique

CEM : Comité économique du médicament

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CGES : Conseillère générale des établissements de santé

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNEDiMETS : Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé

CSIS : Conseil stratégique des industries de santé

CSP : Code de la santé publique

CSS : Code de la sécurité sociale

CT : Commission de la Transparence

CTJ : Coût de Traitement Journalier

DCI : Dénomination Commune Internationale

DEMESP : Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

DGS : Direction Générale de la Santé

DLQI : Dermatology Life Quality Index

DSS : Direction de la Sécurité Sociale

EFPIA : European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EMA : European medicines agency

ETS : Evaluation des technologies de la santé

EUnetHTA : European Network for Health Technology Assessment

FDA : Food Drug Administration

GHS : Groupe homogène de séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HCV : Hépatite C Virus

HTA : Health Technology Assessment

IGA : Investor's global assessment

ISP : intérêt de santé publique

ITR : index thérapeutique relatif

JAK : Janus kinases

JO : Journal Officiel

LEEM : Les entreprises du médicament

LFSS : loi de financement de la sécurité sociale

LOM : Lettre d'Orientation Ministérielle

NIE : Note d'Intérêt Economique

NIT : Note d'intérêt thérapeutique

NMA : Network Meta Analysis

ONDAM : objectif national de dépenses d'assurance maladie

OS : Overall Survival

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

PFHT : Prix fabricant hors taxes

PI : Procédure d'instruction

PIC : Procédure d'Instruction Complète

PIS : Procédure d'instruction simplifiée

PLFSS : Projet de loi de financement de la sécurité sociale

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RDCR : Ratio différentiel coût-résultat

RR : Risque Relatif

RTU : Recommandations Temporaires d'utilisation

SEM : Service Évaluation des Médicaments

SMR : Service Médical Rendu

SS : Sécurité sociale

SWOT : Forces Faiblesses Opportunités Menaces

TPP : Target Product Profile

UE : Union Européenne

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VTA : Valeur thérapeutique ajoutée

VTR : Valeur thérapeutique relative

# INTRODUCTION

L'accès au marché est un domaine vaste et complexe mais également clé dans le cycle de vie du médicament ainsi que dans le plan stratégique d'un laboratoire pharmaceutique.

Cependant, dans le cas d'un laboratoire étranger qui souhaiterait réussir un lancement en France, la compréhension de l'accès au marché sur le plan français ainsi que les enjeux majeurs de ces dernières années est essentielle. En effet sans ça, une bonne stratégie d'accès au marché est impossible car chaque pays possède des caractéristiques qui lui sont propres et une bonne connaissance des spécificités de chacun est indispensable pour réussir le meilleur lancement.

Au cours des dernières années, de nombreuses innovations thérapeutiques ont été approuvées et commercialisées en France, dans un contexte financier tendu. Des dispositions légales ont permis aux fabricants (LEEM – les entreprises du médicament) et au Comité économique des produits de santé de conclure divers accords confidentiels d'accès au marché pour contenir les dépenses liées aux produits de santé.

Ainsi, l'accès au marché d'un médicament fait partie d'un processus complexe qu'est le cycle du médicament, qui est soumis à diverses exigences tant réglementaires que techniques en France. Ce cycle du médicament est d'abord initié par une phase de recherche et développement. Elle contient elle-même trois étapes qui sont clés : la recherche exploratoire, la recherche pré-clinique ainsi que la recherche clinique. Cette phase de recherche et développement est suivie d'une phase administrative. En effet, fin d'accéder au marché français, un médicament doit obligatoirement obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché auprès des autorités compétentes. Il existe différentes voies pour l'obtention d'une AMM : la procédure nationale, la procédure décentralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen, et enfin la procédure centralisée à l'échelon européen. Une fois que l'autorisation est obtenue et si le laboratoire désire obtenir le remboursement de son médicament, il doit alors déposer auprès de la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé un dossier de demande d'inscription sur la ou les listes des médicaments remboursables par la solidarité nationale. S'ensuit une phase de commercialisation et pharmacovigilance. Une périodique réévaluation de l'AMM du médicament est réalisée par l'ASNM afin de garantir la sécurité des patients et le bénéfice thérapeutique du médicament en conditions réelles d'utilisation.

Lorsque l'on parle de produits en immunologie, dans le cadre de cette thèse, on considère que ce sont des médicaments utilisés dans le cadre de maladies auto-immunes.

Une maladie auto-immune(1) est une affection résultant d'une réponse immunitaire anormale à une partie normale du corps. Il existe au moins 80 types de maladies auto-immunes. Presque toutes les parties du corps peuvent être concernées. Les symptômes les plus courants sont une faible fièvre et une sensation de fatigue. Mais, ils peuvent être dans certains cas plus graves et ce sont des symptômes qui vont et viennent souvent. La cause est généralement inconnue. Certaines maladies auto-immunes(2) comme le lupus sont familiales, et certains cas peuvent être déclenchés par des infections ou d'autres facteurs environnementaux. Parmi les maladies courantes générales considérées comme auto-immunes, citons la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique. Le traitement dépend du type et de la gravité de l'affection.

Souvent, les malades sont victimes d'échappement thérapeutique, c'est pourquoi il est essentiel d'avoir un arsenal thérapeutique important à la disposition des patients. Ces dernières années, une multiplication des traitements a entraîné une compétition très forte sur l'accès au marché. Ainsi, il est devenu essentiel pour un laboratoire souhaitant se lancer sur le marché des médicaments en immunologie d'anticiper les futurs produits qui iront sur le marché et de réaliser une veille régulière ainsi que d'analyser ce qui permet à un laboratoire d'obtenir le meilleur niveau d'ASMR, ce qui conditionnera le prix pour son produit.

Ainsi, au sein d'un laboratoire et en particulier d'une filiale, la veille ainsi que l'analyse de toutes les données disponibles sur les produits concurrents est indispensable pour permettre au laboratoire de mieux comprendre la stratégie d'accès au marché des autres produits et d'anticiper leur valeur au moment de leur remboursement et de leur inscription au Journal Officiel.

C'est pourquoi j'ai mis en place un outil permettant d'analyser les déterminants de l'ASMR pour mieux comprendre le raisonnement des Autorités de Santé lors du dépôt d'un dossier pour un médicament en vue de son inscription sur la liste des spécialités remboursables mais également pour sa négociation

de prix. Cela permet d'anticiper les études à fournir avec les meilleures caractéristiques (comparateur de l'étude, critère de jugement principale, qualité de vie...) pour éviter un déremboursement du produit.

Le deuxième point de la thèse qui sera abordé sera comment une filiale peut influencer la maison mère qui prend les décisions stratégiques principales et où le design des études de phase III est décidé. En effet, il est important que la maison mère comprenne les enjeux du marché français pour pouvoir mettre en place des études permettant d'avoir accès au remboursement en France.

Nous chercherons à comprendre comment à travers l'outil permettant d'analyser les déterminants de l'ASMR et grâce aux différents projets mis en place par une filiale comme la France, le global peut être influencé et répondre aux attentes du pays.



# 1 L'accès au marché des médicaments : les spécificités du marché en France

En France, la régulation du médicament, et tout particulièrement son accès au marché est piloté essentiellement par la Haute Autorité de Santé (HAS) et en particulier la Commission de la Transparence (CT).

L'accès au marché des médicament est double. Elle est d'une part européenne et d'autre part nationale.

La première étape est ainsi au niveau européenne avec l'European Medicines Agency (EMA) qui va octroyer une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) car tout médicament, pour qu'il soit commercialisé, doit faire l'objet d'une AMM(1).

Dans un deuxième temps, l'accès au marché se fait au niveau national avec la Commission de la Transparence (CT) qui va après avoir étudié et apprécié les preuves d'efficacité, sécurité et qualité du médicament, grâce à un dossier clinique appelé « Note d'Intérêt Thérapeutique » (NIT) qui leur a été soumis par le laboratoire exploitant, énonce un avis clinique dans lequel elle évalue le Service Médical Rendu dit « SMR » et l'Amélioration du Service Médical Rendu dit « ASMR ». Ces deux critères, que sont les SMR et l'ASMR sont fondamentaux, ils permettent de déterminer respectivement le niveau de remboursement et le prix du médicament évalué.

Le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale (SS) va ensuite prendre la décision d'inscrire le médicament sur la liste des collectivités et assurés sociaux.

L'union nationale de la caisse d'assurance maladie (UNCAM) décidera du taux de remboursement

Le Comité économique des produits de santé (CEPS) décidera du prix, en discussion directe avec le laboratoire.

La dernière étape est la publication sur le journal officiel (JO) de l'inscription de la spécialité remboursable sur la liste des assurés sociaux, le taux de remboursement ainsi que le prix.

Pour rappel, l'inscription sur les listes se fait par indication et le taux de remboursement et prix par médicament.

## 1.1 Les acteurs de l'accès au marché, les autorités compétentes

### 1.1.1 La Haute Autorité de Santé (HAS)

La **HAS** est une « *autorité publique indépendant à caractère scientifique et vise à développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social au bénéfice des personnes* »(2). Elle a trois missions principales qui sont :

- L'évaluation des médicaments, dispositifs médicaux et actes en vue de leur remboursement,
- Les recommandations des bonnes pratiques et celles de santé publique,
- La mesure et l'amélioration de la qualité des hôpitaux, cliniques, médecine de ville et autres établissements médico-sociaux.

Cette autorité a été créée suite à la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie et a un budget de 62,9 M€ (chiffres de 2018). Elle n'a aucun lien direct avec les autres acteurs de l'accès au marché à savoir : le ministère de la santé, les sociétés savantes et l'ANSM.

La HAS s'organise autour d'un Collège de 7 membres nommés par décret du Président de la République qui vont assurer la présidence de six commissions spécialisées, dont la CT.

Les commissions vont avoir divers rôles :

- La CT et la CNEDiMITS vont permettre l'évaluation médicale pure ;
- La CEESP va s'occuper de l'évaluation économique. En effet, un modèle coût efficacité doit être déposé en cas d'ASMR I à III revendiquée et si le chiffre d'affaire prévu en deuxième année de commercialisation, toutes indications confondues, est supérieur ou égal à 20 millions d'euros ;
- La Commission des stratégies de pris en charge et la Commission des pratiques et des parcours vont participer à l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques cliniques, d'actions de santé publique, des recommandations sur les études médico-économiques et sur les stratégies de prise en charge à destination des professionnels de santé et des patients ;
- La Commission de certification des établissements de santé va participer à l'évaluation de la qualité des soins et de la sécurité des patients dans les établissements de santé et en médecine de ville au travers de trois types d'activité (certification des établissements de santé, pilotage d'indicateurs de qualité et de sécurité de soins et l'accréditation des praticiens et équipes médicales).

En quelques chiffres, en 2018, il y a eu la publication de 790 avis sur les médicaments et 19 avis d'efficacité sur des médicaments ou des dispositifs médicaux(3).

### 1.1.2 La Commission de la Transparence (CT)

La **Commission de la Transparence** est une « *instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie(4).* » Elle a pour rôle d'évaluer « *les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L162-17 du code de la sécurité sociale (CSS) et L5123-2 du code de la santé publique (CSP)).* »(4)

Elle est composée de 20 membres titulaires en plus de son président et 7 membres suppléants. Ils sont nommés pour 3 ans, renouvelable deux fois, par décision du Collège de la HAS. La CT va se réunir toutes les deux semaines (mercredi) pour évaluer, rendre des avis sur les dossiers déposés par les industriels.

La CT va ainsi émettre un avis qui sera par la suite publié, concernant la prise en charge des médicaments au regard de leur Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) que les médicaments peuvent apporter par rapport aux autres traitements déjà existants sur le marché. De plus, la CT va publier une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Lors d'un dépôt de dossier par un laboratoire, ce dossier sera étudié par les membres de la CT, avec un soutien du Service d'Évaluation des Médicaments (SEM) avec plus ou moins des rapporteurs externes (les rapporteurs externes sont des experts cliniciens qui aident à la compréhension de la pathologie). Le SEM est rattaché à la Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique (DEMESP) qui va assurer la préparation et l'organisation des travaux de la Commission. Elle est chargée, sous la responsabilité d'un directeur, de l'évaluation médicale et économique des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes et technologies de santé, de la production de recommandations et de rapports en santé publique et médico-économique(5).

Concernant le déroulement des séances (chaque mercredi), il existe deux types de procédures correspondant à certains types de dossier :

- La procédure d'instruction complète (PIC) : les dossiers éligibles sont toutes les autres situations que celles visées par la procédure d'instruction simplifiée.
- La procédure d'instruction simplifiée (PIS) : les dossiers éligibles sont les situations suivantes :

- L'entreprise pharmaceutique ne demande pas de modification des conclusions de l'avis précédent,
- Les nouvelles données cliniques fournies par l'entreprise pharmaceutique ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent,
- Aucune nouvelle donnée scientifique n'est susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent,
- L'entreprise pharmaceutique demande la radiation de sa spécialité et il persiste des alternatives disponibles,
- La demande concerne uniquement des modifications administratives (transferts, changements de nom...),
- La demande est relative à des conditionnements complémentaires ou à des molécules déjà connues et évaluées (génériques, biosimilaires, hybrides...).

La première étape lors d'une **procédure d'instruction complète (PIC)** est la présentation du dossier aux membres de la commission(6). Le chef de projet va préparer une synthèse du dossier et des données, c'est le document préparatoire. Il va être adressé aux membres de la commission avant la séance. Les principaux éléments vont être rappelés par le chef de projet lors de l'examen. À la suite de cette présentation, les membres de la commission débâteront du dossier. Il y aura ensuite un vote sur la qualification du niveau SMR et du niveau d'ASMR. Le projet d'avis est ensuite rédigé par le chef de projet, pour son adoption à la séance suivante. Il est par la suite envoyé à l'entreprise pharmaceutique qui a un délai de 10 jours pour formuler des observations ou demander à être entendue par la commission. *« Les observations écrites et les auditions donnent lieu à un débat en commission. Les arguments présentés sont susceptibles d'entraîner une modification de l'avis. »* S'il y a une demande d'audition, elle a lieu dans un délai de 45 jours au maximum après cette demande. L'entreprise a alors 15 minutes pour exposer ses observations. Enfin, s'il n'y a pas d'observation écrite ou de demande d'audition dans les 10 jours, l'avis adopté va devenir définitif. Dans le cas où il y a une audition, la commission à cette issue, va délibérer et voter l'avis éventuellement modifié qui deviendra définitif. Toutefois, s'il y a d'importantes modifications rédactionnelles, l'avis peut être adopté à la séance suivante. Cet avis définitif va être transmis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, au CEPS, à l'UNCAM et au laboratoire pharmaceutique et sera publié sur le site internet de la HAS.

La **procédure d'instruction simplifiée (PIS)** concerne les dossiers allégés soumis par les industriels. Il est possible de déposer un dossier allégé dans les cas suivants(7) :

- Inscription d'un générique
- Inscription d'un hybride

- Inscription sécurité sociale et/ou collectivités d'un complément de gamme
- Modification des conditions d'inscription sécurité sociale et/ou collectivités
- Radiation sécurité sociale et/ou collectivités
- Modifications administratives (comme les changements de nom, ou de code CIP)
- Extensions d'indications non demandées

La PIS concerne également les demandes où aucune amélioration du service médical rendu n'est revendiquée et où il ne se pose pas de question sur la tolérance ou bien l'efficacité.

Les projets d'avis concernant ces dossiers sont rédigés de même par le chef de projet et sont envoyés aux membres de la commission. Lors de la séance, *« les membres sont invités à faire part et à débattre de leurs observations éventuelles et voteront de manière globale sur l'ensemble des projets d'avis ; toutefois, si pour un ou plusieurs dossiers, certains membres ne souhaitent pas voter en faveur du projet d'avis ou souhaitent s'abstenir, leur vote est identifié »*(6). La phase contradictoire est également applicable aux PIS.

Depuis 2001, la CT publie sur son site internet les avis, les débats en séance ainsi que la synthèse de l'avis qu'elle rend sur les médicaments et pour certains, elle publiera également une fiche de bon usage qui précise les bonnes règles d'utilisation et le risque de mésusage du médicament. Cette fiche permet de synthétiser les messages-clés issus des évaluations des médicaments et de la stratégie thérapeutique recommandée en particulier dans les avis de la CT.

De plus, depuis octobre 2016, les patients peuvent contribuer à l'évaluation des médicaments et des dispositifs médicaux. En effet, les patients sont les premiers touchés par l'efficacité comme par les effets indésirables d'un médicament. Les associations de patients et d'usages peuvent désormais s'exprimer sur la façon dont les patients vivent leurs maladies, leurs traitements actuels et également sur les attentes suscitées par le traitement en cours d'évaluation. Ainsi, les associations peuvent contribuer à éclairer la CT et la CEESP si avis d'efficience(8).

A noter que pour que la contribution soit prise en compte, elle doit ainsi être présentée par une association de patients ou d'usages en respectant les 45 jours entre le jour de la mise en ligne et la date limite de transmission de la contribution pour une contribution sur un médicament(9).

Ce système de contribution permet ainsi aux patients d'être des acteurs à part entière de l'évaluation des médicaments qui leurs sont destinés.

### 1.1.3 Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)

Le comité économique des produits de santé (CEPS) est une instance gouvernementale et interinstitutionnelle. C'est un acteur au cœur de la régulation économique du médicament remboursable en France(10). Le CEPS est composé de deux parties : la section du médicament et la section des dispositifs médicaux.

C'est le décret n°2001-257 du 26 mars 2001 qui a institué les règles de fonctionnement du CEPS et a fixé sa composition (CSS, articles D.162-2-1 à D.162-2-6). C'est une autorité non-indépendante qui met en œuvre une politique d'État.

Sa mission principale est de négocier avec les laboratoires pharmaceutiques le prix des médicaments et ou dispositifs médicaux afin de conclure des conventions relatives à la régulation de ce prix (remises, modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles, conditions d'utilisation, engagement sur le bon usage et les volumes de vente)(11).

Les objectifs du CEPS sont précisés dans la lettre d'orientation ministérielle du 4 février 2019(12) :

- Accès aux traitements les plus innovants ;
- La maîtrise et l'efficacité des dépenses de produits de santé ;
- L'attractivité du territoire ;
- La croissance du chiffre d'affaire des médicaments en France doit s'établir au cours des trois prochaines années, au moins à 0,5% et à 3% pour les médicaments innovants ;
- Réduire les délais d'accès au marché (inférieur au délai de 180 jours).

Le CEPS est composé majoritairement de membres appartenant aux différentes directions du ministère des solidarités et de la santé. Sa composition est très variée avec une grande diversité des membres qui siègent dans cette commission (CNAM, DGE, UNCAM, ...). A noter que l'ancien président du CEPS était Maurice-Pierre PLANEL, et est désormais Philippe BOUYOUX depuis le 17 juin 2020.

### 1.1.4 Le LEEM

*Le LEEM « est l'organisation professionnelle des entreprises du médicament opérant en France. Il compte aujourd'hui plus de 260 entreprises adhérentes qui réalisent près de 98% du chiffre d'affaires total du médicament sur le territoire. Il représente les entreprises du secteur pharmaceutique exerçant une activité de recherche et développement, de fabrication, d'exploitation, de distribution,*

*d'information et de prospection ou d'importation de spécialités pharmaceutiques de médicaments à usage humain »(13).*

*Le LEEM « est au cœur des enjeux de l'industrie du médicament. Interlocuteur des décideurs politiques, le LEEM se veut force de propositions pour promouvoir l'attractivité industrielle de la France et conduire une politique de santé axée sur les besoins des patients qui tienne à la fois compte du retour des innovations thérapeutiques et de l'objectif de maîtrise des dépenses de santé ».*

Le LEEM met en avant ses positions sur divers sujets tels que les ruptures de stocks et d'approvisionnement des médicaments, l'aluminium et les vaccins ou bien le prix des médicaments.

## 1.2 L'évaluation clinique : l'admission au remboursement

### 1.2.1 Doctrine de la Commission de la Transparence

*« Basée sur des critères médico-scientifiques, elle doit s'adapter à l'augmentation des demandes d'évaluation en situation d'incertitude importante, à la prise en compte de l'innovation, à l'évolution de la méthodologie des essais cliniques et à la prise en compte du mode de prise en charge des patients et des parcours de soins »(14).*

Cette doctrine existe depuis 2011 et fait suite à la volonté de clarification de l'évaluation et de ses critères qui sont en permanente évolution mais également à la volonté d'apporter plus de lisibilité et de transparence dans l'évaluation. La dernière version de la doctrine date du 15 Octobre 2018. C'est celle dont nous traiterons.

La doctrine a pour objectif d'explicitier les principes et modalités selon lesquels l'évaluation des médicaments est mise en œuvre, dans le but de leur prise en charge par l'Assurance Maladie. Elle compile ainsi tous les éléments qui permettent à la Commission de se prononcer concernant le niveau de prise en charge (SMR), la valeur ajoutée du médicament par rapport à l'existant (ASMR) et sur la population cible. Cette doctrine s'applique à tous les médicaments souhaitant être inscrits sur les listes des médicaments remboursables à savoir : la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

Cette doctrine a la volonté de préciser et d'objectiver les critères qui guident l'évaluation et de faciliter ainsi l'accès des patients à l'innovation en permettant aux industriels de répondre au mieux aux attentes de la CT.

### 1.2.1.1 Le cadre réglementaire

D'après la réglementation française, les médicaments doivent être évalués dans le cadre de leur AMM et remboursés si et seulement si l'avis de la CT est positif, il y a alors l'étape de fixation de prix par le CEPS après négociation avec le laboratoire et l'UNCAM va fixer le taux de remboursement du médicament. Ainsi, le critère économique n'est pas intégré dans l'évaluation de la CT.

*« Le prix est fixé par le CEPS, en général par négociation avec l'entreprise exploitant le médicament (à défaut, par décision du comité), sur la base notamment de l'ASMR, du prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente envisagés, de la population cible et des prix pratiqués à l'étranger. »(15)*

*« L'UNCAM définit, quant à elle, le taux de remboursement sur la base du service médical rendu et de la gravité de l'affection concernée ».*

Le CSS (Code de la sécurité sociale) régit les missions de la Commission de la Transparence et sa composition. Il va également préciser les critères du SMR(16) (efficacité, effets indésirables du médicament, place dans la stratégie thérapeutique, gravité de l'affection à laquelle il est destiné, caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, son intérêt pour la santé publique), et va préciser le besoin d'apprécier l'ASMR, la population cible et aussi les modalités d'utilisation du médicament comme les durées de traitement ou la posologie(17). De plus, lors d'une réinscription, la CT peut demander quelles sont les *« modalités réelles d'utilisation et les indications thérapeutiques constatées comparées aux modalités d'utilisation(17) »*.

La Commission de la Transparence va alors, à travers la publication de l'avis permettre de répondre aux questions suivantes (18) :

- Le médicament a-t-il assez d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ?
- Le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux alternatives thérapeutiques déjà disponibles ?
- Quelle est la population cible du médicament pour laquelle le remboursement est octroyé ?
- Quel est l'impact de santé publique de ce médicament ?



### 1.2.1.2 Les critères d'évaluation

#### 1.2.1.2.1 LE SERVICE MEDICAL RENDU

D'après l'article R.163-3 du CSS, le SMR est défini par les cinq critères suivants :

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

Pour chaque indication revendiquée au remboursement pour un même médicament, un SMR est octroyé. En fonction de l'appréciation des critères définis précédemment, quatre niveaux de SMR sont définis :

- Trois niveaux qui justifient la prise en charge du produit de santé par la solidarité nationale avec pour chacun, un taux de remboursement associé à savoir : SMR important ; SMR modéré et SMR faible.
- Un niveau qui rejette la prise en charge à savoir : SMR insuffisant.

Si le niveau de SMR est jugé suffisant (important, modéré, faible), le médicament pourra être pris en charge et selon un taux de remboursement. En revanche, si le niveau de SMR est jugé insuffisant, il n'y aura pas de prise en charge par la solidarité nationale. Il y aura alors un avis défavorable au remboursement par la Commission et le niveau d'ASMR ne sera pas apprécié.

Pour rappel, comme à un SMR est associé à une indication, si le médicament a plusieurs indications, il peut se voir attribuer des niveaux de SMR différents. De plus, le SMR est mesuré à un instant  $t$  et peut évoluer dans le temps, notamment lors de réinscription, où le niveau de SMR est alors réévalué. Il est réévalué tous les 5 ans.

**TABLEAU 1: TAUX DE REMBOURSEMENT EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT DE SANTE(19)**

Taux de remboursement	Catégories de médicaments
<b>100%</b>	Médicament reconnu comme irremplaçable et coûteux
<b>65%</b>	Médicament au SMR important
<b>30%</b>	Médicament au SMR modéré
<b>15%</b>	Médicament au SMR faible
<b>Absence de prise en charge</b>	Médicament au SMR insuffisant

Le tableau ci-dessus détaille les taux de remboursement associés à chaque niveau de SMR.

Dans certains cas particuliers, il peut y avoir exonération du ticket modérateur (sur la base du tarif de la sécurité sociale) si le patient présente une affection de longue durée (ALD), c'est-à-dire une maladie dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessite un traitement prolongé et une thérapeutique particulièrement coûteuse ou dans le cas de médicaments sans reste à charge.

Dans l'article R.160-8 du CSS, il est précisé que la participation de l'assuré peut être supprimée pour « *certaines médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux, figurant sur une liste établie par arrêté du ministre chargé de la santé et du ministre chargé de la sécurité sociale, après avis de la CT* »(20), quel que soit le niveau de SMR.

#### 1.2.1.2.2 L'AMELIORATION DU SERVICE MEDICAL RENDU

L'ASMR, quant à elle, permet de répondre à l'interrogation « le médicament apporte-t-il un progrès par rapport aux traitements disponibles ? Si oui, à quelle hauteur ? ».

Quand un médicament obtient un niveau de SMR suffisant à savoir : SMR important, modéré, faible, il devient alors éligible à l'appréciation de son Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Depuis la dernière version de la doctrine de la CT(14), les critères permettant d'évaluer le niveau d'ASMR ont été mieux définis :

- Qualité de la démonstration ;
- Quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance ;
- Pertinence clinique de cet effet.

D'après l'article R.163-18 du CSS, pour rappel, l'ASMR va « *évaluer le progrès thérapeutique (ou diagnostique) apporté par le médicament notamment en termes d'efficacité ou de tolérance par*

*rapport aux alternatives existantes. Elle mesure la valeur médicale ajoutée du médicament par rapport à l'existant. Cette appréciation est un instantané dans un environnement qui peut évoluer ».*

Ainsi, l'ASMR est une approche comparative car on évalue un médicament par rapport à un autre. Ainsi, deux cas sont possibles :

- La **non-infériorité** d'un médicament par rapport à un autre ou alors absence de différence significative correspond à une ASMR V (absence d'amélioration du service médical rendu)
- La **supériorité** démontrée d'un médicament par rapport à un autre va être évaluée en différents niveaux ce qui va correspondre à quatre niveaux d'ASMR :
  - o Majeure (ASMR I) ;
  - o Importante (ASMR II) ;
  - o Modérée (ASMR III) ;
  - o Mineure (ASMR IV).

C'est le niveau d'ASMR défini par la CT qui va par la suite intervenir dans la fixation du prix du médicament.

D'après la doctrine de la CT, un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu pour des médicaments ayant un nouveau mécanisme d'action et ayant démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité, par rapport au comparateur cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave. Les ASMR I sont extrêmement rares et la dernière en date a été octroyée au médicament VFEND® dans l'aspergillose invasive, en 2016. Les ASMR II, III et IV vont caractériser l'intensité de la valeur clinique ajoutée, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Enfin, quand il n'y a pas de progrès thérapeutique par rapport à l'existant, soit un ASMR V, c'est dans le cas où, d'après la doctrine de la CT, nous sommes face à une démonstration fondée sur une étude de non-infériorité ou bien à un médicament générique, un biosimilaire ou un complément de gamme.

Tout comme le SMR, un même produit peut avoir différentes ASMR en fonction des indications ou bien en fonction des sous-population de l'indication.

Enfin, dans la conclusion de l'avis de la CT, les deux questions auxquelles la CT va répondre sont :

- Est-ce que le produit apporte un plus par rapport à l'existant ? Si oui, c'est une innovation incrémentale.
- Est-ce que le produit change la donne ? Si oui, c'est une innovation de rupture.

**TABLEAU 2 : LES DIFFERENTS NIVEAUX DE L'ASMR**

Niveau	ASMR	Signification
I	Majeure	Progrès thérapeutique majeur
II	Importante	Amélioration importante en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
III	Modérée	Amélioration modérée en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
IV	Mineure	Amélioration mineure en termes d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables
V	Absence	Absence de progrès thérapeutique

#### 1.2.1.2.3 LA POPULATION CIBLE

L'estimation de la population fait partie des missions de la Commission de la Transparence. Cette population cible correspond à la population éligible pour laquelle le remboursement a été octroyé. Cette population peut être quelques fois, plus limitée que celle dans l'indication de l'AMM.

D'après la doctrine de la CT, « la détermination de la population cible est fondée sur :

- *Les données épidémiologiques disponibles portant sur la maladie et les effets des traitements existants (issues des observatoires, registres, bases de données de prescription, d'activité hospitalière ou de remboursement, du nombre de patients en affection de longue durée, de la littérature scientifique, etc.) ;*
- *Un raisonnement conduisant, par étape, à la population susceptible de recevoir le médicament proposé au remboursement. »*

La détermination de la population cible impactera également la négociation du prix avec le CEPS, car cela permet d'estimer les volumes de ventes annuelles potentiellement réalisées.

Pour conclure, plusieurs éléments sont essentiels dans l'évaluation du médicament par la commission de la transparence. Tout d'abord, le SMR va juger si le médicament a suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale et va déterminer son taux de **remboursement**. Ensuite, l'ASMR va évaluer le médicament par rapport aux thérapeutiques existantes. Les comparateurs cliniquement utilisés sont importants pour déterminer le positionnement du médicament ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique. Et enfin, la population cible va estimer le nombre de patients

qui sont concernés par les indications thérapeutiques. Ces deux paramètres (ASMR et population cible) impacteront le prix du médicament qui est négocié par le laboratoire pharmaceutique et le CEPS.

Il est à retenir que, le SMR et l'ASMR d'un médicament sont l'objet d'une évaluation à un instant donné ; il se peut que ces critères évoluent dans le temps, particulièrement lorsque de nouvelles données cliniques sont obtenues, ou bien lors de l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements modifiant la stratégie thérapeutique.

Le tableau ci-contre détaille les conclusions de l'avis sur quatre critères importants pour la CT.

**TABLEAU 3 : CONCLUSION DE L'AVIS**

SMR	ASMR	Place dans la stratégie thérapeutique	Population cible
<ul style="list-style-type: none"> <li>Le produit mérite-t-il d'être prise en charge par la <b>solidarité nationale</b> ?</li> <li>A quel taux de <b>remboursement</b> ?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le produit apporte-t-il un plus par rapport à l'existant ?</li> <li><b>Innovation incrémentale</b></li> <li>Le produit change-t-il la donne ?</li> <li><b>Innovation de rupture</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Détermine le score du remboursement</b> : profil des patients / stade de la maladie / Scope AMM ou moins</li> <li><b>Où se positionne le produit ?</b></li> <li><b>Sous population</b> de remboursement à considérer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nombre</b> de patients éligibles au remboursement</li> <li><b>Impact</b> budgétaire</li> </ul>

### 1.2.2 L'apport des études médico-économiques dans l'évaluation (network meta analysis)

À la suite de l'augmentation du nombre de médicaments sur le marché en immunologie, il devient difficile pour le laboratoire de fournir autant d'études que de comparateurs disponibles sur le marché.

Les méta-analyses souhaitent répondre à ce problème. **La méta analyse en réseau** est une nouvelle méthode apparue depuis plus d'une dizaine d'années qui permet de prendre en compte tous les essais réalisés dans une situation clinique donnée pour fournir des efficacités relatives entre les différents

traitements, qu'ils aient ou pas été comparés directement (deux à deux) par des essais randomisés. Les NMA utilisent à la fois les résultats des comparaisons directes issues des essais randomisés et ceux des comparaisons indirectes entre les essais.

D'après la publication de Rouse B., Chaimani A., Li T. (2017) « Network Meta-Analysis : An Introduction for Clinicians »(21), la méta-analyse en réseau peut aider à évaluer l'efficacité comparative de différents traitements régulièrement utilisés dans la pratique et est donc devenue attrayante pour les laboratoires lors de dépôts de dossiers. Cependant, si l'on ne prend pas les précautions nécessaires lors de la conduite et de l'interprétation de la NMA, les inférences peuvent être biaisées.

Les NMA font partie des **comparaisons indirectes** dont l'objectif est de comparer un produit A à un produit B, en l'absence d'essai de comparaison directe A versus B et à partir d'essais du type A versus Control et B versus Control.

A l'opposé des comparaisons indirectes, il y a les **comparaisons directes** qui sont rarement faites et qui présentent des difficultés. En effet, il est difficile souvent de faire du double aveugle (formes différentes, fabricants différents), le nombre de sujets nécessaires est important et il y a des difficultés propres aux essais versus le traitement actif. En effet pour les laboratoires, il y a toujours le risque de montrer que l'on est moins bien que le comparateur. Enfin, il y a également la réticence des sponsors.

Ce qui est important dans les comparaisons indirectes est l'hypothèse de transitivité. En effet, cela signifie que les traitements peuvent être échangés entre les essais sans changer les résultats.

Par exemple, apixaban versus rivaroxaban dans la fibrillation auriculaire.

- Apixaban versus warfarine
  - o ARISTOTLE
  - o RR = 0.79
- Rivaroxaban versus warfarine
  - o ROCKET
  - o RR = 0.91

L'hypothèse d'échangeabilité sera vérifiée si :

- Apixaban dans ROCKET aura un RR de 0.79.
- Rivaroxaban dans ARISTOTLE aura un RR de 0.91.

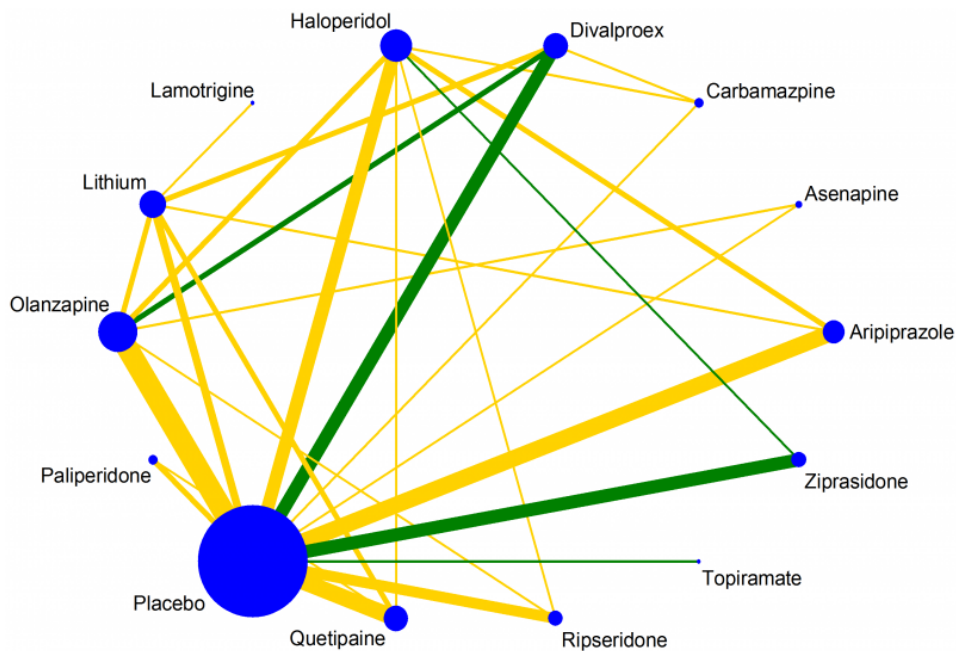
L'hypothèse de transitivité est l'hypothèse fondamentale des comparaisons indirectes mais elle est instable. Cependant on peut évaluer sa plausibilité par le raisonnement, par analyse de sensibilité

ou bien par ajustement. Pour rappel, le RR correspond au risque relatif et permet de mesurer le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre.

Mais, lors de comparaisons indirectes, il existe en général des différences notables entre les essais (patients, contextes, temps calendaire) et la réponse classique est la disqualification des comparaisons indirectes. Les points positifs sont les effets des traitements qui sont relativement stables et les enseignements issus des analyses en sous-groupes.

La méta-analyse en réseau va estimer globalement et simultanément toutes les comparaisons 2 à 2 à l'aide d'une modélisation globale du réseau. La méthode de Bucher peut être utilisée. C'est une méthode simple qui permet d'estimer les comparaisons les unes après les autres 2 à 2, à l'aide d'une méta-analyse classique.

**FIGURE 1: EXEMPLE D'UNE REPRESENTATION DE META-ANALYSE**



Source : Cochrane Methods

Sur la figure 1 ci-dessus, nous avons plusieurs produits qui sont représentés. Le trait signifie qu'il y a eu une étude de faite et son épaisseur représente le nombre d'études réalisées. La surface du cercle, quant-à-elle est proportionnelle au nombre de patients dans l'étude.

La plupart des revues Cochrane présente des comparaisons entre des paires d'interventions (une intervention expérimentale par rapport à un comparateur) pour une condition spécifique et dans une population ou un environnement spécifique. Cependant, il arrive généralement que plusieurs interventions concurrentes, peut-être même nombreuses, soient disponibles pour une condition

donnée. Les personnes qui doivent choisir entre des interventions alternatives bénéficieraient d'un examen unique qui comprend toutes les interventions pertinentes et présente leur efficacité comparative et leur potentiel de préjudice. La méta-analyse du réseau fournit une option d'analyse pour un tel examen. Tous ensemble d'études qui relient trois interventions ou plus via des comparaisons directes forme un réseau d'interventions. La méta-analyse de réseau combine des estimations directes et indirectes à travers un réseau d'interventions en une seule analyse et peut éclairer l'efficacité comparative de plusieurs interventions.

Il faut être prudent en utilisant cette méthode car elle est plus complexe statistiquement qu'une méta-analyse standard. De plus, comme les méta-analyses de réseau posent généralement des questions de recherche plus larges, elles impliquent généralement plus d'études à chaque étape de la revue systématique, du dépistage à l'analyse, que la méta-analyse standard. Il est donc important d'anticiper l'expertise, le temps et les ressources nécessaires avant de s'en lancer. La méta-analyse de réseau n'est valable que lorsque les études comparant différents ensembles d'interventions sont suffisamment similaires pour être combinées. Lorsqu'elle est menée correctement, elle fournit des estimations plus précises de l'effet relatif qu'une simple estimation directe ou indirecte. La méta-analyse en réseau permet également d'estimer le classement et la hiérarchie des interventions. Il faut faire très attention lors de l'interprétation des résultats et des conclusions de la méta-analyse du réseau, en particulier en présence d'incohérence ou d'autres biais potentiels.

### 1.2.3 Les chiffres clés : rapport d'activité de la HAS

Chaque année est publié le rapport d'activité de la HAS. Le dernier en date est celui de 2019(22). Il présente les diverses actions mises en œuvre en 2019 sur le plan national et international afin de favoriser l'accès aux produits de santé innovants pour l'élaboration des parcours de santé et de vie à partir des besoins des personnes ou encore pour la construction d'un nouveau dispositif de certification des établissements de santé, simplifié et ancré dans les pratiques de soin.

Dans le rapport d'activité de 2019, le projet stratégique 2019-2024 est présenté avec les six priorités stratégiques à l'horizon 2024 :

- Favoriser l'accès rapide et sécurisé à l'innovation ;
- Favoriser l'engagement des usagers ;
- Promouvoir des parcours efficaces de santé et de vie ;



- Évaluer l'offre de soins et d'accompagnement au regard de la pertinence des pratiques et des résultats pour les personnes ;
- Renforcer la présence de la HAS à l'international ;
- Optimiser l'efficacité de l'institution.

La première partie du rapport d'activité de la HAS est consacrée à l'évaluation des technologies de santé. En effet, « *la HAS évalue les technologies de santé d'un point de vue clinique et médico-économique. Ses avis rendus aux pouvoirs publics permettent d'éclairer leur décision en vue d'une prise en charge par la solidarité nationale et de la négociation du prix de ces produits* ».

Quelques chiffres importants sont ressortis de ce rapport concernant les médicaments :

- 581 avis ont été rendus (hors homéopathie)
  - Les aires thérapeutiques les plus concernées sont en premier l'oncologie (16%), ensuite vient l'infectiologie (11%) puis le cardio-vasculaire (8%)
  - 23 rencontres précoces ont eu lieu avec des industriels
  - Il y a eu 12 demandes de suivi en vie réelle
  - Le délai moyen de traitement des demandes d'inscription est de 109 jours.
- 475 médicaments ont été évalués ou réévalués au moins une fois dans tout ou partie de leurs indications (hors homéopathie) dont 65 nouveaux médicaments
  - 78,5% ont reçu un avis favorable au remboursement (Service médical rendu suffisant)
  - Parmi les médicaments ayant obtenu un SMR suffisant,
    - 1 a eu une ASMR importante
    - 4 ont eu une ASMR modérée
    - 16 ont eu une ASMR mineure
    - 30 ont eu une absence d'ASMR

D'autres chiffres cette fois ci concernant l'évaluation médico-économique sont également ressortis :

- Il y a eu 74 décisions d'éligibilité de produits à l'évaluation médico-économique rendues : 25 étaient éligibles et 49 inéligibles
  - Les aires thérapeutiques les plus concernées étaient l'oncologie (10), l'oncologie-hématologie (4) et la cardiologie (3)
  - Il y a eu 32 rencontres précoces avec les industriels
  - Le délai moyen d'instruction est de 182 jours
  
- 24 avis d'efficience ont été adoptés dont 22 médicaments et 2 dispositifs médicaux.
  - Parmi ces avis, 12 concernaient une première inscription, 9 des extensions d'indication, 1 réévaluation et 2 renouvellements d'inscription.
  - Parmi ces avis rendus, 1 seul a eu une réserve mineure, 11 des réserves importantes et 12 des réserves majeures
  - La fourchette de RDCR (radio différentiel coût-résultat) pour les 12 avis d'efficience sans réserve majeure est entre 30 672€/QALY et 1,36 millions€/QALY.

Ainsi, que ce soit d'un point de vue médico-économique ou au niveau de l'évaluation des médicaments, il ressort que l'oncologie est l'aire thérapeutique la plus concernée.

#### 1.2.4 Réforme des modalités d'évaluation des médicaments

Ces quinze dernières années ont été marquées par une remise en cause des modalités d'évaluation des médicaments. En effet, suite à la crise du Mediator, une réflexion critique s'est installée sur l'ensemble de la chaîne du médicament incluant les process d'évaluation, le renforcement de l'évaluation médicale comparative et l'introduction d'une dimension médico-économique dans l'évaluation technique ainsi que l'évolution du marché des médicaments.

Le couple SMR/ASMR est ainsi questionné et fait l'objet de nombreuses critiques notamment sur certains critères du SMR qui ne seraient pas assez discriminants et ceux de l'ASMR qui ne seraient pas assez explicités.

#### 1.2.4.1 L'Index thérapeutique relatif (ITR)

Afin de moderniser ce couple, l'inspection générale des affaires sociales a mis en ligne sur son site internet le rapport analysant l'index thérapeutique relatif (ITR), proposé par la HAS pour remplacer le système de SMR/ASMR.

Ce rapport(23), daté d'octobre 2013 avait été commandé par le gouvernement à l'été 2013 à la conseillère générale des établissements de santé (CGES) Muriel Dahan. Dans son rapport, Muriel Dahan identifie les limites de l'ITR tout en reconnaissant la qualité du travail et la HAS et l'intérêt de disposer d'un indicateur unique. Elle fait cinq recommandations pour la mise en œuvre d'un tel indicateur qu'elle propose d'appeler « Intérêt thérapeutique relatif » (ITR), « Valeur thérapeutique ajoutée » (VTA) ou « Amélioration thérapeutique relative » (ATR).

La HAS jugerait de la recevabilité des dossiers déposés auprès de la CT selon trois critères :

- Définition du ou des comparateurs pertinents ;
- Définition des critères de jugements pertinents et d'éventuels critères de substitution ;
- Qualité méthodologique des études cliniques.

En cas de non-recevabilité, le médicament ne serait pas admis au remboursement.

Ensuite, l'ITR comporte un système de points :

- En cas de non-infériorité par rapport à l'existant, le score serait de zéro, avec une possibilité de moduler par la tolérance (plus ou moins un point), voire les conditions d'usage ;
- En cas de supériorité démontrée, le produit obtiendrait entre 0 et 3 points (sur le critère de jugement pertinent) ou entre -1 et +2 points (sur un critère de substitution). La modulation par la tolérance et les conditions d'usage s'applique également dans ces situations.

Finalement, si le score est de -1, le produit n'est pas remboursable. S'il est de 0 à 2, il obtient un taux de remboursement identique à celui de son comparateur. En cas de score égal à 3 ou plus, le taux de remboursement est supérieur ou égal à celui du comparateur.

Cependant l'ITR « *n'est pas adapté à certaines situations* », notamment les médicaments orphelins, les stades métastatiques, la pédiatrie, la gériatrie, les génériques et biosimilaires ainsi que les médicaments combinés à un dispositif médical.

Face à cette rigidité, le rapport souligne que « *le contenu de l'avis est au moins aussi important que la cotation attribuée* » et liste plusieurs items oubliés ou qui ne figurent pas clairement dans le processus

(qualité de vie, prise en charge sous condition d'accompagnement, définition de la population cible, utilisations hors AMM et surtout une « *expression claire de la place dans la stratégie thérapeutique* »).

#### 1.2.4.2 Le rapport Polton et sa mission

Un groupe de travail sous la présidence de Dominique Polton, a été lancé en 2015 afin de rassembler l'ensemble des parties prenantes dont le Service Évaluation des Médicaments. Ce dernier a contribué activement à l'élaboration de l'analyse de l'évaluation actuelle du médicament.

Le rapport(24) sur « la réforme des modalités de l'évaluation des médicaments » rédigé par Dominique Polton « *formule des propositions concrètes pour améliorer la lisibilité des critères d'évaluation des médicaments pour leur admission au remboursement et pérenniser le financement de l'innovation thérapeutique, alors que de nouveaux traitements, efficaces mais chers, font leur apparition sur le marché* ».

##### 1.2.4.2.1 ANALYSE DU PROCESSUS ACTUEL D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS PAR LE SEM

Le Service Évaluation des Médicaments a réalisé un état des lieux de la situation actuelle du système d'évaluation en vigueur afin de mettre en exergue les forces et les faiblesses de ce système.

Ainsi, un bilan de l'activité d'évaluation sur les 5 dernières années, de 2010 à 2014 a été fait, ainsi qu'une analyse approfondie de l'ensemble des avis rendus en 2014 par la CT en 2014 en Procédure d'instruction complète (PIC) qui correspond aux inscriptions, extensions d'indication, renouvellements d'inscriptions, réévaluations...).

Ce bilan a permis de dégager trois principaux éléments :

- Environ 80% des SMR attribués pour des médicaments nouveaux ou des extensions d'indications, sont importants et 7 à 10% des cas sont jugés insuffisants ;
- Un nouveau médicament sur 10 revendiquant une première inscription au remboursement n'est pas admis ;
- Une ASMR V a été attribuée dans 85% des cas.

L'analyse approfondie de l'ensemble des avis rendus en 2014 par la CT a démontré l'existence de critères de pondération du SMR qui ont changé au fil des années. Aujourd'hui, le SMR est principalement porté par la quantité d'effet et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique alors qu'antérieurement, c'était plutôt la gravité de la maladie concernée qui impactait le niveau de

SMR. Il est également important de souligner que ni l'intérêt de santé publique, ni la visée du traitement apparaissent comme discriminants dans l'appréciation du SMR.

Une comparaison du système d'évaluation et d'accès au remboursement français a également été souhaitée par le SEM par rapport à celui des autres pays. Le SMR, à l'inverse des autres pays européens ne tient pas compte de la valeur thérapeutique ajoutée ni du rapport coût/efficacité du médicament. Cependant, le critère « visée du traitement » du SMR n'est pas retrouvé dans les autres pays.

Il existe deux grands types de système de remboursement dans les pays européens :

- Les systèmes de prise en charge à 100% (avec plafonnement du reste à charge) ;
- Les systèmes avec taux de remboursement multiples (similaires au système français).

#### 1.2.4.2.2 ETAT DES LIEUX DES DIFFICULTES RENCONTREES

Un tableau des difficultés actuellement rencontrées dans le système d'évaluation des médicaments a été dressé. Les principales conclusions sont reprises dans le rapport final de Dominique Polton. Deux points ont été mis en avant :

- Les deux indicateurs de l'évaluation, soient SMR et ASMR tendent à se confondre ;
- L'ASMR est soumis à un manque de reproductibilité et de lisibilité.

Le SMR est un critère absolu qui est évalué sur les caractéristiques du médicament, ce qui le différencie de l'ASMR qui apprécie la valeur ajoutée du médicament par rapport à d'autres thérapeutiques existantes, c'est un critère relatif. Le SMR va être évalué à partir de critères qui sont explicitement définis réglementairement mais peu discriminants pour les conclusions de l'évaluation. Cependant sa définition réglementaire est ambiguë et va introduire une dimension comparative en pratique, particulièrement lors de l'appréciation de la quantité d'efficacité du médicament, au niveau de l'efficacité et de la tolérance, de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son intérêt de santé publique. Il a tendance ainsi à se recouper avec l'ASMR qui peut être source de confusion et aboutir à un système compliqué à lire.

Au contraire du SMR, l'ASMR et son appréciation ne repose pas sur une gradation explicite avec des critères clairement énoncés. C'est plutôt une appréciation globale du progrès qu'apporte le médicament dans le contexte thérapeutique et le besoin médical du moment, ce qui peut nuire à la prédictibilité et à la reproductibilité de son appréciation et donc conduire à une certaine hétérogénéité dans les décisions de la Commission.

Par ailleurs, la Commission a identifié les situations où l'évaluation est rendue difficile, notamment quand la démonstration de la quantité d'effet est limitée dans le cadre de maladies où le besoin médical n'est pas couvert (il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques). En effet par exemple, un médicament peut obtenir un SMR faible/modéré et une ASMR IV lorsque sa quantité d'effet est faible/modérée (ou mal démontrée lors de maladie rare), mais qu'il apporte quand même une couverture partielle à un besoin médical jusqu'alors non couvert.

### 1.2.4.3 Perspectives d'évolution du système d'évaluation des médicaments

#### 1.2.4.3.1 LES PROPOSITIONS D'ÉVOLUTION DU COUPLE SMR/ASMR

Dans un récapitulatif, Dominique Polton rappelle les principales propositions de la mission qu'elle a conduite.

Elle recommande de « *donner une place plus importante à l'évaluation comparative au travers d'une ASMR rénovée, la VTR (valeur thérapeutique relative), utilisée en primo-inscription et en réévaluation, cotée sur un score à quatre niveaux* ».

La VTR prendrait en compte :

- La quantité d'effet par rapport au comparateur (efficacité, tolérance) ;
- La pertinence clinique de ces effets ;
- La qualité de la démonstration comparative ;
- Les avantages non cliniques ;
- La couverture du besoin ;
- La place dans la stratégie thérapeutique.

Ainsi, une VTR majeure correspondrait à une ASMR de niveau I, II, une VTR importante à une ASMR de niveau III, une VTR mineure à une ASMR de niveau IV. En cas d'absence d'amélioration, cela correspondrait à une ASMR V et enfin le niveau VTR défavorable à l'inscription.

La VTR permettrait d'envisager un mécanisme de remboursement temporaire.

En effet, une nouvelle catégorie de produits dont le remboursement temporaire serait introduit et serait soumis à des conditions. Les produits seraient identifiés par la CT sur la base de critères stricts :

- Maladie grave, population unique ;

- Besoin médical non couvert – absence d’alternatives ;
- Données médicales incomplètes et/ou efficacité mal démontrée mais effet observé susceptible de représenter un intérêt clinique ;
- Existence de données disponibles sous moins de cinq ans et susceptibles de lever l’incertitude ;
- Coût élevé par patient et par an = seuil d’acceptabilité.

Le remboursement serait octroyé pour une durée limitée et non renouvelable. A l’issue de la période il y aurait la fin du remboursement temporaire et une évaluation d’inscription intégrant les données collectées.

Une VTR majeure, importante et mineure amèneraient à un taux de prise en charge unique. En cas de VTR non qualifiable, il y aurait alors un cas de remboursement temporaire et enfin en cas de VTR défavorable à l’inscription, il y aurait un avis défavorable au remboursement.

Elle propose de « *missionner la HAS pour élaborer une grille explicitant la relation entre la VTR et l’évaluation du médicament sur ces différentes composantes* ».

Dominique Polton suggère de « *clarifier et simplifier les critères du SMR, voire le supprimer en fonction du scénario qui sera retenu pour les modalités de fixation des taux de remboursement* ».

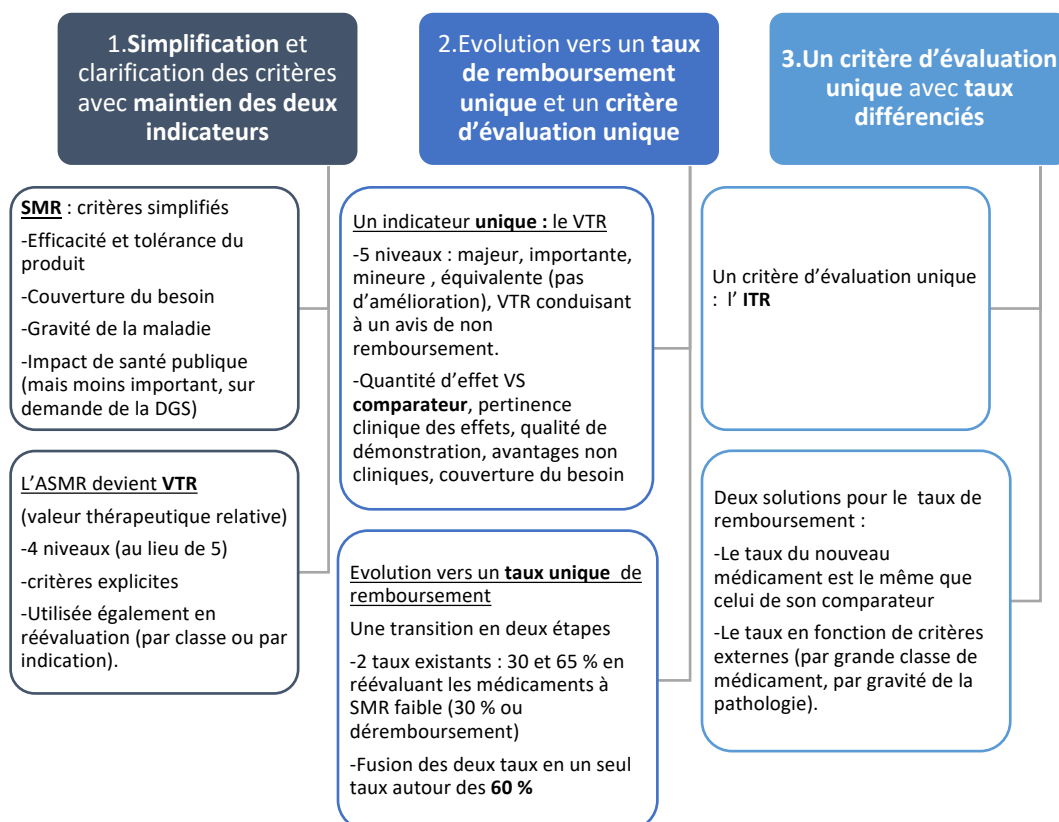
Une suppression du SMR pourrait aboutir à deux situations :

- Un taux de remboursement unique ;
- Un taux fixé en fonction de la gravité de la pathologie ou du taux du comparateur. Ce dernier choix nécessite toutefois d’être validé « *tant du point de vue de sa faisabilité que de ses impacts économiques et juridiques* ».

Si le SMR est maintenu, il est nécessaire de :

- « *Ré-expliciter les critères qui le fondent* » (efficacité et tolérance du médicament, pertinence clinique du résultat obtenu en termes d’efficacité, qualité de la démonstration, transposabilité attendue en vie réelle, en particulier au regard de la couverture du besoin, de la place dans la stratégie thérapeutique et de la gravité de la maladie) ;
- Ne plus tenir compte de la visée du médicament (préventif, thérapeutique, symptomatique...);
- Documenter l’impact de la santé publique uniquement pour un nombre limité de produits, sur demande de la direction générale de la santé.

FIGURE 2 : CRITERES D'ADMISSION SELON LE RAPPORT POLTON



#### 1.2.4.4 Les autres propositions d'évolution

Sur le suivi et l'évaluation en vie réelle et la réévaluation, Dominique Polton propose « *d'aller vers des réévaluations de la VTR par groupe de produits* » au lieu des réévaluations quinquennales produit par produit. Cela permettrait à la HAS de « *redéfinir globalement, pour une situation clinique donnée, la place de chacun dans la stratégie thérapeutique* ».

Pour les médicaments traitant des pathologies graves et sans alternative mais dont l'effet est faible, mal démontré et devant être confirmé, il est suggéré d'envisager un « *mécanisme de remboursement temporaire conditionné à la mise en place d'études cliniques et médico-économiques en vie réelle* ».

Pour les médicaments qui ont plusieurs indications d'intérêts comparatifs variables, il est recommandé de « *mettre en œuvre dès l'inscription au remboursement une procédure de suivi et d'encadrement de la prescription* » afin de s'assurer que les médecins respectent les restrictions à la prise en charge.

Dominique Polton propose d'engager de manière *prioritaire* « *un projet de développement d'un outil de surveillance post-inscription* » pour certains produits ou domaines thérapeutique « *en s'appuyant*



sur les données médico-administratives existantes (système national des données de santé) et en les associant avec des données complémentaires recueillies en continu par les prescripteurs ».

Ces registres permettraient un suivi du respect des recommandations et des indications, et donneraient la possibilité de « compiler des données épidémiologiques utilisées pour l'évaluation en vie réelle ».

Après avoir traité l'ASMR et le SMR, Dominique Polton recommande dans son rapport de « consolider la place de l'évaluation médico-économique dans la décision de prix », ce qui passe par cinq évolutions :

- Pour la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP), « aller au-delà de la seule critique méthodologique » dans ses avis « pour émettre un véritable jugement (qualitatif) sur l'efficacité » ;
- Systématiser l'analyse de l'impact budgétaire ;
- Publier les avis, « dans un souci de transparence et de pédagogie », ils sont actuellement publiés au compte-goutte avec des très longs délais ;
- Mettre en œuvre des évaluations médico-économiques aussi pour les réinscriptions, ce qui est actuellement rarissime ;
- Améliorer l'articulation entre la Commission de la Transparence et le Comité Économique des Produits de Santé.

Concernant le processus d'évaluation, le rapport préconise d'alléger les tâches de la HAS et renforcer le CEPS en vue de réduire les délais d'instruction des dossiers. Des objectifs seraient fixés et un dispositif de suivi serait mis en place.

Le rapport se termine sur le « prix et le financement de l'innovation ». Là aussi, Dominique Polton estime que « la réflexion doit être approfondie par des travaux complémentaires ». Plusieurs pistes sont évoquées : « les modalités pratiques et conditions de succès des accords de performance, et leur place dans la palette des contrats d'accès au marché, la faisabilité de modes de rémunération alternatifs pour certaines pathologies, la prise en compte des coûts de R&D, les possibilités de rapprochement avec d'autres pays ».

### 1.3 L'évaluation médico-économique

L'évaluation médico économique est un outil avec deux perspectives.

La première est de garantir la pérennité du système de santé à travers la prise en charge financière collective et de mieux allouer les ressources.

La seconde est de mesurer l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit et ce qui va alors impacter les décisions sur l'accès au marché ainsi que les prix et remboursements.

### 1.3.1 Conditions d'éligibilité

Un modèle coût-efficacité est déposé s'il y a la revendication d'une ASMR I à III, c'est à dire la reconnaissance ou la confirmation d'une amélioration du service médical rendu ou du service attendu majeure, importante ou modéré du produit et si le chiffre d'affaire attendu en deuxième année de commercialisation, toutes indications confondues est supérieur ou égal à 20 millions d'euros. Le produit ou la technologie a, ou est susceptible d'avoir, un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades, et le cas échéant de son prix.

De plus, si le chiffre d'affaire attendu en deuxième année de commercialisation est supérieur ou égal à 50 millions d'euros, alors le laboratoire doit déposer une analyse d'impact budgétaire (AIB).

Pour rappel, le modèle coût efficacité va permettre de voir quelles sont les stratégies les plus efficaces à travers l'analyse comparative entre la nouvelle intervention et l'ensemble de ses comparateurs cliniquement pertinents utilisés dans la même indication. L'efficacité clinique, l'impact sur la qualité de vie et les coûts induits selon une perspective collective vont être alors regardés par rapport à l'existant. Ce modèle va s'étudier sur un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendu.

Concernant le modèle d'impact budgétaire, il va permettre de voir l'incidence de l'introduction du produit sur le budget de l'Assurance maladie grâce à une analyse différentielle de type avant/après l'arrivée de la nouvelle intervention sur le marché. Les coûts totaux vont être étudiés selon la perspective de l'assurance maladie et sur un horizon temporel de 3 à 5 ans.

Le modèle coût efficacité va être évalué par la CEESP (Commission Évaluation Économique de Santé Publique) en regardant différents critères :

- Qualité de vie : impact sur la qualité de vie du patient ;
- Efficacité : pertinence des données cliniques ;
- Coûts : coûts liés à la prise en charge du patient ;
- Incertitude : exploration de l'incertitude liée aux résultats ;

- Modélisation : type de modèle ;
- Comparateurs : ensemble des interventions pertinentes ;
- Population : population(s) de patients analysée(s).

Une fois l'avis rendu par la CEESP, il peut y avoir des réserves qui sont les points critiquables de l'analyse, hiérarchisés selon trois niveaux :

- Réserve majeure : invalide tout ou partie de l'étude économique ;
- Réserve importante : impact attendu important en particulier en termes d'incertitudes ;
- Réserve mineure : justification ou impact attendu négligeable.

Le niveau de réserve est d'autant plus important que l'impact attendu du choix auquel elle se réfère sur les résultats, est important ou non documenté.

### 1.3.2 Impact sur la fixation du prix

L'évaluation médico-économique n'a aucun impact sur le remboursement qui est décidé sur la base du SMR attribué par la CT.

En revanche, elle peut avoir un impact potentiel sur la fixation du prix par le CEPS. En effet, si le produit qui obtient une ASMR I, II ou III est sanctionné par :

- Aucune réserve majeure : le prix obtenu est protégé et est basé sur l'éventail de prix européen (Royaume-Uni, Allemagne, Espagne et Italie) ;
- Au moins une réserve majeure : il y a perte du prix européen.

Si le produit obtient une ASMR IV ou V, le prix obtenu sera au maximum égal au prix du comparateur le plus cher.

## 1.4 La fixation du prix

### 1.4.1 Les règles de fixation du prix : Accord cadre LEEM/CEPS

Signé en janvier 2016, pour rappel, l'accord-cadre 2016-2018 a été prorogé d'un an jusqu'à fin 2019 afin de permettre sa renégociation par le CEPS et le LEEM sur la base des quelques principes posés dans la dernière lettre d'orientation ministérielle adressée au comité. Il est prévu que cette renégociation soit précédée de plusieurs avenants à l'accord-cadre au cours de l'année 2019.

L'accord cadre LEEM/CEPS prévoit les critères de fixation du prix du produit de santé. Le 31 décembre 2015 est publié l'accord cadre triennal entre les industries du médicament et le Comité Économique des Produits de Santé. Cet accord cadre est signé par le président du CEPS et a normalement une durée de validité de 3 ans, mais a eu un première prorogation d'un an puis une nouvelle de 7 mois(25).

L'accord-cadre entre le LEEM et le CEPS date du 31 décembre 2015 et a été signé en janvier 2016. C'est un accord-cadre triennal qui va « *définir les modalités de négociation avec chaque entreprise 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 montre la priorité donnée aux relations conventionnelles avec les industriels, notamment pour la régulation des dépenses* »(26).

Celui-ci est divisé en 6 chapitres structurés en articles(27). C'est en particulier le chapitre III qui va nous intéresser. Il concerne la fixation des prix, et en particulier l'article 8 à propos de la procédure de dépôt de prix.

A noter que cet accord cadre concerne uniquement les entreprises ayant signé une convention pluriannuelle avec le CEPS.

Cet accord cadre définit les règles de fixation de prix pour les médicaments d'ASMR I, II et III ainsi que les médicaments d'ASMR IV sous certaines conditions :

- Si le coût de traitement journalier du produit est inférieur au comparateur ou, le cas échéant, sur justification, si le surcoût est compensé par des économies sur d'autres dépenses de l'Assurance Maladie ;
- Le produit ne doit pas se substituer à un médicament générique ou généricable à court terme.

L'entreprise peut déposer auprès du CEPS sa note d'intérêt économique (NIE) motivant le prix souhaité dès le lendemain et au plus tard 1 mois après notification de l'avis définitif de la CT et de la CEESP à

l'entreprise. Le CEPS dispose par la suite de deux semaines franches suivant la semaine de réception de la demande pour transmettre son opposition écrite et motivée à l'entreprise. Au-delà, la demande est réputée acceptée.

Pour les entreprises, le prix sollicité doit être cohérent avec les prix européens en vigueur (Allemagne, en Espagne, en Italie et au Royaume-Uni). L'entreprise s'engage également au versement de remises conventionnelles en cas de dépassement des volumes prévus non justifiés par des décisions de santé publique, à réaliser des études observationnelles et à transmettre au CEPS ainsi qu'à la CT toute donnée scientifique nouvelle de nature à modifier négativement le rapport bénéfice/risque du produit.

Le CEPS, quant à lui se fonde sur différents points pour refuser le prix sollicité :

- Des considérations explicites de santé publique ;
- Le caractère excessif du prix proposé au regard des prix pratiqués dans les quatre états de référence ;
- L'incompatibilité des prévisions de ventes avec la population cible retenue par la CT ;
- L'insuffisance manifeste des engagements pris par l'entreprise ;
- Le non-respect par l'entreprise d'un engagement pris à l'occasion des précédents dépôts ;
- Pour les médicaments d'ASMR IV, en cas de non-respect des conditions spécifiques ;
- Simple constat d'un surcoût par rapport au comparateur.

L'article 24 de l'accord-cadre concerne les médicaments ASMR V mais reste flou dans la procédure de fixation de prix « *coût de traitement journalier, inférieur au prix des comparateurs* ».

En avril 2019, le CEPS et le LEEM ont signé un avenant<sup>(28)</sup> à l'accord cadre médicament destiné à réduire les délais d'accès au marché des nouveaux produits, en encadrant davantage les négociations de prix.

Dans le cadre de la dernière réunion du Csis, le gouvernement français s'est engagé à respecter le délai (figurant dans la législation européenne) de 180 jours pour l'accès au marché des nouveaux médicaments d'ici 2022. Le Csis est le conseil stratégique des industries de santé, qui est l'instance de dialogue entre les industriels du secteur et les pouvoirs publics.

Selon le LEEM, ce délai est actuellement « parmi les plus longs d'Europe », avec 500 jours en moyenne entre l'AMM et la publication des textes de prise en charge au JO, principalement en raison des négociations sur les prix.

Cet avenant fixe un calendrier précis pour les négociations de prix. Il précise que les entreprises « *souhaitant entrer en négociation de prix* » doivent déposer « *une note d'intérêt économique (NIE) actualisée de leur médicament* » auprès du secrétariat général du CEPS au plus tard dans un délai de deux semaines après réception de l'avis définitif de la CT, et le cas échéant, de la CEESP.

Le CEPS adresse ensuite à l'industriel une première proposition de conditions de prix au plus tard quatre semaines après la réception du dossier complet comprenant la NIE actualisée et/ou à compter de l'information de la fin de l'instruction de la demande d'inscription sur la liste en sus ou de l'inscription sur la liste de rétrocession.

Le CEPS et l'entreprise devront motiver leurs propositions de conditions de prix « *sur les fondements légaux, réglementaires et conventionnels en vigueur* ». « *Les motivations et les éléments méthodologiques des diverses propositions de prix d'une des deux parties sont en outre portées à la connaissance de l'autre partie dans le respect de la confidentialité des négociations menées ou des accords conclus avec d'autres entreprises* ».

#### 1.4.1.1 La garantie de prix européen

La première règle est l'**éligibilité à la garantie de prix Européen**(27). Il s'agit d'un prix facial qui serait non-inférieur au prix pratiqué le plus bas en Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni. Cette garantie de prix l'est pour une période de 5 ans et ne concerne que le prix facial (ou prix list).

Les conditions de cette éligibilité à la garantie de prix Européen sont très strictes. En effet, le produit doit avoir obtenu une ASMR de niveau I, II ou III et un avis médico-économique de la CEESP permettant d'établir les conditions d'efficience, c'est à dire une absence de réserve majeure.

Si un produit obtient une ASMR de niveau IV il est non éligible à cette garantie de prix sauf s'il obtient une ASMR de niveau IV versus un médicament ayant obtenu récemment une ASMR de niveau I, II ou III et un avis médico-économique de la CEESP sans réserve majeures ou s'il obtient une ASMR de niveau IV en antibiothérapie avec une nouvelle substance active.

Si un produit obtient une ASMR de niveau V, il est non-éligible à cette garantie.

### 1.4.1.2 Les comparateurs économiquement pertinents

La définition d'un **comparateur** économiquement pertinent selon le CEPS précise que c'est un comparateur clinique s'il existe tel que cité dans l'avis de la Commission de la transparence(12). L'ASMR peut être exprimée versus :

- Un comparateur explicitement nommé (ex : COSENTYX®) ;
- Une classe thérapeutique (ex : Anti-TNF alpha) ;
- Ou plus largement une stratégie thérapeutique (ensemble des comparateurs cliniquement pertinents).

### 1.4.1.3 Impact du niveau d'ASMR sur la fixation du prix

Le tableau ci-dessous présente le rapport entre le niveau d'ASMR et le prix potentiel qu'il pourrait avoir au regard de son comparateur économiquement pertinent.

Par exemple pour un produit ayant obtenu une ASMR I, II ou III, il y aura une éligibilité à la garantie de prix européen. Pour un produit ayant obtenu une ASMR IV, le prix devra entraîner une absence de surcoût par rapport au coût de traitement existant.

**TABLEAU 4 : TABLEAU RECAPITULANT LE RAPPORT ENTRE NIVEAU D'ASMR ET LE PRIX POTENTIEL AUQUEL LE PRODUIT EST ELIGIBLE AU REGARD DU COMPARATEUR ECONOMIQUEMENT PERTINENT**

ASMR I, II, ou III	ASMR IV	ASMR V
<b>Éligibilité à la Garantie de prix Européen</b>  (Le comparateur est alors le produit lui-même au niveau des 4 pays références)	<b>Absence de surcoût par rapport au coût de traitement existant</b>	<b>Coût inférieur au coût du comparateur le moins cher dans l'indication considérée</b>

Il existe deux notions de prix à connaître : le prix list (ou prix facial) et le prix net. Le prix list est le prix que l'on peut trouver sur des sites comme BDMiT, il correspond au prix fabricant hors taxe du

médicament. Le prix net, quant à lui, correspond au « vrai prix » du médicament c'est à dire le prix list auquel on a déduit les remises potentielles que le produit peut avoir.

Le **prix net** permet de concilier deux approches :

- Une approche « industrie » de l'innovation sur le marché de l'union européenne avec une cohérence de prix
- Une approche « payeur/acheteur » sur la maîtrise des coûts, la dynamique des prix et la soutenabilité du système de santé.

Il y aura également une négociation de remises confidentielles (clause de révision de prix ou « paybacks »).

Les médicaments concernés sont présentés dans le tableau ci-après.

**TABLEAU 5 : REMISES EN FONCTION DU NIVEAU D'ASMR**

ASMR I, II, ou III	ASMR IV	ASMR V
<p><b>Pas de remises en général pour les ASMR I et II</b></p> <p>Facial = Net</p>	<p><b>Remises</b></p> <p><b>Absence de surcoût par rapport au coût net de traitement de référence</b></p>	<p><b>Pas de remises sauf exception</b></p> <p>Facial = Net</p>
<p><b>Remises pour les ASMR III</b> (avec réserve majeure CEESP par exemple)</p>		

#### 1.4.1.4 Les remises produits

Il existe différents types de **remises produits**. Le plus souvent, il y a une clause de remise produit à la première boîte à laquelle s'ajoutent une ou plusieurs remises. Lors d'une **clause de remise à la première boîte**, il y a un pourcentage de remise sur le coût d'achat hors taxes (CAHT).

Ainsi, à cette clause de remise à la première boîte peut s'ajouter une **clause de prix/volume**. Il s'agit d'accorder du volume en échange d'un prix net abaissé. Il peut également y avoir une **clause de coût de traitement** (coût de traitement journalier, posologie ...), le coût doit être contenu autour d'une



posologie moyenne théorique (en général issue des études cliniques). Enfin, il peut exister une **clause de chiffre d'affaire cappé**, c'est à dire qu'il faut limiter le produit à la population de l'AMM et donc taxer le hors-AMM/hors population cible.

Enfin, des clauses de performances ou bien des remises ATU/Post ATU peuvent s'appliquer aussi aux produits.

Si un médicament A par exemple, traitement curatif, génère un CA(n) (Chiffre d'affaire) en année N. Il a 1 seul dosage de 25 mg, avec une posologie de 1 comprimé/jour pendant 4 semaines et dans certains cas un comprimé par jour pendant 8 semaines.

Le PFHT (prix fabricant hors taxes) est de 10 000€ la boîte de 28. Il y a un avenant comportant trois remises produits (R1, R2, R3).

Soit R1 la clause de posologie. Le coût de la cure fixé sur la base de 4 semaines et définition d'un CA de référence :  $CA(r) = \text{Nombre de patients initiés Année N} \times \text{Coût de référence (10 000€)}$

$$R1 = CA(n) - CA(r)$$

Soit R2 la remise à la première boîte de 10%

$$R2 = (CA(n) - R1) \times 10\%$$

Soit R3 le capping.

Si  $CA(n) - R1 - R2 > 9M€$

$$\text{Alors, } R3 = (CA(n) - R1 - R2) - 9M€ \times 100\%$$

Lorsqu'un contrat est fondé sur des critères de performance, c'est un cas particulier. Le contrat fondé sur des critères de performance est un outil de régulation des prix susceptible de favoriser l'accès au marché pour les produits présumés innovants et coûteux. Ce sont des produits pouvant sauver des patients pour lesquels il n'y a plus aucune option disponible, mais qui coûtent très cher avec des données encore précoces et la nécessité de mettre en place une organisation spécifique à l'hôpital.

Les prix/remises sont conditionnés par le recueil et l'interprétation de données cliniques individuelles (contrat du type « satisfait ou remboursé » et contrat de prix conditionnels).

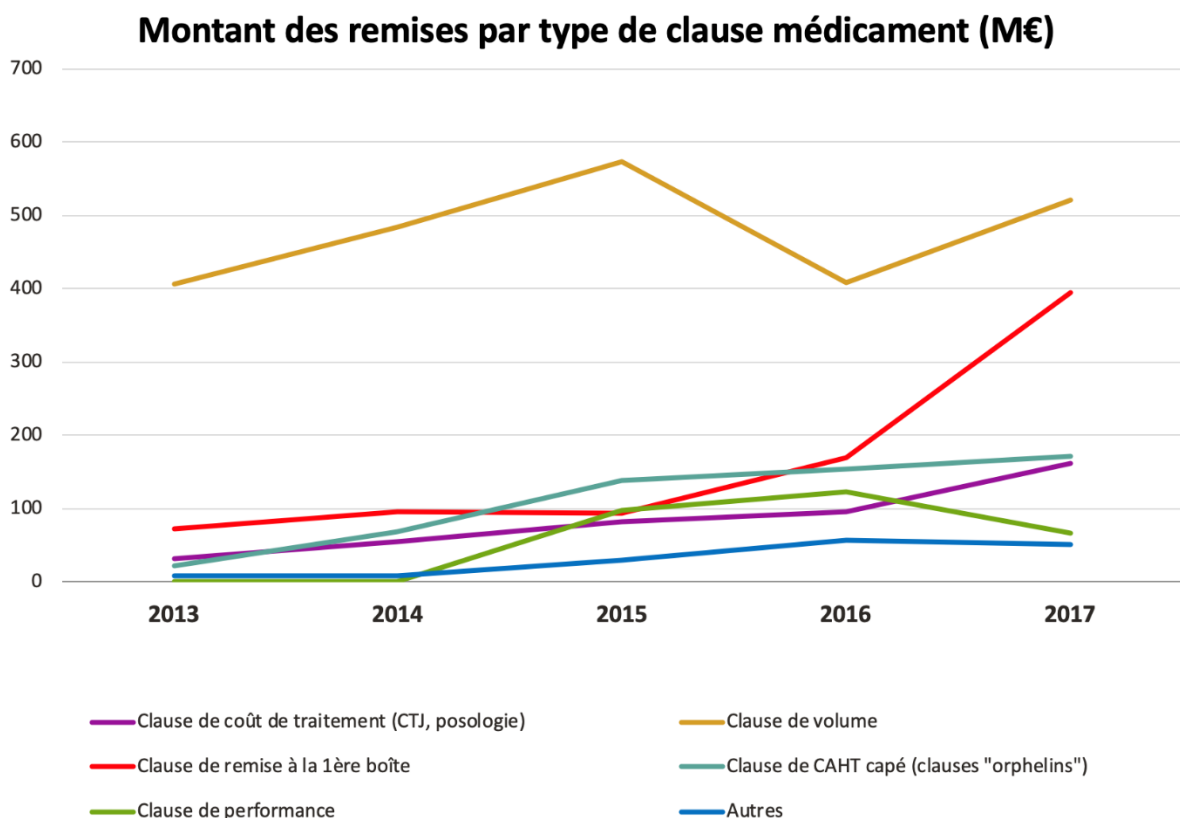
Lors de prix conditionnels, pour le CEPS, la fixation d'un prix est basée sur une ASMR élevée garantissant un prix européen mais il peut y avoir une évaluation à IV voire V de l'ASMR par la CT. Les renégociations sont longues et compliquées (souvent liées à l'interprétation des résultats de l'étude

demandée par les autorités comme condition de revoyure) aboutissant parfois à des contentieux. Pour l'industriel cela permet d'atteindre un prix de niveau européen.

Lors de contrat de type « satisfait ou remboursé », pour l'industriel c'est une mise en œuvre qui peut être très coûteuse en raison du recueil de données en vie réelle.

D'après le rapport d'activité CEPS de 2017(29), le montant brut des remises produits est de 1 365 M€, soit +36% par rapport à 2016. Ce montant est tiré vers le haut par les remises à la première boîte (le montant a été multiplié par 4 en deux ans) et les clauses prix-volume, comme le montre la figure ci-contre. Ces remises sont concentrées sur un nombre restreint de produits et de laboratoires. Plus de la moitié des remises sont représentées par cinq laboratoires et 10 produits ont la moitié des remises.

FIGURE 3 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LE MONTANT DES REMISES PAR TYPE DE CLAUSE MEDICAMENT EN M€



## 1.4.2 Lettre d'orientation ministérielle du 4 février 2019

La Lettre d'orientation ministérielle (LOM) est adressée à l'ancien président du CEPS, Maurice-Pierre Planel, dans l'attente de l'issue de la renégociation de l'accord-cadre avec le LEEM. Le document est daté du 4 février 2019, elle succède à celle du 17 août 2016.

Le CEPS a mis en ligne sur sa page internet la nouvelle LOM(12), signée des ministres de l'économie et des finances, des solidarités et de la santé, et de l'action et des comptes publics respectivement Bruno Le Maire, Agnès Buzyn et Gérald Darmanin.

Cette lettre, bien qu'elle soit relativement succincte, se positionne essentiellement en attente des résultats de la renégociation de l'accord-cadre Etat-industrie.

Un projet de nouvelle LOM a circulé à la fin de l'été 2018, dans la foulée de la réunion du Csis du 10 juillet 2018, mais le gouvernement a renoncé à la valider face à la levée de boucliers qu'il a déclenchée parmi les industriels. En effet, le projet de nouvelle LOM avait pour objectif de demander au président du CEPS de s'engager dans une politique de renégociation systématique des prix, associée à une réévaluation des impacts médico-économiques à chaque nouvelle arrivée sur le marché, indépendamment des chutes de brevet, en tenant compte de tous les comparateurs cités par la HAS. Cette approche systématique pose le cadre d'un nouveau principe valable pour tout produit dont le prix est fixé par le CEPS, avec une approche par pathologie (prix cohérent entre comparateurs des avis de la HAS) associée à une priorisation des éléments fondant la décision du CEPS (réglementation, puis accord-cadre). Le président aura mandat pour que tout événement modifiant l'offre sur le marché (génériques, biosimilaires, extension d'indication...) mais également une absence d'événement (une absence de réévaluation récente), puissent être l'occasion d'une baisse de prix de façon à entraîner une économie nette pour l'Assurance Maladie.

Outre la position d'attente de l'issue de la renégociation de l'accord-cadre, le texte aborde quatre points :

- Le rythme d'évolution du marché des médicaments remboursables ;
- Les règles de fixation des prix des médicaments ayant obtenu une note d'ASMR mineure (ASMR IV) ;
- La prise en compte des investissements et de l'export ;
- Les délais.

Sur la croissance du marché, la lettre s'inscrit strictement dans la continuité des promesses du Csis. « Dans le respect des objectifs votés par le Parlement, vous vous attacherez à ce que, conformément

*aux engagements du CSIS, la croissance du chiffre d'affaires des médicaments en France s'établit, au cours des 3 prochaines années, au moins à 0,5% et à 3% pour les médicaments innovants », indiquent les ministres. « Pour ce faire, vous utiliserez les outils pertinents de la vie conventionnelle et vous vous appuyerez sur les membres du CEPS, notamment la DSS et la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) pour vous fournir les éléments nécessaires à l'estimation de l'exécution des dépenses sur l'année en cours ».*

Concernant les médicaments avec un ASMR IV, une inflexion est apportée à la doctrine du CEPS. *« La règle de principe demeure que le prix des médicaments avec ASMR IV ne devrait pas entraîner de surcoût dans le coût du traitement. Si le médicament comparable le moins cher constituera une référence de la négociation, d'autres références pourront également être considérées lorsque cela est justifié. Dans ce cadre, les prix des médicaments dont l'ASMR est mineure (IV) ne pourront être tarifés à des niveaux comparables à ceux dont l'ASMR est au moins modérée (III) »,* détaillent les ministres.

Sur le développement de la prise en compte des investissements ou de l'export dans les négociations de prix, les ministres demandent au président du CEPS de *« s'appuyer sur l'article 18 de l'accord-cadre »*. Cet article prévoit que *« la fixation et la révision des conditions de prix d'une spécialité par le comité peut tenir compte des investissements, notamment en matière de recherche, de développement et de production réalisés dans l'Union européenne que ce soit par l'entreprise exploitante de l'AMM du produit ou par l'entreprise avec laquelle elle contracte en vue de réaliser ces investissements, notamment en application de l'article 35, alinéa a.iii du présent accord »*.

Enfin, les signataires invitent le président du CEPS à *« s'efforcer de réduire les délais de traitement par le comité tant lors de l'instruction que lors de la négociation, en poursuivant l'objectif qu'ils soient inférieurs au délai de 180 jours, sans pour autant conduire à des surcoûts pour l'assurance maladie »*.

*« Pour ce faire, vous instaurerez dès à présent le nouveau cadre du processus de négociation formalisé lors du Csis et vous lancerez le chantier de dématérialisation des procédures du CEPS, pour une mise en service en 2020. Vous veillerez également à limiter les reports itératifs de délibération en étant vigilant au nombre de demande par membre votant et par produit »,* ajoutent-ils.

### 1.4.3 Les chiffres clés : rapport d'activité du CEPS

Conformément à l'article D.162-2-4 du CSS, chaque année le CEPS remet un rapport sur l'activité de ses deux sections (médicament et dispositif médicaux) aux ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé, de l'économie et de l'industrie<sup>(30)</sup>.

Le dernier rapport d'activité date de 2018, il a été mis en ligne le 25 novembre 2019(31).

Un premier glissement a été observé à compter de l'exercice 2012, avec une publication à la fin de l'été, généralement avant le début de l'examen du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) par le Parlement.

Depuis l'arrivée de Maurice-Pierre Planel, fin 2015, le rapport 2015 a été publié en janvier 2017 et celui de 2016 en février 2018. Celui de 2017 est sorti en octobre 2018.

Alors que les rapports 2016 et 2017 ne comportaient plus de chapitre sur les dispositifs médicaux, celui pour 2018 est complet.

Le rapport d'activité est constitué de cinq chapitres :

- Les ventes et les dépenses de médicaments remboursables de l'année ;
- La fixation des prix des médicaments et la régulation économique de l'année ;
- Les autres modes de régulation ;
- Les statistiques d'activité du CEPS de l'année ;
- Les statistiques d'activité du CEPS de l'année précédente et de l'année en cours pour les dispositifs médicaux.

Ce rapport va faire un point sur les lettres de missions et les objectifs qui sont donnés par le Ministre de la santé chaque année. Il met en avant les résultats obtenus en ce qui concerne les délais pour le traitement des dossiers et va faire le point sur l'objectif principal qui est la réduction des dépenses de santé.

Plusieurs points sont à noter dans ce rapport d'activité 2018.

#### 1.4.3.1 Les dépenses

Le marché du médicament remboursable a crû de 2,2% à 26,7 milliards d'euros en 2018, avec une progression des ventes en officine et une stagnation des achats à l'hôpital. Le marché est reparti à la hausse après une année 2017 marquée par une quasi-stabilité.

En officine, les ventes en PFHT ont progressé de 3,25% à 18,61 milliards d'euros, sous l'effet de l'arrivée en ville de nouveaux anticancéreux (Ibrance®, Imbruvica® et Cabometyx®) qui ont réalisé 403 millions d'euros de chiffres d'affaire et des traitements de l'hépatite C auparavant délivrés uniquement par les pharmacies à usage interne. Cet effet structure a contribué à 8,6% de hausse.

L'effet structure (cela correspond à la déformation de la structure des ventes vers des médicaments plus coûteux) a représenté une hausse de 8,6% tandis que l'effet prix a été de -4,2% et l'effet volume de -1,2% (2,46 milliards de boîtes vendues).

Il s'agit de la première année de hausse des ventes en ville, après deux années de stabilisation (2016-2017) et trois années de baisse (2014-2015).

Afin de passer de l'évolution des ventes à l'évolution des dépenses dans le champ de l'ONDAM ville, il faut connaître l'évolution du taux moyen de remboursement. Le taux théorique moyen de remboursement continue d'augmenter pour 2018. Il est de 71%, en croissance depuis 2012.

#### 1.4.3.2 La régulation

La détermination d'un prix pour un produit en vue de son inscription au remboursement est encadrée par des règles, d'une part législatives ou réglementaires, et d'autre part conventionnelles. Dans leur mise en œuvre le Comité suit une doctrine.

L'article L. 162-16-4 du CSS en vigueur en 2018 détermine les règles de fixation du prix des médicaments remboursables par la sécurité sociale, vendus en officine.

La doctrine du Comité est un ensemble de considérations et de pratiques qui résultent des négociations déjà réalisées par le Comité, des orientations ministérielles qu'il reçoit et des positions constantes de la majorité de ses membres dans certaines situations.

#### 1.4.3.3 Les délais

Le délai de traitement des demandes de primo-inscription (à compter de la date de réception par le ministre chargé de la sécurité sociale de la demande jusqu'à la publication du prix au journal officiel) des médicaments non génériques en ville a connu une réduction de 4 jours en 2018 pour atteindre 209 jours.

Les délais pour l'ensemble des primo-inscriptions de médicaments de ville est passé de 134 jours en 2017(29) à 136 en 2018, bien en-dessous des 180 jours prévus par la réglementation européenne, grâce aux performances enregistrées pour les génériques (87 jours, en baisse de 9 jours par rapport à 2017).

Pour les non-génériques, le CEPS reconnaît en moyenne, 48 jours d’instruction, 52 jours de négociations et 18 jours pour la conclusion de la convention. Avant le passage par le comité, le délai avancé est de 47 jours pour la CT et après, il est de 44 jours pour la publication au JO.

*« Des délais d’accès au marché particulièrement longs sont souvent révélateurs de prétentions tarifaires incompatibles avec les éléments de doctrine du CEPS, les dispositions législatives et réglementaires relatives à la fixation du prix »,* commente le Comité.

A l’hôpital, les délais de traitement des demandes de première inscription ont fortement progressé, passant de 90 jours en 2017 à 115 en 2018. Pour les médicaments ni génériques ni biosimilaires, ce délai a bondi de 113 jours en 2017 à 160 jours en 2018. Pour les génériques il a augmenté de 71 à 81 jours et pour les biosimilaires, il a baissé de 90 à 46 jours.

Tous médicaments hospitaliers confondus, le délai moyen d’inscription sur la liste en sus est passé de 121 à 153 jours (pour un délai réglementaire de 180 jours) et celui sur la liste de rétrocession de 70 à 90 jours (délai réglementaire de 75 jours).

Le CEPS relève que le délai de 180 jours pour l’inscription sur la liste en sus n’a été dépassé que pour 15 médicaments (sur 78) avec un délai moyen pour la seule instruction de 181 jours.

Il note également que *« les délais sont plus longs pour les produits issus du dispositif ATU (Autorisation Temporaire d’Utilisation) /post-ATU, ce qui peut s’expliquer en partie par le fait que les entreprises ont moins d’urgence à négocier puisque le produit est déjà commercialisé à prix libre ».*

#### 1.4.3.4 Les contentieux

Le CEPS publie pour la première fois la liste de ses contentieux – pour partie anonymisée -, dans son rapport d’activité pour 2018.

L’annexe 5 du rapport présente d’une part les 10 nouvelles requêtes introductives en cours en 2018 et d’autre part les trois jugements rendus lors de la même année.

Les nouvelles requêtes introductives sont accompagnées de détails sur la juridiction (Conseil d’État, cour administrative d’appel de Paris, tribunal administratif de Paris ou de Cergy), la date de la requête (allant de juillet 2016 à décembre 2018), le secteur (médicament ou dispositif médical), l’objet (remise, tarif, notification remise taux L, suite annulation, tarif unifié) et le type de recours (en excès de pouvoir ou indemnitaire). Aucun détail ne figure en revanche sur les requérants.

Trois jugements ont été rendus en 2018. Il s’agit :

- D'une décision du Conseil d'Etat imposant au CEPS de réexaminer une demande de hausse de prix déposée par Crinex pour le traitement de la carence en vitamine D Uvestérol D® (ergocalciférol)
- Une décision comparable concernant Claradol® (paracétamol, Teofarma)
- Un jugement du tribunal administratif de Paris portant sur l'annulation de près de 15 millions d'euros de remises réclamées à Novo Nordisk sur la commercialisation de l'antidiabétique Victoza® (liraglutide), jugement confirmé par la cour administrative d'appel de Paris en octobre 2019.

#### 1.4.3.5 Activité en 2018

En ce qui concerne son activité en 2018, le CEPS a reçu 1059 nouvelles demandes de première inscription pour des médicaments de ville (+8%) avec un bond de 44% à 459 pour les non-génériques et une baisse de 10% à 60% pour les génériques.

Les dossiers clôturés ont augmenté de 24% (1068) avec une envolée de 54% (469) pour les non-génériques et une hausse de 8% (599) pour les génériques.

En conséquence, le stock à fin 2018 était stable avec 468 demandes correspondant à 213 dossiers.

Les demandes d'inscription en 2018 ont abouti à un accord dans 89% des cas (92% en 2017) avec un taux de 80% pour les princeps (84% en 2017).

Le CEPS a dénombré 948 publications au JO en 2018, dont 60% de génériques, 30% de biosimilaires, 33% de médicament sans ASMR (ASMR V) et 4% avec une ASMR supérieure à V.

Le Comité signale qu'il a également clôturé 475 demandes de réinscription et 210 demandes d'extension d'indication pour des médicaments de ville.

Concernant l'article 18 (prise en compte des investissements dans l'Union européenne), le CEPS indique qu'il a octroyé une stabilité de prix dans trois cas en 2018, à chaque fois à l'occasion d'une révision de prix, pour des périodes de 18 à 36 mois. Depuis la signature du nouvel accord-cadre début 2016, cet article a été mis en œuvre à six reprises.

Parmi la dizaine de demandes, « *les investissements importants concourant réellement à une modernisation de l'appareil de production font figure d'exception. Il faut souligner que cet avantage de stabilité vient dans la majorité des cas se cumuler avec les octrois de crédits de remise au titre du CSIS (Conseil stratégique des industries de santé)* », constate-t-il.



Concernant l'article 24 (inscription accélérée au remboursement pour des médicaments à ASMR V), cinq dossiers ont abouti à une fixation de prix en 2018 « *en respectant les délais de signature prévus dans l'accord-cadre* », explique le comité.

« *Dans le même temps, quatre produits candidats ont reçu un SMR insuffisant, interrompant la procédure, et pour deux autres produits, l'entreprise a souhaité rejoindre une négociation classique une fois les cibles du comité connues* », poursuit-il.

#### 1.4.3.6 Économies réalisées

Comme en 2017, le CEPS a dépassé en 2018 l'objectif de baisses de prix qui lui était fixé pour le médicament, générant une économie de 995 millions d'euros au lieu des 970 millions prévus dans la LFSS. « *Plus de 4000 présentations ont fait l'objet d'une baisse de prix sur l'année, dont 70% sont des génériques. Les baisses de prix représentent les trois quarts de l'activité du comité en termes de nombre de dossiers clôturés dans l'année* ».

Pour les médicaments délivrés en officine relevant de l'ONDAM de ville, l'économie réalisée sur des produits encore protégés par un brevet est ressortie à 253 millions d'euros, dont 234 millions pour des produits « *dont les prix ont baissé sans lien avec une quelconque générotation* ». Ces baisses ont contribué pour 23% au total des économies réalisées en 2018.

Dix classes thérapeutiques ont concentré les trois quarts des 234 millions d'euros d'économies.

Le CEPS souligne qu'en cas de négociation infructueuse avec un laboratoire, il n'a eu recours à aucune décision unilatérale en 2018.

En ce qui concerne les remises conventionnelles sur le médicament obtenues par le CEPS en 2018, elles ont bondi de près de 35% pour atteindre 2,1 milliards d'euros.

Après déduction des avoirs, le montant des remises ressort à 1,96 milliards d'euros.

Pour les remises produits, « *depuis 2012, le montant a été multiplié par quatre. Sur la même période, le nombre de produits concernés par un contrat de remise produit a doublé, passant de 115 en 2012(32) à 240 contrats en 2018* ».

## 1.5 Les délais d'accès au marché de l'AMM au JO : la France, un pays en deça des attentes

Le délai moyen entre l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et la publication<sup>(33)</sup> de la prise en charge au JO est de 563 jours en France, selon des statistiques publiées par le LEEM. Les chiffres du LEEM portent sur 67 médicaments (hors biosimilaires, hybrides et génériques), anticancéreux ou non, qui ont obtenu un avis de la CT pour une primo-inscription entre le 1er juin 2015 et le 15 avril 2018 et ayant eu une publication de leur prix au JO à la date de l'étude.

A noter que le délai moyen entre la date d'AMM et celle de l'avis de la CT était de 260 jours et que celui entre l'avis de la CT et la publication du prix au JO était de 303 jours. Cela représente donc au total 563 jours.

Dans la figure ci-dessous, il ressort que les délais sont en moyenne beaucoup plus longs pour les ASMR V entre l'AMM et le dépôt de la demande auprès de la CT et que le délai entre l'avis de la CT et la publication au JO est rallongé pour les ASMR I à III. Ainsi, on s'aperçoit que c'est la partie de négociation avec le CEPS qui rallonge les délais d'accès au marché. En effet, c'est la partie la plus critique pour le laboratoire car la fixation du prix va déterminer son chiffre d'affaire et potentiellement les prix du produit dans les autres pays européens.

Ainsi, 64 médicaments ayant fait l'objet d'un avis de la CT pour une primo-inscription entre le 1<sup>er</sup> juin 2015 et le 15 avril 2018 ont été retenus pour calculer le délai entre l'AMM, le dépôt de la demande auprès de la HAS, l'avis de la CT et le délai de négociation avec le CEPS.

FIGURE 4 : DELAIS D'ACCES AU MARCHÉ EN FONCTION DU NIVEAU D'ASMR

Délais entre l'AMM et le dépôt de la demande auprès de la CT	Délais entre le dépôt de la demande et l'avis de la CT	Délais entre l'avis de la CT et la publication au JO	Délais entre le dépôt de la demande et la publication au JO	Délais entre l'AMM et la publication au JO
<b>ASMR I à III - n=9</b>				
Moyenne = 79 jours Médiane = 30 jours [Min : -63 – Max : 514]	Moyenne = 170 jours Médiane = 125 jours [Min : 90 – Max : 475]	Moyenne = 441 jours Médiane = 400 jours [Min : 189 – Max : 776]	Moyenne = 611 jours Médiane = 530 jours [Min : 307 – Max : 1013]	Moyenne = 691 jours Médiane = 557 jours [Min : 454 – Max : 1042]
<b>ASMR IV - n=19</b>				
Moyenne = 22 jours Médiane = 22 jours [Min : -38 – Max : 91]	Moyenne = 162 jours Médiane = 153 jours [Min : 93 – Max : 247]	Moyenne = 365 jours Médiane = 300 jours [Min : 64 – Max : 966]	Moyenne = 520 jours Médiane = 471 jours [Min : 196 – Max : 1129]	Moyenne = 582 jours Médiane = 540 jours [Min : 223 – Max : 1135]
<b>ASMR V - n=36</b>				
Moyenne = 124 jours Médiane = 63 jours [Min : -105 – Max : 560]	Moyenne = 152 jours Médiane = 139 jours [Min : 50 – Max : 503]	Moyenne = 217 jours Médiane = 191 jours [Min : 50 – Max : 567]	Moyenne = 369 jours Médiane = 370 jours [Min : 128 – Max : 733]	Moyenne = 493 jours Médiane = 454 jours [Min : 182 – Max : 952]

Source : LEEM

D'après le Rapport Polton(24), l'obtention de l'AMM en procédure centralisée va prendre en moyenne 210 jours pour une opinion positive. La décision du CHMP se fait en 67 jours et la notification en 90 jours.

### 1.5.1 Fast track

D'après l'article 24 de l'accord-cadre, « les entreprises commercialisant une spécialité pour laquelle il n'existe pas de comparateur ayant perdu son brevet, qui déposent un dossier à la commission de la transparence en vue d'obtenir une ASMR V et qui proposent un prix, le cas échéant exprimé en coût de traitement journalier, inférieur au prix des comparateurs, peuvent demander, concomitamment au dépôt du dossier à la commission de la transparence, à bénéficier d'une procédure simplifiée de fixation du prix ». Il est ajouté que « dans le cas où il accepte cette demande, le Comité s'engage, sous réserve que l'avis définitif de la commission de la transparence attribue une ASMR V à la spécialité, à ce qu'un avenant conventionnel soit signé dans les deux semaines suivant la publication de l'avis et que l'arrêté d'inscription ainsi que l'avis de prix soient publiés au Journal Officiel dans les délais les plus stricts. L'avenant inclut une clause d'adaptation du prix du produit en fonction d'un suivi périodique de

*l'évolution du prix moyen pondéré des comparateurs, le cas échéant exprimé en CTJ (Coût de traitement journalier) ».*

Le rapport d'activité 2018 du CEPS précise également cet article 24. Le but de cet article est de proposer « un accès simplifié et accéléré aux médicaments sans ASMR. Il s'agit d'un échange anticipé sur la base d'une volonté claire de l'industriel d'accepter une décote suffisante liée à l'ASMR V par rapport au comparateur pour mener à bien cette procédure accélérée ».

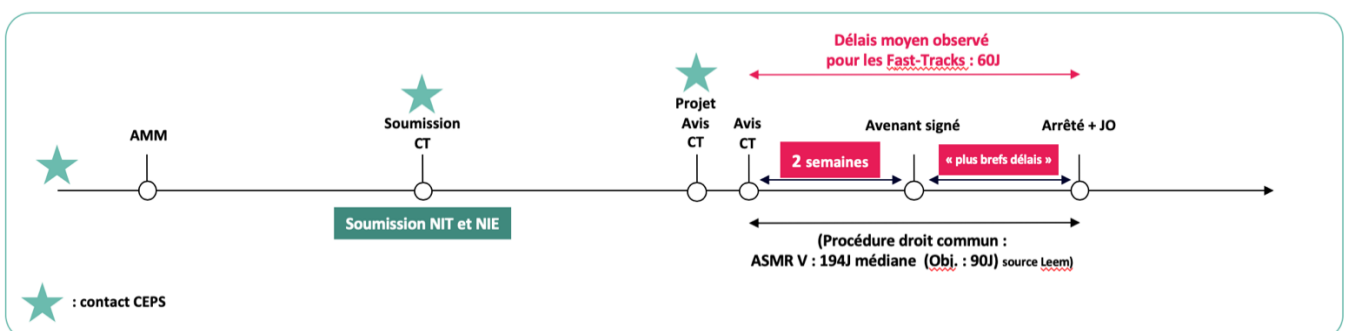
Pour que ce processus soit fructueux, il faut que « le Comité ait déjà traité des produits analogues dont les modalités de calcul des coûts de référence soient simplement transposables. Ainsi il s'avère que des produits dont le calcul des coûts de traitement ou celui de leurs comparateurs relèvent d'une certaine complexité, ne sont pas des bons candidats à l'article 24 ».

En cas d'ASMR V, un process de **Fast-Track**(27) peut être envisagé par le laboratoire et les autorités de santé.

Le Fast-Track est un dispositif expérimental consistant en une procédure simplifiée et accélérée de fixation de prix. Les conditions sont les suivantes :

- Pas de comparateur ayant perdu son brevet ;
- Déposer à la CT un dossier en vue d'obtenir une ASMR V ;
- Proposer un prix inférieur au prix des comparateurs.

**FIGURE 5 : FRISE CHRONOLOGIQUE PRESENTANT LE DELAI D'ACCES AU MARCHÉ EN PROCESS FAST-TRACK**



### 1.5.2 La France, un pays en deca des attentes

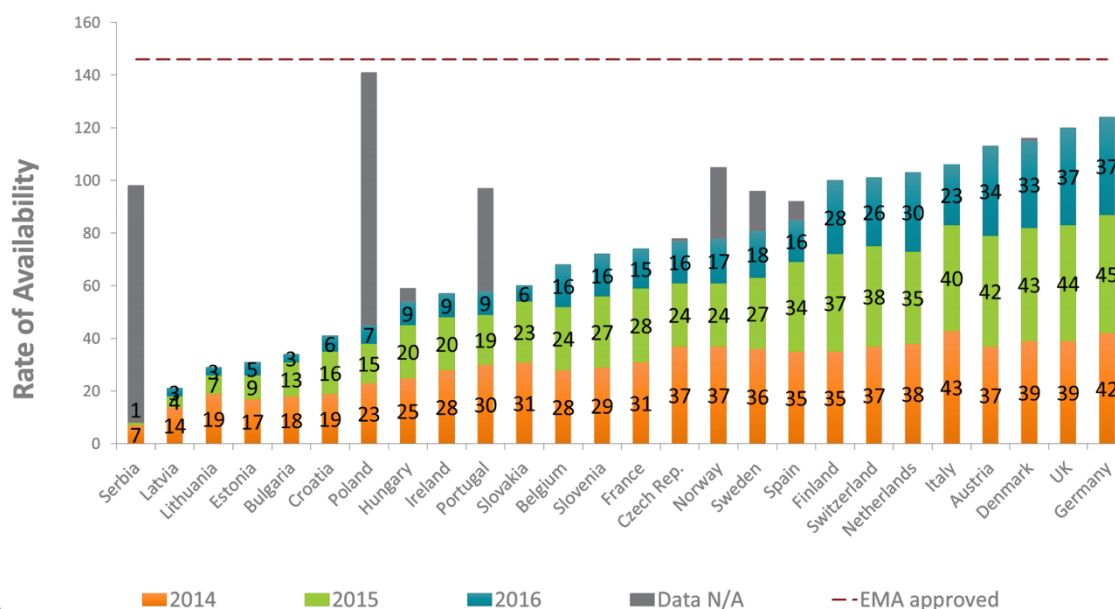
L'EPFIA a réalisé une étude en 2018(34) portant sur deux points : les taux de disponibilités et les délais d'attente dans les pays européens.

Le taux de disponibilité, mesuré par le nombre de médicaments disponibles pour les patients dans les pays européens. Pour la plupart des pays, il s'agit du moment où le produit accède à la liste des médicaments remboursables.

Le délai moyen entre l'autorisation de mise sur le marché et l'accès au patient est mesuré par le nombre de jours s'écoulant de la date de l'autorisation de mise sur le marché au dernier jour des procédures administratives d'autorisation de mise sur le marché.

L'étude s'est faite sur la base de 121 produits approuvés par l'EMA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2017 et trente pays ont été inclus dans l'étude.

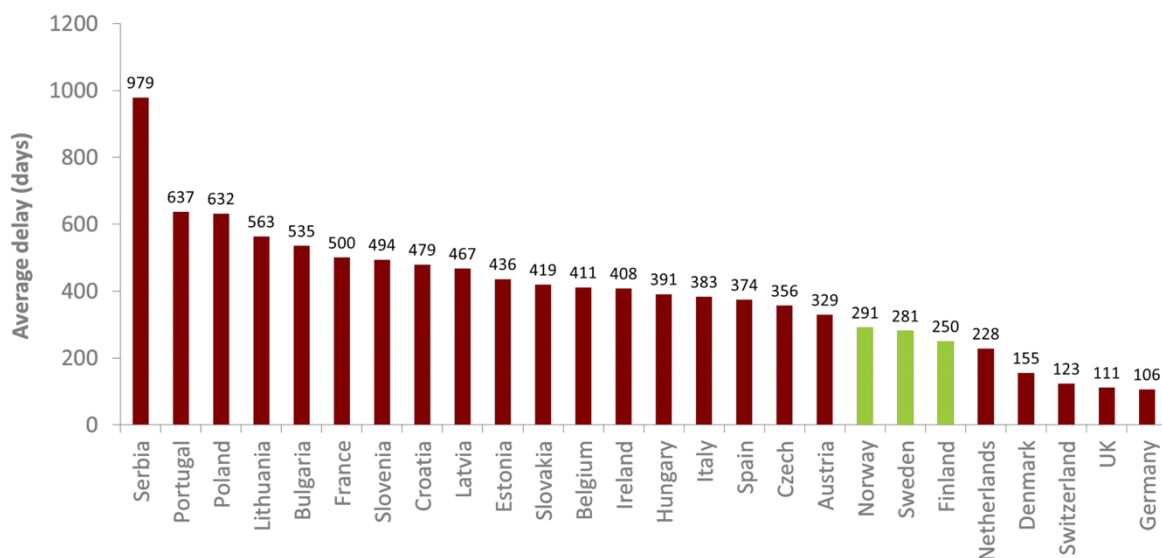
**FIGURE 6 : TAUX DE DISPONIBILITES DES MEDICAMENTS AUX PATIENTS DANS LES DIFFERENTS PAYS D'EUROPE**



Source : EFPIA

D'après ce graphique, on peut remarquer que la France a 74 produits disponibles par rapport à l'Allemagne qui a par exemple, 124 produits disponibles. Parmi les pays de l'EU5 qui sont la France, l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et l'Espagne, la France se positionne en dernière position au regard des taux de disponibilités.

FIGURE 7 : DELAI MOYEN D'ACCES AU MARCHÉ EN EUROPE

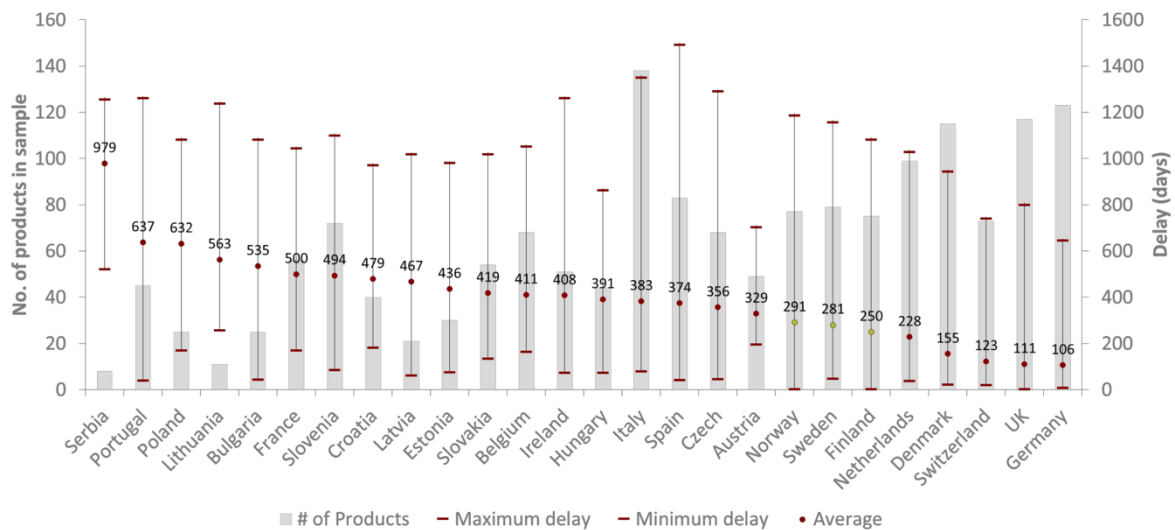


Source : EFPIA

Pour la plupart des pays, l'accès des patients équivaut à l'octroi de l'accès à la liste de remboursement, sauf pour les produits hospitaliers en Finlande, Norvège, Suède où certains ne sont pas couverts par le régime général de remboursement et le délai zéro fait donc baisser artificiellement la médiane et la moyenne.

En France, certains produits innovants sans concurrents peuvent être mis à disposition avant l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre du système d'Autorisations Temporaires. Comme elles ne sont pas prises en compte dans l'analyse, la moyenne pour la France est plus élevée qu'en réalité. Cependant, la position de la France reste très critique en terme de délai moyen d'accès au marché comparé à ses voisins européens de l'EU5. En effet, avec une moyenne de 500 jours, c'est bien plus que l'Italie (383 jours), le Royaume-Uni (111 jours) et l'Allemagne (106 jours).

**FIGURE 8 : DELAI MEDIAN D'ACCES AU MARCHÉ EN EUROPE**



Source : EFPIA

Ce dernier graphique montre encore les grandes disparités qui peuvent exister dans les délais d'accès au marché en Europe. En France, par exemple, le minimum a été de 200 jours environ versus 1200 jours au maximum.

L'accès des patients aux nouveaux médicaments est très varié en Europe, le taux de disponibilités étant le plus élevé dans les pays d'Europe occidentale et le plus faible dans les pays d'Europe centrale et orientale.

Le délai moyen entre l'autorisation de mise sur le marché et l'accès des patients peut varier d'un facteur supérieur à x 10 à travers l'Europe, les patients d'Europe occidentale accédant aux nouveaux produits 100 à 200 jours après l'autorisation de mise sur le marché et les patients d'Europe centrale et orientale entre 500 et 1000 jours.

Même au sein d'un même pays, il existe une grande variation dans la rapidité d'accès des patients aux différents produits et souvent le niveau de variation au sein d'un même pays est plus important qu'entre les pays, par exemple les délais les plus courts par rapport aux plus longs en Italie (77 contre 1349 jours), en Irlande (71 contre 1259 jours) et au Portugal (39 contre 1259 jours).

L'accès au marché en France est un processus complexe avec de nombreux acteurs qui agissent lors des différentes étapes de la mise sur le marché du médicament. L'évaluation clinique correspondant à l'admission au remboursement est dictée par la doctrine de la commission de la Transparence. Ces dernières années ont vu apparaître dans les avis, en particulier dans le domaine des produits en

immunologie, les études médico-économiques à savoir les méta-analyses en réseau. Le rapport d'activité de la HAS fournit les chiffres clés de l'année. Cependant, l'évaluation des médicaments est remise en question depuis quelques années et des réformes sont prévues dans les années à venir probablement. L'évaluation médico-économique devient une partie de l'évaluation du médicament de plus en plus importante et peut avoir un impact sur la fixation du prix d'un produit. Cette dernière est régie par les accords cadre LEEM/CEPS ainsi que la lettre d'orientation ministérielle. Le rapport d'activité du CEPS nous livre les chiffres clés de l'année passée. Enfin, au regard des autres pays européens, la France présente un des plus longs délais d'accès au marché de l'AMM à la parution du prix au journal officiel.

Ainsi, après cette première partie théorique présentant les subtilités du marché français et de son processus d'accès au marché, il est important de passer à l'analyse des déterminants de l'ASMR pour les produits en immunologie qui permet de voir en pratique les avis de la CT et ses conclusions en lien direct avec le niveau de preuves amené par le laboratoire.



## 2 Déterminants de l'ASMR en Immunologie

L'analyse des déterminants de l'ASMR en immunologie est une analyse que j'ai réalisée afin de perfectionner et d'anticiper au mieux les stratégies d'accès au marché. En effet, en immunologie il est essentiel de réaliser des benchmarks et de comprendre ce qui conduit l'évaluation en immunologie.

### 2.1 Objectif

Cette étude a pour objectif principal l'analyse des critères influençant l'appréciation du SMR et de l'ASMR des médicaments en immunologie par la CT. En effet, cette analyse permet de mieux comprendre comment raisonne la CT et d'anticiper leurs décisions.

### 2.2 Méthodologie

L'analyse a été construite en se basant sur les trois piliers de l'évaluation médico-technique de la CT qui sont :

- Le niveau de preuve scientifique :
  - o Design de l'étude
  - o Schéma de l'étude (Dosage, durée du traitement, description des bras)
  - o Nature des critères de jugement clinique
- Pertinence clinique :
  - o Pertinence du comparateur
  - o Quantité d'effet sur les critères de jugement clinique
  - o Profil de tolérance
  - o Transposabilité de la population utilisée lors de l'étude clinique à la population réelle malade
- Impact pour le patient en terme :
  - o De mortalité / survie
  - o De morbidité
  - o De qualité de vie
  - o D'adhésion / praticabilité

Concernant le niveau de preuve scientifique, par exemple le nombre de patients est à moduler avec la fréquence de la pathologie ou du positionnement du médicament dans la stratégie thérapeutique, type de dernière ligne. Le type d'étude va être par exemple une étude de phase III, randomisée double aveugle.

On va regarder si c'est une étude de supériorité directe, de non-infériorité ou bien de non-infériorité avec possibilité de supériorité. Il peut également y avoir des essais de phase II, des études en ouvert (qui sont peu considérées sauf pour la tolérance).

Le schéma de l'étude, quant-à-lui va concerner la présence d'un comparateur actif ou pas et le plan d'analyse statistique : est-ce qu'il y a une stratification en sous-groupe prévue en amont ou bien une analyse post-hoc.

Enfin, nous allons regarder la nature des critères de jugement : de préférence clinique, critère de substitution (par exemple HbA1c dans le diabète), la mesure à court terme ou à long terme comme pour les maladies chroniques, les critères secondaires hiérarchisés ou pas.

Concernant la pertinence clinique des résultats, nous allons nous demander si le bénéfice est suffisant pour justifier la prise en charge.

La première question qui se pose est la pertinence du comparateur dans les études. Il doit être positionné au même niveau dans l'indication visée, il doit être largement utilisé dans l'indication visée. Le hors-AMM est possible s'il y a force de l'usage et s'il y a assez de documentation sur les connaissances scientifiques. Il doit être pertinent au regard de certaines populations et nous devons tenir compte de la dynamique de l'innovation et de l'évolution des recommandations.

La quantité d'effet doit être statistiquement démontrée sur le critère principal et doit être quantifiée de manière relative en fonction d'un comparateur pertinent. De plus, la quantité d'effet doit être démontrée sur les critères secondaires.

Le profil de tolérance dans les études correspond au nombre d'évènements survenus versus le comparateur, la nature des évènements (graves ou pas / ayant conduit à l'arrêt du traitement ou pas / réversible ou non). Il faut également être attentif aux données de tolérance sur le long terme, notamment à travers une phase d'extension en ouvert par exemple.

Concernant la quantité d'effet, il faut la mettre en relation avec le devenir des patients, le profil des patients et la posologie. Par exemple, hormis la perte d'efficacité, il faut regarder le pourcentage de patients ayant quitté l'étude ou bien arrêté le traitement. Cela donne une idée soit du profil de

tolérance soit de la difficulté à administrer le traitement. S'il y a une perte de patients supérieure à 10%, c'est un problème. De plus, le profil des patients à la baseline doit être identique dans les deux bras, conforme à l'AMM et transposable à la vie réelle. Si les patients sont triés sur le volet, cela ne correspondra vraisemblablement pas à la réalité. Enfin, la posologie administrée tout au long de l'étude doit être en ligne avec le RCP(Résumé des Caractéristiques du Produit).

Afin de savoir si les preuves permettent de conclure à un changement de l'état de santé des patients, il faut suivre l'impact sur la mortalité/survie, l'impact sur la morbidité, l'impact sur la qualité de vie et l'adhésion.

L'impact sur la mortalité se réfère à l'existence d'un effet démontré ou attendu sur l'allongement de la survie des patients. Par exemple en oncologie c'est l'OS (Overall Survival) et pour le HIV (Virus de l'immunodéficience humaine) c'est l'évitement des cancers du foie.

L'impact sur la morbidité, quant-à-lui se réfère aux bénéfices démontrés ou attendus soit sur les aptitudes fonctionnelles soit sur l'amélioration de certains symptômes liés à la maladie.

L'impact sur la qualité de vie se réfère aux données documentées ou attendues. Tous les effets attendus sont pris en compte, résultat des bénéfices cliniques, des effets indésirables, des progrès galéniques, des modalités d'administration. Par ailleurs il faut se poser la question de l'effet des traitements sur l'observance, est-ce que tel traitement facilite la prise en charge ? est-il adapté au patient ? Par exemple, le fardeau du nombre de cachets en HCV.

Ainsi, le tableau s'est divisé en différentes parties.

Les données collectées afin de décrire les caractéristiques des médicaments immunologiques demandant l'inscription au remboursement ont été :

- L'identité du produit :
  - L'ASMR
  - L'aire thérapeutique
  - Le nom de spécialité
  - L'indication concernée
  - Date de 1<sup>er</sup> JO
  - Date de la publication de l'avis de la transparence à la CT
- L'AMM :
  - Laboratoire

- Liste concernée
- Classification (Inscription / Extension d'indication)
- Date AMM
- Type d'AMM
- Titre de l'AMM
- Ligne
- ATU/RTU :
  - ATU/RTU
  - Type ATU/RTU
  - Date ATU/RTU
  - Date fin ATU/RTU
  - Indication ATU/RTU
- List en sus :
  - Liste en sus
  - Date

Pour l'analyse des critères influençant l'appréciation du SMR, les données recueillies correspondent aux cinq dimensions réglementaires définies dans le CSS(16) : la gravité de la maladie, la visée du traitement, la quantité d'effet (rapport efficacité/effets indésirables), la place du médicament dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt de santé publique (ISP).

Le besoin thérapeutique, qui est évalué par la présence ou l'absence d'alternatives thérapeutiques a également été recueilli pour l'évaluation de l'appréciation du SMR bien qu'il ne fasse pas parti des critères constitutifs du SMR.

- Indication :
  - Restriction indication
  - Association
  - Nom association
  - Besoin thérapeutique
- SMR :
  - Titre SMR
  - Libellé ASMR
- Intérêt de santé publique :
  - Oui/Non
  - Libellé

Enfin, les critères recueillis relevant de l'appréciation de l'ASMR sont les suivants :

- Contexte :
  - o Nombre de comparateurs pertinents
  - o Noms des comparateurs pertinents
- Études déposées :
  - o Nombre d'étude
  - o Note (Une note de A correspond à un essai randomisé comparatif double aveugle, une note de B est un essai ouvert comparatif randomisé, une note de C est un essai non comparatif et une note de X correspond à une méta-analyse)
- Design Étude pivot :
  - o Note attribuée de manière arbitraire à l'étude (A correspond à une étude randomisée comparative double aveugle, B correspond à une étude en ouvert comparative randomisée, C est une étude non comparative et X est une méta-analyse)
  - o Phase
  - o Étude (supériorité ou non-infériorité si précisé)
  - o Nombre de patients inclus
  - o Aveugle
  - o Ouvert
  - o Randomisé
  - o Comparatif
  - o Transposabilité population générale
  - o Commentaire
  - o Type de comparaison
  - o Comparateur de l'essai
  - o Actif
  - o Pertinence du comparateur
  - o Méthodologie
  - o Critère de jugement principal
  - o Résultat
  - o Commentaires
  - o Critères secondaires
  - o Critères secondaires hiérarchisés
  - o Résultat
  - o Commentaires

- Efficacité
- Pertinence de l'effet
- Tolérance
- Commentaires
- Études en cours
- Qualité de vie
- Commentaires
- Retenue
- Discussion
  - Données manquantes / complémentaires
  - Points positifs
- ASMR :
  - ASMR demandée
  - ASMR obtenue
  - Titre ASMR
  - Libellé ASMR
- Population cible

Ainsi, 26 produits ont été répertoriés ayant eu leur avis CT publié entre le 1<sup>er</sup> février 2012 et le 3 octobre 2018. L'analyse a porté sur l'ensemble des avis définitifs rendus par la CT concernant les demandes d'inscription et d'extension d'indication des médicaments en immunologie. Ont été exclus de l'analyse les projets d'avis ayant fait l'objet d'une demande de retrait par le laboratoire avant que l'avis n'ait été définitif.

J'ai défini la période d'analyse. La restriction de cette période est apparue la plus pertinente afin de garantir une cohérence et une homogénéité avec l'évaluation actuelle, tout en ayant un nombre d'avis conséquent.

Les indications nous intéressant sont les indications du produit principal d'AbbVie : HUMIRA® ainsi que les indications potentielles futures des deux nouveaux produits d'AbbVie : Risankizumab et Upadacitinib. Ainsi 16 indications thérapeutiques ont été sélectionnées :

- Artérite à cellules géantes
- Arthrite juvénile idiopathique
- Arthrite liée à l'enthésite
- Dermatite atopique
- Maladie de Crohn

- Maladie de Crohn pédiatrique
- Maladie de Verneuil
- Polyarthrite Rhumatoïde
- Psoriasis
- Psoriasis pédiatrique
- Rectocolite Hémorragique
- Rectocolite hémorragique pédiatrique
- Rhumatisme psoriasique
- Spondylarthrite ankylosante
- Spondyloarthrite axiale
- Uvéite

Ces indications thérapeutiques sont ainsi réparties en quatre aires thérapeutiques : dermatologie, gastroentérologie, ophtalmologie et rhumatologie.

La liste des avis définitifs a été extraite à l'aide de la base de données Prismaccess<sup>®</sup> de Prioritis qui a permis de cibler la recherche par type d'aire thérapeutique et par code ATC (classifications Anatomique, Thérapeutique et Chimique) : ATC L04B (inhibiteurs du TNF-alpha) et L04C (inhibiteurs d'interleukines). A la suite de cette extraction, n'ont été retenus que les comparateurs cliniquement pertinents de Humira<sup>®</sup>.

Les données permettant de dresser l'état des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments en immunologie ont été recueillies à partir des avis de la transparence. Ces données ont été codées dans un fichier Excel selon une grille de codage prédéfinie (cf. Annexe 1 – Grille de lecture standardisée prédéfinie). Aucune interprétation n'a été effectuée dans ce fichier Excel, les données ont été retranscrites telles que mentionnées dans les avis de la CT.

Pour chaque indication autorisée d'un médicament, ces données ont été codées, ou bien, pour chaque ASMR ou SMR attribué lorsque des sous-indications ont été définies par la Commission de la Transparence. Par exemple, si dans un avis, un médicament obtient le même niveau de SMR et d'ASMR pour toutes ses indications, alors il n'y aura qu'une seule ligne sur le tableau Excel. En revanche, si un médicament reçoit différents ASMR ou SMR, alors il y aura plusieurs lignes pour un même produit : une ligne pour chaque indication ou sous-indication concernée. Ainsi le nombre d'ASMR et de SMR sera supérieur au nombre d'avis rendus et de médicaments évalués. De plus, pour rappeler lorsqu'un SMR insuffisant est octroyé, il n'entraîne pas d'appréciation de l'ASMR, ce qui pourra également avoir un impact différentiel entre le nombre d'ASMR et de SMR formulé.

Afin d'établir l'état des lieux de la doctrine d'évaluation des médicaments en immunologie par la CT, les différents niveaux d'ASMR et de SMR furent croisés avec chacun des éléments constitutifs de leur évaluation pour apprécier leurs poids respectifs.

Cependant, comme dans la plupart des médicaments en immunologie, quand plusieurs études cliniques sont déposées par le laboratoire, seule l'étude clinique qui a été considérée comme la plus pertinente et ayant porté la décision de la CT, est retenue.

L'analyse descriptive est effectuée à partir du fichier Excel. De plus, dans cette étude aucune hypothèse statistique n'a été formulée.

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 L'environnement des avis de transparence

#### 2.3.1.1 Caractéristiques des médicaments en immunologie évalués entre 2012 et 2018 par la Commission de la Transparence

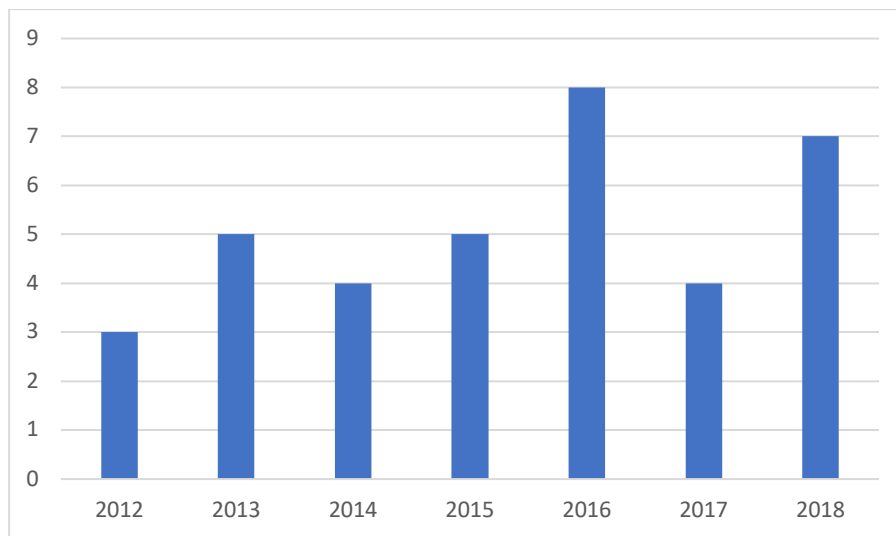
Durant la période étudiée (1<sup>er</sup> février 2012 au 3 octobre 2018), 26 médicaments en immunologie, dans 43 indications ou sous-indications ont été examinées par la CT.

Il s'agissait dans 100% des cas d'une procédure centralisée pour la demande d'AMM. Il s'agissait dans 47% des indications (n=20) d'une primo-inscription et dans 53% d'une extension d'indication. A noter que 100% ont sollicité une inscription aux collectivités dont 84% ont également demandé une inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

Dans la figure 9, on peut voir la répartition du nombre d'indications entre 2012 et 2018. On peut voir le pic en 2016 avec 8 indications puis 2018 en deuxième position avec 7 indications. C'est bien plus qu'en 2012, 2014 ou 2017 par exemple.

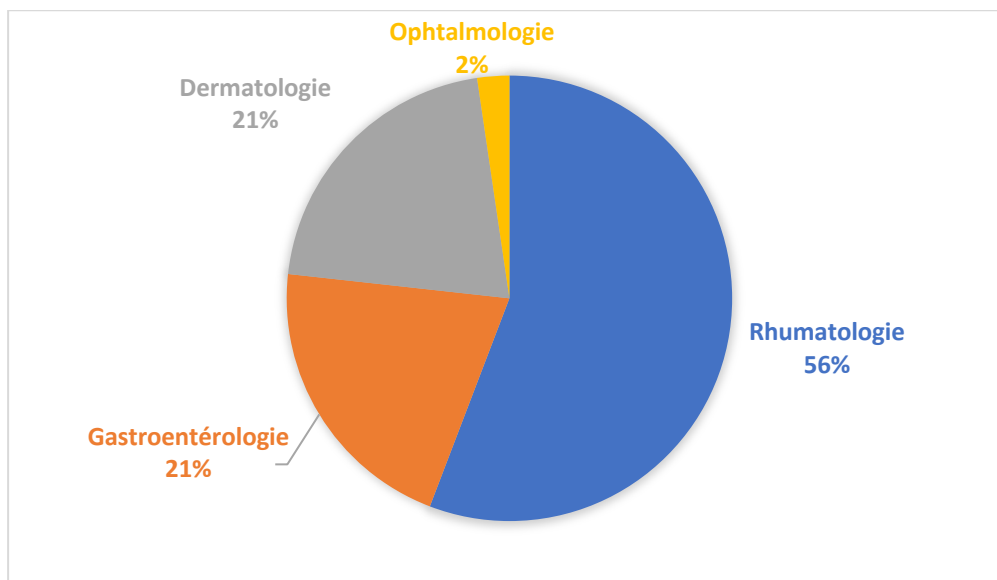


**FIGURE 9 : REPARTITION DU NOMBRE D'INDICATIONS EVALUEES DURANT LA PERIODE 2012-2018**



Durant la période de l'étude seuls trois médicaments ont bénéficié d'une ATU et un médicament d'une RTU. Pour rappel une RTU (Recommandations Temporaires d'Utilisation) a pour objectif de « *sécuriser l'utilisation des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés* »(35), c'est à dire encadrer des prescriptions hors AMM.

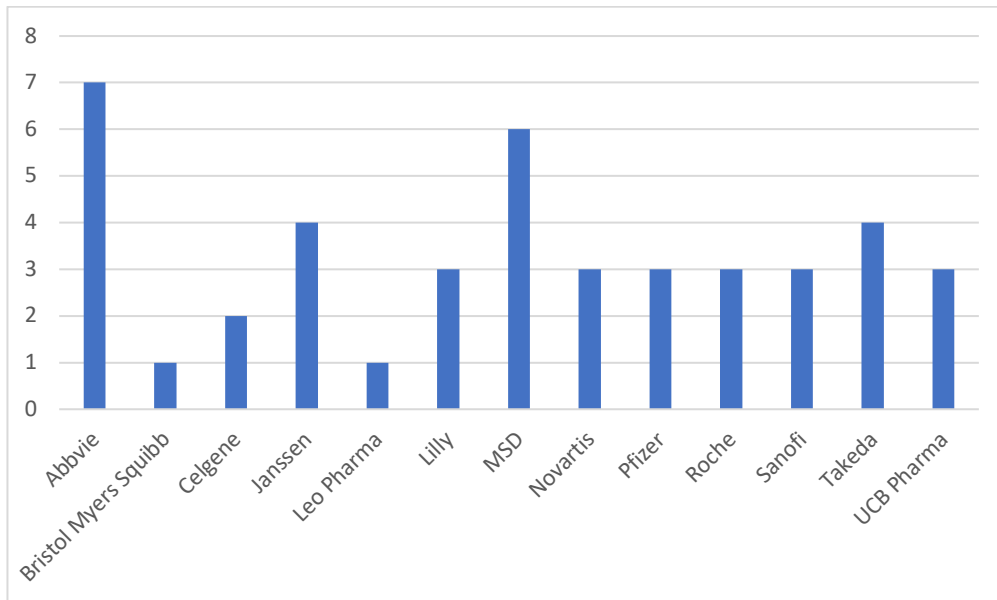
**FIGURE 10 : NOMBRE D'INDICATIONS / AVIS PAR AIRE THERAPEUTIQUE**



D'après la figure 10, les avis de la CT en immunologie concernent principalement la rhumatologie, répartis entre une dizaine de laboratoires. La rhumatologie représente ainsi la proportion la plus importante d'avis émis par la CT par rapport à la gastroentérologie, la dermatologie et l'ophtalmologie.

D'après le graphique présenté en figure 11, beaucoup de laboratoires se positionnent dans le domaine de l'immunologie. Abbvie et MSD se démarquent avec leur produit respectif Humira® aux nombreuses indications ainsi que Simponi®.

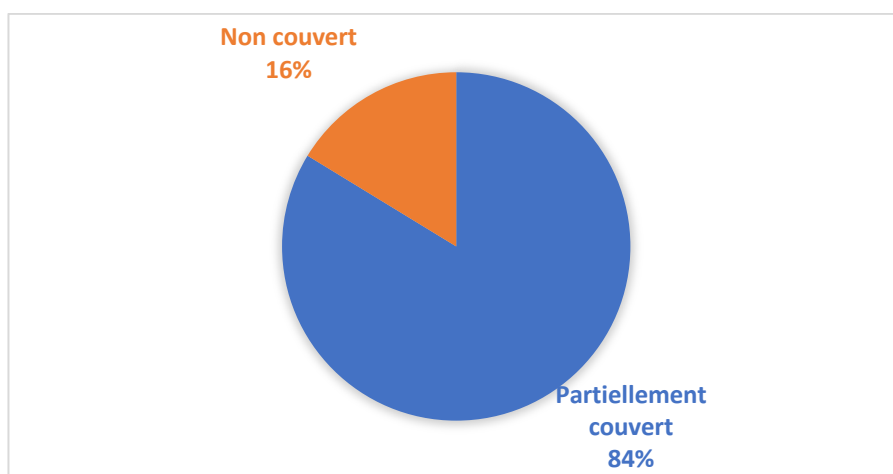
**FIGURE 11 : NOMBRE D'INDICATIONS / AVIS PAR LABORATOIRE**



### 2.3.1.2 Besoin médical et niveau de SMR

Le besoin médical est de plus en plus considéré comme étant partiellement couvert en immunologie. Il est partiellement couvert dans plus de 80 % des cas comme on peut le voir dans la figure 12. De nombreuses alternatives sont disponibles et la valeur des produits ne peut être qu'incrémentale. Ainsi, en raison de ce besoin médical couvert, du fait qu'il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques et que ce sont des pathologies dont on ne meurt, l'arrivée de nouvelles molécules correspond à des innovations incrémentales la plupart du temps.

**FIGURE 12 : COUVERTURE DU BESOIN THERAPEUTIQUE ET NIVEAU DE SMR**



Lorsque le besoin médical est non couvert, dans 16% des indications, le niveau de SMR varie entre important et modéré avec une majorité en niveau important.

Lorsque le besoin médical est partiellement couvert, dans 84% des indications, le niveau de SMR oscille entre important et insuffisant avec une majorité de SMR important.

### 2.3.1.3 Accès précoce en Immunologie

Au regard du besoin médical partiellement couvert dans plus de 80% des indications, il y a peu d'accès précoce pour les nouvelles molécules en immunologie.

Il y a eu seulement 4 ATU de cohorte, 3 ATU nominative et 1 RTU depuis janvier 2014.

On peut citer vedolizumab qui a eu une ATU de cohorte dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique de mai à septembre 2014.

Tofacitinib a eu une ATU nominative dans la polyarthrite rhumatoïde jusqu'en juillet 2017 (pour 3 patients) et dans la rectocolite hémorragique (pour 60 patients).

Ustekinumab est le seul produit ayant obtenu une RTU dans la maladie de Crohn en novembre 2015 jusqu'en octobre 2017.

#### 2.3.1.4 Lignes de traitement des produits en immunologie et population cible

Les nouveaux produits en immunologie arrivent dans des lignes précoces, c'est à dire en premier choix d'utilisation au moment du passage à l'utilisation de médicaments biologiques et ciblent des populations importantes.

Cependant les biologiques sont presque toujours préconisés en deuxième intention après un premier traitement par immunosuppresseurs, après échec des traitements conventionnels. En revanche pour ixékizumab, sa place ne peut pas être précisée dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne car il y a absence de données comparatives.

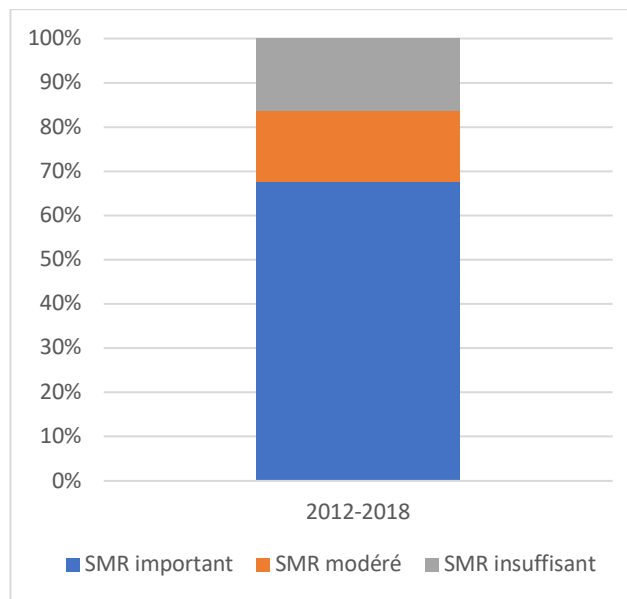
De plus, dans la majorité des cas (67%), l'indication remboursée est similaire à celle de l'AMM et dans 33% des cas elle est restreinte par rapport à l'indication de l'AMM.

En ce qui concerne la population cible, lors de primo-inscription, elle est au minimum de 4500 et au maximum de 31000 avec une moyenne à 17000. En effet l'incidence de la polyarthrite rhumatoïde ou bien de la dermatite atopique touche un fort pourcentage de la population globale d'où un nombre important de patients dans la population cible et ainsi peut représenter un intérêt pour les laboratoires, très présents sur ce marché.

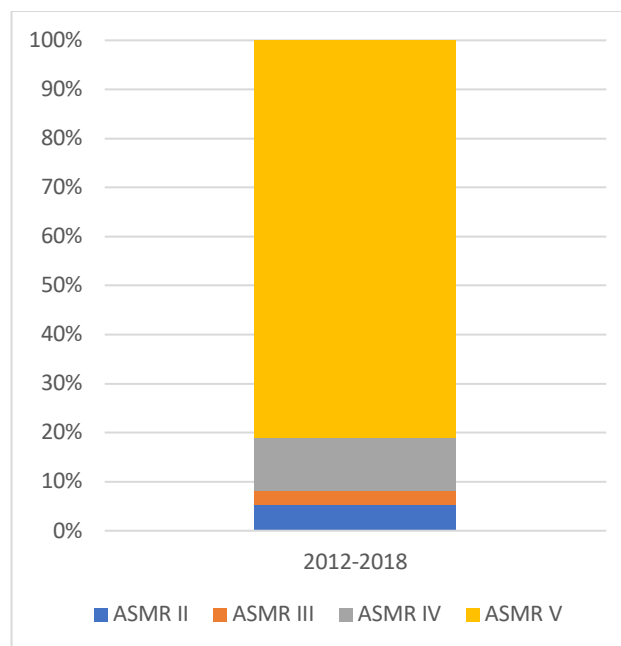
#### 2.3.1.5 Répartition des niveaux de SMR et d'ASMR sur la période 2012-2018

Le niveau de SMR accordé en immunologie reste important mais le niveau d'ASMR en revanche est faible en raison du nombre d'alternatives déjà présentes. Il n'y avait eu que très peu d'ASMR I, II ou III depuis 2012 avant l'arrivée de dupilumab dans la dermatite atopique en 2018 car le besoin médical n'est pas couvert pour cette pathologie. C'est pour cela qu'en immunologie on parle d'innovations incrémentales alors qu'en oncologie ou en hématologie, le niveau d'ASMR élevé reflète des innovations de rupture car ce sont des pathologies dont on meurt et où le pronostic vital est engagé, l'arsenal thérapeutique est faible et le besoin médical est non couvert.

**FIGURE 13 : REPARTITION DES NIVEAUX DE SMR 2012-2018**



**FIGURE 14 : REPARTITION DES NIVEAUX D'ASMR 2012 - 2018**



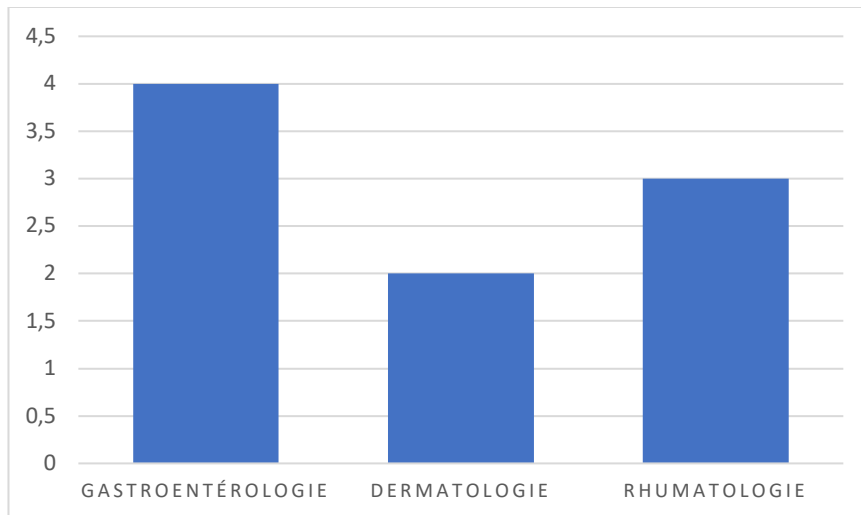
D'après les figures 13 et 14, on observe bien que la majorité des SMR sont de niveau important tandis que la majorité des ASMR en immunologie sont des ASMR V, soit des ASMR de niveau faible.

#### 2.3.1.6 Nombre d'études déposées en immunologie

Le nombre d'études déposées par dossier de transparence est très élevé en immunologie. En effet, l'environnement étant très compétitif et la CT de plus en plus exigeante en matière de preuves

déposées, il devient nécessaire pour les laboratoires de fournir des données solides et surtout nombreuses.

**FIGURE 15 : NOMBRE MOYEN D'ETUDES DEPOSEES**



D'après la figure 15, avec en moyenne 4 études déposées en gastroentérologie, 3 études déposées en rhumatologie et 2 études déposées en dermatologie, cela indique qu'il est devenu usuel de déposer plus d'un essai clinique par dossier de transparence.

Par exemple, pour tofacitinib, 7 études de phase III contrôlées, randomisées en double aveugle ont été déposées pour une indication dans la polyarthrite rhumatoïde.

Pour ustekinumab dans la maladie de Crohn, 3 études de phase III contrôlées, randomisées en double aveugle ont été déposées et de même pour brodalumab avec en plus une méta-analyse en réseau.

### 2.3.1.7 Les comparateurs en immunologie

En immunologie, le nombre de comparateurs est très important avec un maximum de 21 comparateurs pour sarilumab dans la polyarthrite rhumatoïde. Il y a en effet, beaucoup de molécules disponibles sur le marché de différentes classes thérapeutiques : les anti-TNF dont certains sont biosimilarisés ce qui les rajoute au nombre de comparateurs, les voies orales avec plus récemment l'arrivée des inhibiteurs de JAK (janus kinase).

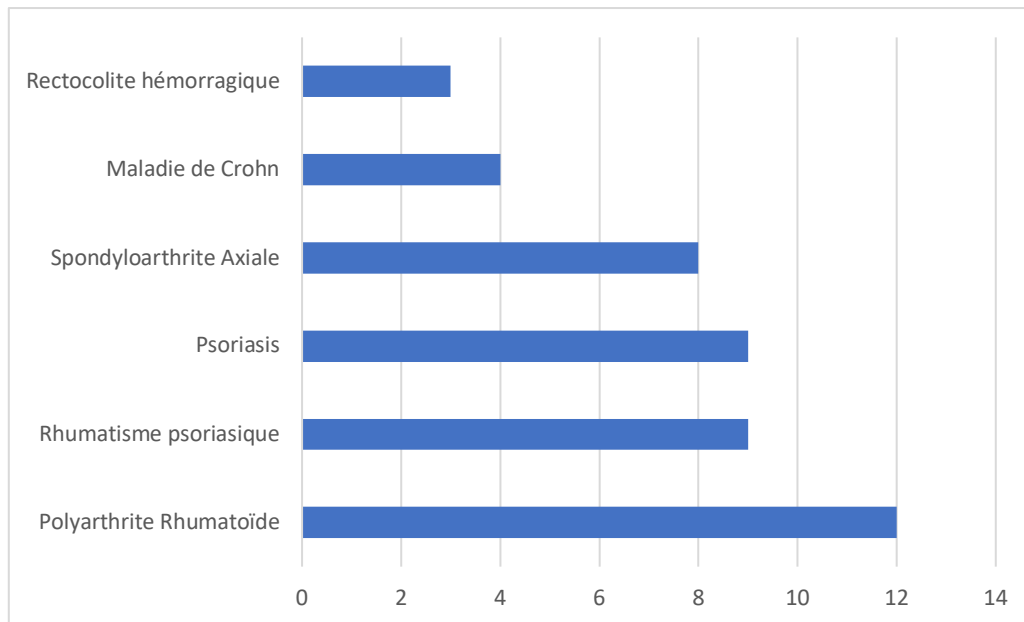
Pour rappel, les inhibiteurs de JAK sont des produits qui vont inhiber l'action des JAK. Ces dernières sont impliquées dans la pathogenèse de l'inflammation chronique.

La CT considère une dizaine de comparateurs en moyenne pour un dossier : le positionnement proposé par le laboratoire dans son dossier est critique notamment pour l'ASMR ainsi que pour le prix.

Les alternatives sont déjà très nombreuses sur les marchés ciblés en immunologie.

La liste des comparateurs identifiés par la commission de la transparence va être utilisée par le CEPS pour identifier l'alternative la moins chère qui servira de référence pour le prix du nouveau produit.

**FIGURE 16 : NOMBRE MOYEN DE COMPARATEURS CONSIDERES**



Comme vu dans la figure 16, sarilumab dans son dossier de transparence pour son indication en polyarthrite rhumatoïde compte 21 comparateurs, suivi de tofacitinib avec 18 comparateurs dans la polyarthrite rhumatoïde et enfin ixekizumab avec 13 comparateurs dans le psoriasis. Peut alors se poser la question du besoin médical dans ce type de maladies. Cependant, il arrive très souvent que des patients ne répondent plus aux traitements c'est pour cela qu'il est nécessaire d'avoir un arsenal thérapeutique important pour permettre des échanges de produits.

### 2.3.1.8 Les critères de jugement principaux en immunologie

En immunologie, il existe une multitude de critères principaux différents car à chaque pathologie il existe un critère principal qui lui est propre. Il existe donc autant de critères principaux que de pathologies. On pourra citer par exemple l'ACR (American College of Rheumatology) en polyarthrite rhumatoïde, le PASI (Psoriasis Area and Severity Index) pour le psoriasis ou le CDAI (Crohn Disease Activity Index) pour la maladie de Crohn.

A l'opposé, en oncologie, la CT a une préférence pour l'OS à la PFS en hématologie. Les critères principaux sont souvent de la survie : que ce soit de la survie globale ou bien de la survie sans progression.

## 2.3.2 Les déterminants principaux d'une ASMR

### 2.3.2.1 Les types d'essais déposés en immunologie

En immunologie, tous les essais soumis sont des phase III et sont robustes avec parfois l'ajout de méta-analyses en réseau. Elles sont maintenant quasiment systématiques du fait du grand nombre de comparateurs disponibles en immunologie et l'impossibilité de réaliser tous ces essais en phase III.

Ainsi les essais déposés sont dans 96% des cas des essais comparatifs, des essais randomisés, des essais double-aveugle et dans 100% des cas ce sont des phases III.

Pour rappel, un essai clinique de phase III a pour objectif de démontrer l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament chez les patients représentatifs susceptibles de l'utiliser, confirmer la posologie efficace, identifier les effets indésirables et les raisons pour lesquelles le traitement ne doit pas être donné à certaines personnes atteintes de la pathologie à laquelle il est destiné, acquérir des connaissances sur les bénéfices du médicaments et les comparer aux risques éventuels et enfin comparer les résultats aux résultats obtenus avec des traitements existants.

Par exemple, des méta-analyses ont été déposées dans les dossiers de brodalumab dans le psoriasis en 2018 et pour ixekizumab également dans le psoriasis en 2016.

La méta-analyse dans le cas de brodalumab dans le psoriasis a été réalisée en complément de trois études de phase III (deux versus placebo et une versus ustekinumab). Cette méta-analyse de comparaison indirecte en réseau(36) a permis de comparer l'efficacité du brodalumab versus adalimumab, étanercept, infliximab, ustekinumab, secukinumab et ixekizumab. Il aurait été impossible de réaliser autant d'essais versus tous ces produits, cela aurait été long et très coûteux en plus pour le laboratoire. Le commentaire concernant cette méta-analyse est le suivant : « *Les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (Méthode Bayésienne hiérarchique) sont cohérents avec les résultats des études AMAGINE 2 et 3 qui ont démontré la supériorité du brodalumab par rapport à l'ustekinumab, et suggèrent une efficacité du brodalumab comparable à celle de l'ixekizumab et de secukinumab* ». La méta-analyse permet alors d'appuyer les données des études de phase III et de les confirmer et aide pour la place du produit dans la stratégie thérapeutique.

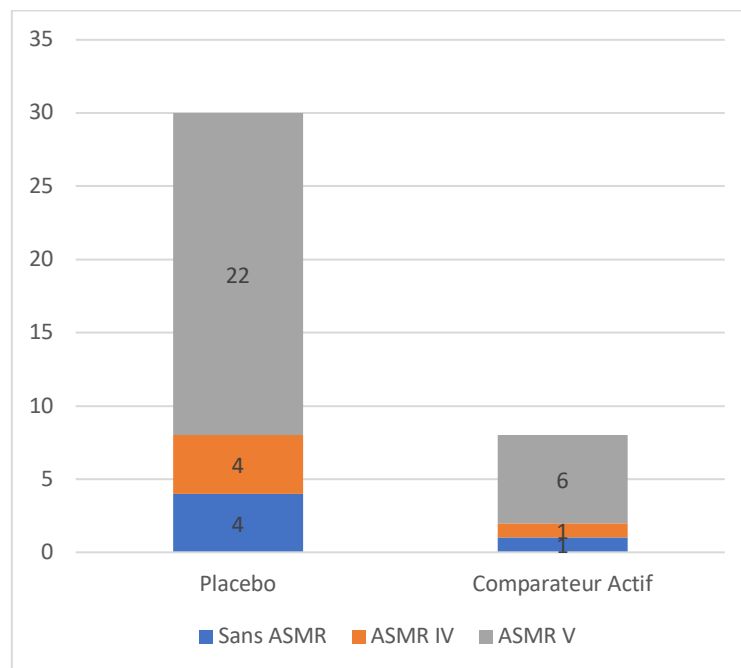


### 2.3.2.2 Les comparateurs utilisés dans les essais cliniques en immunologie

La CT est particulièrement critique des bras placebo si des alternatives thérapeutiques sont disponibles. Cependant un comparateur actif ne garantit pas automatiquement un bon niveau d'ASMR car il doit être pertinent au regard de la prise en charge actuelle.

De plus, c'est d'autant plus critique en immunologie qu'on a vu précédemment que de nombreux comparateurs étaient disponibles sur le marché.

**FIGURE 17 : NIVEAU D'ASMR SELON LE COMPARATEUR**



D'après la figure 17, nous pouvons voir que la majorité des études versus placebo ont obtenu un niveau d'ASMR V.

Par exemple, nous pouvons citer ustekinumab où la commission de la transparence précise dans l'avis de 2014(37) dans l'indication du rhumatisme psoriasique, concernant le comparateur utilisé que « *la comparaison au seul placebo est regrettable au regard de la stratégie actuelle de prise en charge et ce d'autant plus que l'adalimumab et l'infliximab disposaient d'une AMM au moment de la réalisation de ces études* ».

De même pour golimumab, dans son avis de 2014 pour la demande de remboursement dans la rectocolite hémorragique(38), « *le choix du placebo comme comparateur dans ces études peut paraître discutable. En effet, le recrutement des patients de l'étude d'induction du golimumab a débuté le 18*

juillet 2007. A cette date, l'infliximab disposait d'une AMM dans la rectocolite hémorragique tout comme l'adalimumab ».

Ainsi, il devient difficile actuellement pour un laboratoire de justifier un essai versus un placebo quand des comparateurs actifs sont disponibles. Cela se confirme quand on regarde la doctrine de la CT (14), où il est précisé que si l'absence de comparaison directe est non justifiée, cela peut même entraîner un SMR insuffisant se traduisant par une absence de remboursement du médicament.

Le comparateur utilisé dans l'essai pivot est donc essentiel et critique pour la décision de la CT.

### 2.3.2.3 Le choix du critère principal dans les études cliniques déposées

Le critère principal doit correspondre à la pratique clinique et être assez ambitieux pour que la quantité d'effet soit considérée comme pertinente.

Par exemple, tofacitinib dans son avis de 2018(39) pour la demande de remboursement dans le rhumatisme psoriasique, il est précisé dans la partie discussion que « *Comme cela a déjà été souligné par la Commission dans ses précédentes évaluations, bien que l'ACR 20 ait été le critère de jugement principal des études ayant évalué l'effet des autres biothérapies dans le rhumatisme psoriasique, il représente un objectif très modeste (amélioration de 20% des signes et symptômes par rapport aux valeurs basales).* »

De même, sécukinumab dans son avis de 2016(40) pour la demande de remboursement dans la spondylarthrite ankylosante, il est précisé dans la partie discussion également que « *le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été la réponse ASAS 20 à 16 semaines. L'ASAS 40 critère plus cliniquement pertinent a été évalué en tant que critère secondaire* ».

### 2.3.2.4 La tolérance : élément clé du dossier

Globalement la tolérance impacte le SMR mais on se rend compte qu'au-delà de ça, elle impacte l'ASMR. En immunologie, là où le besoin médical est couvert, une tolérance incertaine comme chez tofacitinib ou baricitinib, qui sont deux JAKs, peut avoir un impact sur le niveau d'ASMR.

Comme discuté dans l'avis de la commission de la transparence de tofacitinib dans la demande de remboursement dans la polyarthrite rhumatoïde(41), « *prenant en compte ... les inquiétudes en termes de tolérance à long terme, portant en particulier sur les risques infectieux et les risques potentiels cardiovasculaires et carcinogènes, la Commission de la transparence considère que tofacitinib*

*n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ». D'autre part, dans la partie sur la place dans la stratégie thérapeutique de tofacitinib, il est précisé que « *Cependant, la Commission, considérant d'une part les inquiétudes en termes de tolérance notamment à long terme liés au nouveau mécanisme d'action, et, d'autre part, le recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance des biothérapies, conseille que comme Olumiant® (baricitinib), Xeljanz® soit utilisé, de préférence, en 3ème intention ou plus (à savoir après l'échec d'une biothérapie) ».**

#### 2.3.2.5 La qualité de vie : un nouveau critère à prendre en considération

Dans certaines pathologies, la valeur incrémentale se traduit notamment par une amélioration de la qualité de vie, qui devient alors un critère particulièrement important.

Les maladies immunologiques sont le plus souvent des maladies dont on ne décède pas, mais il est important de prendre en compte d'autres paramètres dont fait partie la qualité de vie.

En prenant les contributions patients du site de la HAS, on peut s'apercevoir de l'impact de la maladie sur les patients.

Par exemple, dans la contribution patients de vedolizumab, en date du 15 octobre 2017(42), il est mis en exergue que la maladie de Crohn entraîne une mauvaise qualité de vie. En effet un patient sur deux souffre d'épuisement, 50% des patients souffrent de dépression et 30% d'anxiété. Un tiers des patients se disent handicapés dans leur vie au quotidien.

De plus, dans la contribution patients de INN-dimethyl fumarate dans la psoriasis en date de septembre 2017(43), la mauvaise image sociale de la pathologie souvent confondue avec un problème psychologique ou relationnel est mis en avant. Elle peut générer du rejet et parfois même des moqueries. Ainsi, le psoriasis a un impact très important sur la qualité de vie : sociale, intime, et professionnelle. D'après l'enquête PsoPro de 2017, le chômage de courte durée est trois fois plus important chez les psoriasiques que dans la population générale.

#### 2.3.2.6 Les attentes des laboratoires versus la réalité

Il existe un décalage entre les attentes des laboratoires et celles de la commission de la transparence. Cela se traduit par un niveau d'ASMR accordé en moyenne inférieur de 2 points par rapport au niveau demandé comme on peut voir dans le tableau 6.

**TABLEAU 6 : TABLEAU PRESENTANT LES DIFFERENCES ENTRE LES ASMR DEMANDEES ET LES ASMR ACCORDEES POUR QUELQUES PRODUITS EN IMMUNOLOGIE**

ASMR demandée	ASMR accordée
1 ASMR II	1 ASMR V
2 ASMR III	2 ASMR IV
9 ASMR IV	2 ASMR IV
	6 ASMR V
	Pas de prise en charge
10 ASMR V	8 ASMR V
	Pas de prise en charge

L'exemple le plus frappant est celui d'étanercept dans sa demande de remboursement dans l'oligoarthrite extensive, l'arthrite psoriasique et l'arthrite associée aux enthésopathies en juin 2016(44). En effet, seule une étude de phase III b, **non comparative** a été déposée. De plus, « *compte tenu de la méthodologie ouverte, le niveau de preuve de l'efficacité de l'étanercept dans la pathologie est très faible* ». Enfin, « *en l'absence de comparaison, il n'est pas possible de situer l'étanercept ni par rapport à l'adalimumab qui dispose d'une AMM à partir de l'âge de 6 ans dans l'arthrite associée aux enthésopathies, ni par rapport au tocilizumab qui dispose d'une AMM dans l'oligoarthrite extensive* ».

Il est cependant nécessaire de préciser que quelques fois une ASMR V peut être plus intéressant qu'une ASMR IV. En effet, si le comparateur retenu pour l'ASMR V a un prix beaucoup plus élevé que celui retenu pour l'ASMR IV, le prix du produit sera plus élevé même avec une décote versus le comparateur de l'ASMR V.

## 2.4 Cas particuliers

### 2.4.1 HUMIRA® dans la maladie de Verneuil

#### 2.4.1.1 La maladie de Verneuil

L'hydrosadénite suppurée(45) ou maladie de Verneuil, est une maladie inflammatoire de la peau qui affecte la peau portant une glande apocrine au niveau des aisselles, de l'aîne et sous les seins. Il se caractérise par des nodules et des abcès récurrents ressemblant à une ébullition qui se terminent par

des écoulements ressemblant à du pus, des plaies ouvertes difficiles à cicatriser (sinus) et des cicatrices. L'hydrosadénite suppurée a également un impact psychologique important et de nombreux patients souffrent de troubles de l'image corporelle, de dépression et d'anxiété.

Le terme hydrosadénite implique qu'il commence comme un trouble inflammatoire des glandes sudoripares, qui est maintenant connu pour être incorrect. L'hydrosadénite suppurée est également connue sous le nom de Maladie de Verneuil.

L'hydrosadénite commence souvent à la puberté et est plus active entre 20 et 40 ans, et chez les femmes, elle peut disparaître à la ménopause. Il est trois fois plus fréquent chez les femmes que chez les mâles. Les facteurs de risque comprennent :

- Autres membres de la famille atteints d'hydrosadénite suppurée ;
- Obésité et résistance à l'insuline / syndrome métabolique ;
- Le tabagisme ;
- Troubles de l'occlusion folliculaire : acné conglobata, cellulite disséquante, sinus pilonidal ;
- Maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn) ;
- Syndromes auto-inflammatoires rares associés à des anomalies du gène PSTPIP1.

L'hydrosadénite suppurée est un trouble auto-inflammatoire. Bien que la cause exacte ne soit pas encore comprise, les facteurs contributifs incluent :

- Frottement des vêtements et des plis du corps ;
- Réponse immunitaire aberrante aux bactéries commensales ;
- Microbiome cutané ou folliculaire anormal ;
- Occlusion folliculaire ;
- Libération de cytokines pro-inflammatoires ;
- Inflammation provoquant la rupture de la paroi folliculaire et détruisant les glandes et canaux apocrines ;
- Infection bactérienne secondaire ;
- Certains médicaments.

L'hydrosadénite peut affecter une ou plusieurs zones des aisselles, du cou, de la zone sous-mammaire et de l'intérieur des cuisses. L'atteinte anogénitale affecte le plus souvent l'aîne, le pubis, la vulve (chez les femmes), les côtés du scrotum (chez les mâles), le périnée, les fesses et les plis périanaux.

Les signes comprennent :

- Comédons ouverts et fermés ;

- Papules fermes et douloureuses, nodules plus gros et crêtes plissées ;
- Pustules, pseudokystes fluctuants et abcès ;
- Granulomes pyogènes ;
- Drainage des sinus reliant les lésions inflammatoires ;
- Cicatrices hypertrophiques et atrophiques.

De nombreux patients atteints d'hydrosadénite suppurée souffrent également d'autres troubles cutanés, notamment l'acné, l'hirsutisme et le psoriasis.

La gravité et l'étendue de l'hydrosadénite suppurée sont enregistrées lors de l'évaluation et lors de la détermination de l'impact d'un traitement. Le système Hurley décrit trois stades cliniques distincts :

- Abcès solitaire ou multiple, isolé, sans cicatrices ni voies sinusales ;
- Abcès récurrents, lésions simples ou multiples largement séparées, avec formation de voies sinusales ;
- Atteinte diffuse ou large, avec plusieurs voies sinusales et abcès interconnectés.

Le traitement habituel est la prise en charge à l'aide d'antibiotiques.

#### 2.4.1.2 Humira® dans cette indication

En 2016, le laboratoire Abbvie a sollicité une demande de remboursement dans la Maladie de Verneuil auprès de la CT pour l'adalimumab. L'avis publié date du 2 mars 2016(46).

La demande de remboursement s'appuyait sur deux études de phase III randomisées, comparatives versus placebo avec comme critère de jugement principal Hi-SCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response qui est définie comme une réduction de 50% par rapport au nombre basal total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes) à S12.

Dans la partie discussion de l'avis, la CT revient sur plusieurs points :

- Le manque de pertinence du comparateur : « *La **comparaison** au placebo peut être considérée comme acceptable, cependant la comparaison à une antibiothérapie prolongée, traitement de référence, aurait été plus pertinente dans la mesure où en pratique courante les patients sont susceptibles de recevoir plusieurs lignes d'antibiothérapie.* » ;
- Le manque de pertinence du critère de jugement principal : « *Le **critère de jugement principal** semble toutefois peu cliniquement pertinent. L'évaluation de la fréquence et de la sévérité des poussées, du recours à la chirurgie ou encore l'utilisation du score de Sartorius en critère*

*principal auraient probablement été plus pertinents pour apprécier l'efficacité de l'adalimumab dans l'HS. » ;*

- *L'absence d'homogénéité des résultats entre les 2 études de phase 3 : « On note toutefois que les résultats ne sont pas homogènes : dans l'étude PIONEER I, où les patients avaient un score de Sartorius et un nombre d'abcès et de nodules plus élevés, la quantité d'effet de l'adalimumab est nettement inférieure à celle observée dans l'étude PIONEER II. » ;*
- *L'absence de données de tolérance robustes : « Cependant, peu de données de tolérance sont disponibles au-delà de 12 semaines de traitement dans cette indication où l'adalimumab est susceptible d'être utilisé au long cours une posologie supérieure à celles des autres indications. » ;*
- *L'absence de données de qualité de vie : « Dans les données issues des études cliniques, il n'a pas été mis en évidence de d'amélioration cliniquement pertinente de l'état des patients, ni de bénéfique en termes de qualité de vie. Par ailleurs, il existe des incertitudes majeures concernant la tolérance au-delà de 12 semaines de traitement à une posologie supérieure à celles des autres indications de l'adalimumab. Compte tenu de ces éléments, HUMIRA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. »*

Ainsi, l'efficacité d'adalimumab évaluée par un score clinique peu pertinent est modeste et limitée dans le temps. Il n'y a pas de données sur l'accès ou la facilitation du geste chirurgical. De plus, il n'y a aucun bénéfice sur la qualité de vie, pourtant particulièrement altérée dans cette maladie. Enfin, les données de tolérance à long terme dans cette indication sont limitées.

Adalimumab a alors montré un intérêt clinique insuffisant dans la prise en charge de l'hydrosadénite suppurée (maladie de Verneuil) modérée à sévère, ne sera donc pas pris en charge et ainsi non disponible pour les patients.

Adalimumab est ainsi un cas particulier dans la maladie de Verneuil car il a obtenu SMR insuffisant dans cette indication alors que le laboratoire sollicitait un SMR important ainsi qu'une ASMR IV(47). En effet, sur le papier, le laboratoire a déposé deux études de phase III, la maladie, son évolution et ses conséquences en termes de qualité de vie sont graves pour le patient. De plus, les critères diagnostiques utilisés dans les études sont conformes à la pratique. Ainsi tout aurait présagé un SMR suffisant, mais du fait de l'absence de centres experts, de la notion d'échec au traitement antibiotique mal définie, du différentiel d'efficacité par rapport au placebo faible, la HAS a décidé d'octroyer un SMR insuffisant.

## 2.4.2 DUPIXENT® dans la dermatite atopique

### 2.4.2.1 La dermatite atopique

La dermatite atopique(48) est une maladie cutanée inflammatoire chronique prurigineuse avec une évolution fréquemment rémittente et récurrente. C'est présenté comme la première manifestation de la «marche atopique» - précédant souvent le développement ultérieur des allergies alimentaires, de la rhinite allergique et de l'asthme.

La dermatite atopique est le trouble dermatologique inflammatoire chronique le plus courant chez les enfants, touchant environ 12,5% des enfants aux États-Unis. Soixante pour cent des enfants atteints de dermatite atopique l'ont dans la première année après la naissance et 90% à 5 ans. De nombreuses études suggèrent que la dermatite atopique affecte les deux sexes presque également.

La plupart des enfants atteints de dermatite atopique présentent une maladie bénigne (67%) et les 33% restants présentent une dermatite atopique modérée à sévère.

Les signes cliniques caractéristiques de la dermatite atopique comprennent la xérose (peau sèche), le prurit et les lésions eczémateuses dans une distribution spécifique à l'âge. Morphologiquement, l'érythème, la lichénification, la formation de croûtes, l'exsudation et l'excoriation caractérisent les lésions.

L'atteinte cutanée varie de légère et localisée à sévère et généralisée. La peau de la dermatite atopique est qualifiée par certains de sensible, avec des seuils inférieurs d'irritation et de prurit.

Le prurit est le symptôme le plus gênant pour les enfants et les soignants, ce qui aggrave souvent considérablement la qualité de vie.

Le cycle de «démangeaison-grattage» qui en résulte est une cause majeure de morbidité entraînant des complications telles qu'une infection secondaire et une mauvaise qualité du sommeil. Le prurit peut être exacerbé par des facteurs tels que la xérose, les vêtements grossiers (par exemple, la laine), les irritants environnementaux (températures extrêmes, savons ou détergents durs) et les allergènes.

Classiquement, les lésions de la dermatite atopique sont caractérisées par des plaques eczémateuses mal délimitées ; cependant, la présentation varie souvent selon l'âge et la race. Trois phases distinctes associées à l'âge, infantile, infantile et adulte, définissent la distribution habituelle des lésions de la MA. La phase infantile évolue généralement au cours des premières années de la vie, et les phases



infantile et adulte se distinguent par l'initiation de la puberté. Il convient de noter que les symptômes des individus tombent parfois en dehors de leur phase spécifique à l'âge.

La pierre angulaire d'une gestion réussie de la dermatite atopique est la mise en œuvre de stratégies de gestion de base, notamment de bonnes pratiques de bain et une hydratation adéquate de la peau. Les personnes atteintes de MA ont une xérose de base en raison de déficits de la fonction de barrière et d'un équilibre défavorable entre la perte d'eau transépidermique et la rétention d'eau

Les corticostéroïdes topiques sont depuis longtemps établis comme traitement de première intention pour les poussées aiguës en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires remarquables. Au cours des 60 dernières années, l'efficacité a été démontrée dans plus de 100 investigations cliniques.

#### 2.4.2.2 Dupixent® dans cette indication

Sanofi a déposé en 2018 une demande de remboursement pour Dupixent® dans la dermatite atopique auprès de la CT. Avoir une ASMR de niveau III pour un produit en immunologie est quelque chose d'assez rare pour qu'on puisse le noter. Comme vu précédemment, habituellement en immunologie, ce sont plutôt des innovations incrémentales avec des niveaux d'ASMR IV ou V.

L'avis date du 11 juillet 2018(49).

La première chose à remarquer dans l'avis est qu'il y a seulement deux comparateurs cliniquement pertinents qui sont mentionnés : deux médicaments à base de ciclosporine. Cependant pour des patients en échec à la ciclosporine il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

La demande de remboursement déposée par Sanofi repose sur 5 études de phase III comparatives versus placebo, randomisées en double aveugle avec comme critère de jugement principal IGA 0 ou 1. De plus, la qualité de vie a été évaluée par le score DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Il est précisé dans la partie discussion de l'avis que « *Compte tenu des données **d'efficacité** et de **tolérance**, il est attendu un impact de Dupixent® en une injection de 300 mg toutes les deux semaines, en association ou non à un dermocorticoïde, en termes de **morbidity** et de **qualité de vie** chez les patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique en situation d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Du fait d'une quantité d'effet qui peut être qualifiée d'importante, Dupixent® apporte une réponse partielle au **besoin de santé médical non couvert** identifié chez ces patients. »*

Ainsi, Dupixent® en raison du besoin médical non couvert dans la dermatite atopique, de la démonstration de l'efficacité et de l'amélioration de la qualité de vie chez les patients a obtenu une ASMR de niveau III.

Ainsi, quand le besoin est non couvert, et qu'on est le premier entrant, il est plus aisé pour le laboratoire d'obtenir une ASMR de niveau I, II ou III. L'objectif ainsi pour les laboratoires est d'anticiper les nouveaux marchés où le besoin médical est non couvert et où ils peuvent être les premiers entrants.

Ainsi cette analyse des déterminants de l'ASMR a permis de mettre en exergue le poids que constitue le design des études cliniques mais également d'autres paramètres comme la tolérance, le besoin médical ou bien les données sur le long terme. Cette analyse permet une première discussion avec le global pour lui permettre de mieux assimiler les spécificités du système français et l'importance des différents paramètres étudiés avant.

Cependant, en plus de cette analyse des déterminants de l'ASMR, d'autres événements ou outils permettent également à la filiale d'influencer le global.

### 3 Comment une filiale pourrait agir pour influencer la stratégie d'accès au marché au niveau global ?

Dans la partie précédente, il a été montré que les points clés des déterminants de l'ASMR sont en particulier le design des études pivots avec le bon comparateur, le bon critère de jugement principal, mais également il est attendu maintenant une démonstration de la qualité de vie, une bonne tolérance ainsi qu'un besoin médical non couvert. Cependant, c'est quelque chose qui est propre au système français.

C'est au niveau des maisons mères des laboratoires pharmaceutique que le design des études cliniques est décidé. Les designs proposés ne sont souvent pas idéaux pour l'accès au marché français. La valeur du produit est souvent mal retranscrite au niveau de l'ASMR faute de robustesse méthodologique etc. Le remboursement va être octroyé au produit mais l'évaluation de la CT n'est pas idéale et in fine, cela va impacter le prix. C'est pourquoi, il est nécessaire pour une filiale telle que la France d'agir au niveau global et d'influer sur le design des études cliniques afin d'obtenir la meilleure évaluation clinique et in fine la meilleure négociation de prix possible et ceux dans des délais acceptables.

Ainsi, j'ai essayé d'identifier les moyens utilisés pour influencer le global, à savoir les early touchpoints, Horizon Scanning et la Market Access Academy.

En introduction, nous parlerons des rencontres précoces avec l'EUnetHTA.

#### 3.1 Les rencontres précoces avec l'EUnetHTA

##### 3.1.1 L'EUnetHTA

L'EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) a été créée en 2004 pour mettre en place un réseau efficace et durable pour l'HTA (Health Technology Assessment ou ETS = évaluation des technologies de la santé) à travers l'Europe. C'est un réseau de plus de 80 organisations dans 30 pays européens dédiée à la production d'évaluations des technologies de santé de haute qualité et durables, de dialogues préliminaires et d'autres produits. Le conseil exécutif de l'EUnetHTA est constitué de membres permanents et élus du réseau EUnetHTA.

L'ETS est un champ d'activité multidisciplinaire qui a pour but l'évaluation systématique des propriétés et des effets des médicaments, dispositifs, et des modes d'intervention utilisés pour la prévention, le

diagnostic ou le traitement de maladies. Elle s'appuie sur les aspects sociaux, médicaux, éthiques et économiques liés à l'utilisation de ces technologies, dont font partie les médicaments. Elle vise principalement à éclairer la prise de décision concernant les technologies de la santé. En France, c'est la HAS qui est en charge de cette évaluation.

### 3.1.2 Le projet EUnetHTA

Ainsi, en 2004, la Commission européenne et le conseil des ministres ont fait de l'évaluation des technologies de la santé une priorité politique reconnaissant un besoin urgent d'établir un réseau européen durable sur l'ETS. Un appel de la Commission a été répondu en 2005 par un groupe de 35 organisations à travers l'Europe, dirigé par le centre danois pour l'ETS à Copenhague, ce qui a conduit aux activités du projet EUnetHTA.

Ce dernier, conduit entre 2006 et 2008(50), devait aider à connecter les organismes nationaux d'évaluation des technologies de santé, les institutions de recherche et les ministères de la santé pour aider l'UE (Union Européenne) et ses états membres à fournir, contrôler et planifier efficacement les services de santé. Les objectifs stratégiques étaient les suivants :

- Réduire la duplication des efforts et promouvoir une utilisation plus efficace des ressources ;
- Accroître l'apport des HTA dans les prises de décision au sein des États membres et de l'UE et accroître leur impact ;
- Renforcer le lien entre HTA et élaboration des politiques de santé dans l'UE et ses États membres ;
- Soutenir les pays ayant une expérience limitée.

Les pays européens engagés dans l'initiative EUnetHTA proposent également des consultations scientifiques avec les laboratoires qui développent de nouveaux produits.

En complément, EUnetHTA a conclu en collaboration avec l'EMA, un plan de travail conjoint pour la période 2017-2020. Cette collaboration a pour but d'exploiter les synergies entre l'évaluation réglementaire et économique tout au long du cycle de vie d'un médicament. L'objectif global est l'amélioration de l'efficacité et la qualité des processus et assurer une compréhension mutuelle et un dialogue sur les besoins, notamment en matière de preuves. Tout ceci, dans le but de faciliter l'accès aux médicaments pour les patients de l'UE. Ainsi, les objectifs communs décrits dans ce plan de travail sont les suivants :

- Rencontre précoce et avis scientifique pour fournir aux laboratoires des conseils réglementaires et HTA simultanés et coordonnés sur leurs plans de développement, et ainsi faciliter l’alignement des exigences en matière de données ;
- Échange d’informations au moment de l’accès au marché concernant les résultats de l’évaluation réglementaire au moment de l’AMM ;
- Génération de données post-autorisation comme des registres de patients ;
- Explorer comment les organismes d’HTA et les organismes de réglementation appliquent les concepts de besoin médical non couvert et d’innovation thérapeutique dans un but de synergie.

Tout cela entraîne une nouvelle approche du développement des médicaments pour générer des données pertinentes pour les évaluateurs.

Ainsi, il est important de se focaliser sur les rencontres précoces qui permettent d’une part de favoriser un accès plus rapide et plus équitable aux médicaments pour les maladies rares et d’autre part de donner un poids supplémentaire à la France par rapport au global.

### 3.1.3 Les rencontres précoces

La HAS(51) propose des rencontres précoces pour les nouveaux produits pharmaceutiques, dispositifs médicaux ou procédures de diagnostic sur le plan de développement clinique. Conformément à l’article L 161-37 du CSS, seules les demandes répondant aux critères d’éligibilité seront acceptées, c’est à dire les demandes concernant :

- Un produit ayant un nouveau mécanisme d’action dans la maladie, et ciblant une indication pour laquelle il existe un besoin médical non couvert ou partiellement couvert ;
- Et lorsque le dialogue précoce peut être finalisé avant le début des essais cliniques pivots.

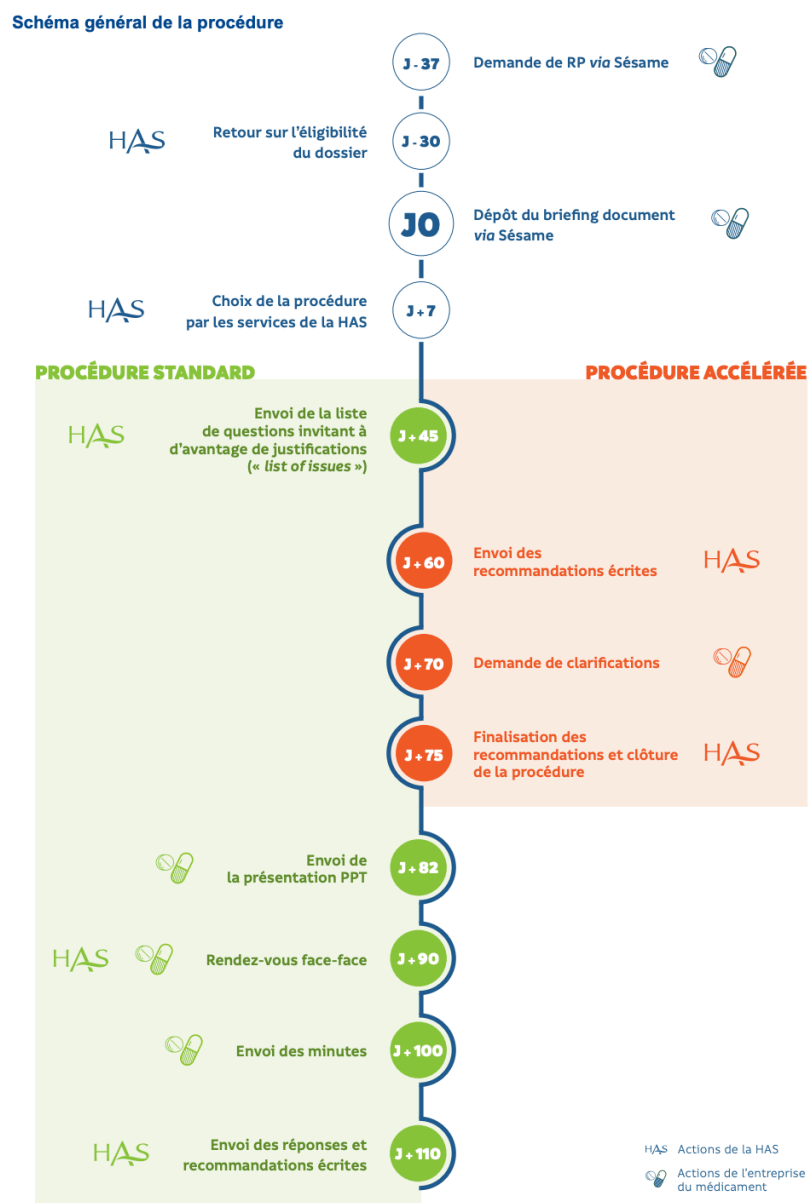
L’objectif de ces rencontres précoces est de fournir aux entreprises des recommandations sur le développement clinique et en particulier la dernière phase de développement, et de soutenir la production de preuves de bonne qualité pour une évaluation des technologies de santé appropriée. Les questions liées à la médico-économie peuvent également être abordées. Les recommandations fournies par les départements de la HAS reflètent l’état des connaissances médicales et des exigences

nationales au moment du dialogue précoce. Par conséquent, elles ne constituent pas une évaluation et ne sont pas un indicateur des évaluations finales auxquelles sont parvenus la CT ou la CEESP.

Il est important de distinguer les rencontres précoces des réunions de pré-soumissions avec les départements de la HAS concernés par les produits pharmaceutiques, lorsque la soumission du dossier est imminente.

Le déroulé de la procédure est détaillé dans la figure 18, en fonction de la procédure. En effet les rencontres précoces peuvent être instruites selon une procédure standard (avec rendez-vous face-face) ou une procédure accélérée (sans rendez-vous face-face).

**FIGURE 18 : SCHEMA GENERAL DE LA PROCEDURE DE RENCONTRE PRECOCE**



Source : HAS

Ainsi grâce à ces rencontres précoces, les industriels présentent et posent des questions précises sur leurs études cliniques (choix du critère de jugement, choix du comparateur.). Ces rencontres peuvent être faites en parallèle avec l'EMA et permettent de rajouter un poids supplémentaire à la France lors de discussions avec le global à propos du design des études cliniques pour le produit en développement.

## 3.2 Les early touchpoints

La maison mère missionne les filiales clés avec différents points dont une partie où des questions sont directement posées aux personnes concernées de la filiale (que ce soit en market access, en médical ou bien en marketing).

Il existe des early touchpoint 1, 2 et 3 correspondants respectivement aux différentes phases de développement, c'est à dire les phases cliniques I, II et III.

### 3.2.1 Questions clés adressées aux filiales

De nombreuses questions sont adressées aux filiales, elles sont classées en plusieurs sous-parties.

Il y a tout d'abord une partie avec des questions généralistes sur les dynamiques de marché et compétitives avec des questions portant sur les concurrents, et la perception en terme clinique de tel ou tel produit concurrentiel dans le pays de la filiale ainsi que des questions à propos du positionnement des produits concurrentiels dans le marché de la filiale.

Il y a ensuite une deuxième partie portant sur l'essai clinique de phase I, II ou III en lui-même. Les questions sont variées et portent sur : la population cible de l'essai, durée de l'étude, critère de jugement, tolérance, etc. Il y a également des questions portant sur les recommandations de l'agence du pays de la filiale concernant par exemple le critère de jugement principal ou la population utilisée pour le design de l'étude clinique,

Concernant la partie sur le market access et le pricing, de nombreuses questions sont adressées, ils demandent par exemple, quels seraient les médicaments de référence appropriés attendus dans notre pays pour telle ou telle indication dans les cinq prochaines années. Ils peuvent demander également quels seraient les critères de jugement principaux les plus importants à inclure dans le programme de développement de la phase III afin de maximiser l'évaluation clinique faite par la CT et in fine sur la négociation du prix. Il en est de même sur les critères de jugement secondaire. En effet certains critères

de jugement peuvent nécessiter une taille d'échantillon très importante pour une comparaison puissante, ce qui coûte forcément plus cher et prend davantage de temps. En effet, en général, par exemple un essai en simple aveugle coûte moins cher et prend moins de temps donc le global préfère ce type d'essais. Enfin, ils peuvent demander si la filiale s'attendrait à ce que les autorités (en l'occurrence la HAS en France) implémentent des règles concernant l'initiation du traitement ou son arrêt.

Enfin, la dernière partie porte sur l'étude comparative directe soit une étude versus comparateur actif. Les questions peuvent porter par exemple sur l'avantage d'avoir un bras de comparaison actif, si l'étude n'est pas assez puissante pour montrer soit la non-infériorité ou la supériorité, quels seraient les avantages de réaliser cet essai pour montrer de la non-infériorité. Ils peuvent demander s'il pourrait y avoir des limitations en termes de ligne de traitement (par exemple soit utilisation du médicament en première ligne, deuxième ligne etc.) dans laquelle on s'attendrait à ce que le produit soit utilisé. Enfin, ils peuvent également se demander s'il est utile de générer des données à partir d'un essai de supériorité ou de non-infériorité versus le standard de traitement avec des données post-AMM.

### 3.2.2 Plan stratégique de lancement du produit

Dans cette partie sont présentées les indications clés dans lesquelles le produit va être lancé ainsi que les indications futures.

De plus, le mécanisme d'action de la molécule est détaillé afin de pouvoir expliquer pourquoi la molécule pourrait agir sur telle ou telle maladie.

Ensuite est présenté un tableau comparatif des indications futures du produit du laboratoire pour le comparer avec les produits concurrentiels et également leurs indications futures. Ainsi, cela permet une vue globale du positionnement de notre produit par rapport à ses concurrents et où est-ce que notre produit va se démarquer.

La stratégie globale du produit est ensuite présentée un peu plus dans les détails afin de montrer les points sur lesquels le produit arrivera à se différencier et sur lesquels il faudra jouer et insister pour permettre le meilleur lancement. Cela comprend par exemple : se focaliser sur les pathologies où le besoin médical est non couvert (comme ce qu'a pu faire dupilumab) se documenter sur les pathologies où la classe du produit joue un rôle essentiel.

Dans une autre petite partie est précisé quelle est indication qui va leader le produit sur le marché et pourquoi. Par exemple ça peut être car la classe du médicament est la plus à même d'obtenir les



meilleurs résultats en termes d'efficacité sur la pathologie. Ensuite est présentée à nouveau la date à laquelle les divers lancements sont prévus et est expliqué en quoi l'expansion des indications est alignée sur la stratégie de « l'Aire Thérapeutique Immunologie ».

S'en suivent plusieurs graphiques faisant le récapitulatif de toutes les données recueillies à ce jour (résultats de phase II essentiellement) sur les études du produit dans l'indication concernée et en quoi le produit obtient de meilleurs résultats que les produits concurrents. Il est démontré ainsi pourquoi le produit a le potentiel d'être le « meilleur » dans la maladie.

### 3.2.3 Construction du plan stratégique

Les six piliers sont présentés successivement avec à chaque fois les points clés de chacun d'entre eux.

Le **premier pilier** correspond à l'évaluation du marché potentiel et des opportunités. Le marché de la pathologie est précisé au cours de la période qui nous intéresse. La concurrence est également détaillée afin de montrer si de nouveaux concurrents sont à prévoir et montrer ainsi comment se positionne le produit par rapport à l'arrivée de nouvelles molécules ou de nouvelles classes

Dans un premier temps est présenté le parcours patient ainsi que les pourcentages relatifs aux différentes phases par lesquelles le patient doit passer afin de recevoir la thérapie. Il y a tout d'abord la prévalence de la maladie, ensuite le pourcentage de patients diagnostiqués, le pourcentage de patients traités et enfin le pourcentage de patients qui reçoit la thérapie. Cela permet de cibler la proportion de patients qui sera à même d'utiliser le produit et à quels moments il est essentiel d'agir afin de maximiser le nombre de patients qui pourront recevoir le traitement.

Dans un deuxième temps, des données épidémiologiques sont exposées pour comparer la croissance du marché des États-Unis par rapport au niveau international. Les données épidémiologiques de croissance de marché permettent au laboratoire de connaître les opportunités de développement de marché dans l'indication visée pour le produit en cours de développement.

Les parts de marché des différents produits concurrents dans les différents pays d'intérêts sont introduites, dans la pathologie d'intérêt ainsi que les dynamiques de marché en fonction de la classe des produits. Cela permet de conclure sur la place de la classe thérapeutique dans la prise en charge de la pathologie et ainsi connaître la future position de la molécule.

Les informations sur l'accès au marché au niveau international ainsi que leurs enjeux, sont ensuite présentées avec :

- L'évolution des tendances concernant la prise de décision basée sur les résultats (utilisation des données de vie réelles, essais versus comparateur actif, accord pour l'entrée sur le marché pour assurer une utilisation optimale des budgets) ;
- Les objectifs du payeur en matière de traitement (équilibre entre rémission à long terme des patients et le budget) ;
- La consolidation de la prise de décisions en matière d'accès (EUNetHTA pour l'Europe, les alliances multi-pays d'approvisionnement en médicaments, la transparence des prix et la poursuite d'autres partenariats) ;
- Et enfin la migration des payeurs vers l'optimisation budgétaire (les appels d'offre, les plafonds budgétaires, les biosimilaires comme levier dans les négociations de prix et remboursement, les objectifs de prescription de biosimilaires et autres mesures de réduction des coûts susceptibles d'être utilisés à des degrés divers par les payeurs dans un marché de plus en plus encombré).

Les informations principales concernant les spécificités de l'accès au marché aux États-Unis sont ensuite présentées avec leurs objectifs comme le fait de regarder les niveaux de prix régionaux, la tarification basée sur l'indication utilisée par les payeurs pour maximiser les remises, la gestion plus agressive des médicaments spécialisés et le transfert des coûts vers les patients par le biais d'un déploiement accru de plans à franchise élevée, de l'expansion de la co-assurance et de l'augmentation des dépenses concernant la prise en charge.

Enfin, est présenté le paysage compétitif ainsi que les points clés des 5 années à venir. Pour chaque produit, nous avons le laboratoire, le nom de la molécule, l'indication ainsi que le mécanisme d'action. L'intérêt de cette échelle est de voir comment le produit va se positionner sur le marché et surtout à quelle position. L'intérêt pour un laboratoire est d'être le premier de la classe à rentrer sur le marché car il y a de plus fortes chances d'avoir un prix à la hauteur des attentes.

Le **deuxième pilier** correspond aux points qui augmentent la valeur du produit sur le marché, on les appelle les générateurs de valeur. Les principaux générateurs de la valeur de marché du produit dans l'indication concernée sont ainsi identifiés clairement. Il y a également un focus sur la population cible d'intérêt avec leurs besoins spécifiques et les enjeux majeurs pour la pathologie en question. La voie d'administration du produit en cours de développement est très importante. En effet, de nouveaux agents oraux présentant des profils d'efficacité et de sécurité similaires ou supérieurs à ceux des soins

actuels peuvent bénéficier de la nécessité pour les patients et les médecins de disposer de choix de traitements plus pratiques et accommodants.

Les symptômes sont détaillés en fonction de leur fréquence ce qui permet de conclure sur les symptômes les plus communs. Les scores de sévérité sont ensuite présentés afin de conclure sur les scores de sévérité les plus pertinents et les plus utilisés, ce qui sera utile pour le design de la phase III du produit. La qualité de vie est ensuite détaillée. C'est quelque chose qui prend de l'importance dans les études dorénavant et en particulier en France. L'impact de la maladie sur la qualité de vie est donc représenté sous forme de diagrammes ce qui permet de définir les besoins futurs des patients (par exemple, la réduction de la douleur, amélioration de la fonction physique comme la mobilité, amélioration de la qualité de vie, réduction de la fatigue...).

Les besoins des médecins spécialistes sont ensuite présentés. Un panel de spécialistes a été questionné à propos des besoins critiques des patients et des besoins de haute importance. Ainsi les données sont représentées en fonction de ces deux catégories. Il existe différents types de besoins, les critiques et ceux de haute importance. En ce qui concerne les besoins de haute importance ça concerne les symptômes, le remboursement, l'amélioration du statut fonctionnel, et la sécurité du produit sur le long terme. Ainsi, ces éléments sont des points clés sur lesquels le produit doit se démarquer pour répondre aux besoins des médecins spécialistes.

Les besoins des payeurs (en France, les payeurs correspondent à la CT, c'est à dire ceux qui font l'évaluation clinique du médicament) sont présentés avec les États-Unis et l'Europe en parallèle. On peut remarquer que les besoins des payeurs diffèrent en fonction de la zone géographique. Par exemple pour les États-Unis, les besoins des payeurs sont en premier lieu la valeur financière du produit, ensuite le profil de tolérance du produit et pour finir le rapport coût efficacité clinique. En ce qui concerne l'Europe, les besoins des payeurs sont en premier lieu l'amélioration des symptômes, ensuite la rémission et enfin l'amélioration de la qualité de vie. Ainsi le profil des besoins des payeurs aux États-Unis est beaucoup plus financier par rapport à l'Europe.

Le **troisième pilier** correspond à l'évaluation des concurrents par rapport au produit en développement. Les produits concurrentiels et le produit du laboratoire en développement vont être comparés sur la base de différents critères d'évaluation. Il est précisé quels sont les points sur lesquels les produits se devront d'être compétitifs. Ce sont des objectifs variés qui concernent l'amélioration de la qualité de vie et des résultats pertinents pour le patient. Les résultats de la phase II de l'étude du produit dans l'indication d'intérêt permettront de mieux cerner les attributs du produit en cours

développement pour les exploiter au mieux afin de répondre efficacement aux principaux besoins du marché.

Le profil du produit cible est dessiné pour l'indication concernée. Il est rempli selon le tableau 7 présenté ci-dessous.

**TABLEAU 7 : PROFIL DU PRODUIT CIBLE**

Paramètres		Pire cas	Meilleur cas	Classe X	Produit Y
<b>Efficacité</b>	Critère de jugement principal				
	Critère X				
<b>Tolérance</b>	Profil de tolérance				
	Ratio par rapport au comparateur				
<b>Mesures de médico-économie</b>	Budget impact				
	Utilisation en soins de santé				
<b>Dose et Administration</b>	Dose				
	Fréquence				
	Voie d'administration				
<b>Implications pour le Market Access, le remboursement et le prix</b>	Market Access				
	Remboursement				
	Prix				

Le profil du produit cible va permettre de définir le profil ou les caractéristiques souhaitées du produit cible dans le meilleur cas ou dans le pire cas qui vise l'indication souhaitée. Il va indiquer l'utilisation prévue, la population cible, et les autres attributs souhaités du produit, y compris les caractéristiques liées à la sécurité et à l'efficacité. Le profil du produit cible va ainsi permettre de guider la recherche et le développement du produit.

Dans un deuxième temps, un audit compétitif est réalisé. Cet audit compétitif permet de voir si les critères qui vont générer de la valeur au produit, comme par exemple l'amélioration de la qualité de vie ou la tolérance à long terme répondent aux besoins du patient.

**TABLEAU 8 : AUDIT COMPÉTITIF**

Futurs critères de générateurs de valeur dans 5 ans	Capacité à répondre aux besoins du patient					
	Ne répond pas aux besoins	Majoritairement ne répond pas	Partiellement ne répond pas	Répond partiellement	Répond bien	Répond parfaitement
Critère X						
Critère Y						

Le tableau 8 permet de savoir positionner les différents produits concurrents en parallèle du produit en voie de développement pour connaître sa place parmi la concurrence et savoir où axer la stratégie et où des efforts sont attendus.

Un classique SWOT (Forces Faiblesses Opportunités Menaces) est ensuite présenté pour le produit en voie de développement.

Le **quatrième pilier** correspond au positionnement du produit en développement parmi l'arsenal thérapeutique déjà disponible et sa place dans la stratégie thérapeutique. Le positionnement stratégique de la molécule dans l'indication d'intérêt est présenté et est développé pour montrer sur quels points il se concentre.

Ainsi, le positionnement de la molécule est présenté en détail à travers 5 niveaux :

- Le segment de patients ciblé ;
- La description du produit comprenant la ligne thérapeutique d'utilisation ;
- La proposition de valeur (c'est à dire les éléments mis en valeur pour le produit comme la réduction des effets indésirables ou l'amélioration des symptômes principaux de la maladie) ;
- Les raisons de croire que la stratégie sera efficace ;
- Les avantages pour les parties prenantes.

Les impératifs stratégiques sont ensuite détaillés en 4 points :

- Faire du produit le premier choix en termes de thérapie dans l'indication ;
- Réduire au maximum la durée de mise sur le marché pour accélérer le lancement ;
- Apporter de la valeur aux payeurs ;
- Assurer la longévité du laboratoire grâce à un bon lancement.

Le **cinquième pilier** correspond à l'évaluation des écarts. Les écarts prioritaires ont été identifiés parmi les parties prenantes (patients, payeurs et régulateurs). La résolution des écarts identifiés va renforcer la différenciation, soutenir l'accès au marché et consolider la position à long terme de la molécule dans l'indication d'intérêt.

Un tableau de l'évaluation des écarts est présenté et détaillé en fonction des écarts enregistrés.

**TABLEAU 9 : TABLEAU PRESENTANT L'EVALUATION DES ECARTS**

Description de l'écart	Moteur de la valeur de marché du produit	Partie prenante	Démarches potentielles permettant de supprimer l'écart	Effort	Date de suppression de l'écart	Équipe en charge
Écart XX						

Trois grandes catégories d'écarts sont décrites :

- Écarts de preuves ;
- Écarts en matière d'éducation ;
- Écarts en matière de standard de soins.

Le **sixième pilier** porte sur la plateforme scientifique et l'histoire de la marque. Les priorités en matière de communication sont axées sur la sensibilisation au fardeau et aux besoins non satisfaits qui peuvent être associés à une maladie. Il faut également améliorer la formation au mécanisme d'action du produit, et la mise en valeur des résultats pertinents pour le patient pour informer sur le profil bénéfique/risque du produit en cours de développement.

L'histoire de la molécule dans l'indication concernée a commencé par un état des lieux de la maladie et une prise de conscience sur le besoin non satisfait des patients. Le produit a été développé avec une voie d'administration particulière permettant une meilleure observance que d'autres molécules dans

la même pathologie, ce qui aide le patient. Ont été ensuite développées les données sur l'efficacité pour finir par les données sur la tolérance, qui est un élément essentiel pour les autorités de santé car il faut toujours regarder la balance bénéfice/risque.

Les priorités de la communication scientifique s'articulent ainsi autour de ces quatre mêmes points précédents mais également de la valeur du produit. Il est important de montrer que le patient est au cœur du développement du produit et que tout est fait pour améliorer sa qualité de vie.

### 3.2.4 Construction et réflexion sur le design de la phase III dans l'indication concernée

Premièrement un focus est fait autour de questions destinées aux filiales de l'industrie pharmaceutique qui sont de divers ordres :

- Êtes-vous d'accord pour que le programme d'étude clinique de la phase III adopte une approche de mise sur le marché la plus rapide possible ?
- Êtes-vous d'accord pour cibler un panel plus large de patients dans l'indication d'intérêt ? en effet il est nécessaire d'avoir une taille d'échantillon considérablement plus importante pour une comparaison suffisamment puissante par rapport au placebo.
- Quelle est l'importance d'inclure certains critères de jugements secondaires pour le remboursement et le prix ?
- Est-ce utile de générer des données à partir d'un essai de supériorité ou de non-infériorité versus comparateur actif par rapport au standard de soins avec des données obtenues après l'autorisation de mise sur le marché ?

Les données de la phase II sont ensuite présentées avec le schéma de l'étude. Les dates clés sont également annoncées comme par exemple la date de disponibilité des données clés (sur le critère de jugement principal) ou la date limite de prise de décision concernant le développement ou non d'une phase III.

Les programmes de phase III sont introduits avec tout d'abord les objectifs généraux qui sont d'une part de concevoir un programme clinique qui respecte une stratégie de mise sur le marché la plus rapide possible tout en répondant aux besoins des principales parties prenantes et d'autre part de permettre l'approbation de la molécule pour une utilisation dans la population d'intérêt.

Les objectifs de la phase III sont au nombre de quatre :

- Évaluer l'amélioration des signes et symptômes de la maladie par un traitement de la molécule versus placebo ;
- Évaluer la sécurité et la tolérance du traitement à long terme ;
- Évaluer l'amélioration de la qualité de vie par le biais de résultats rapportés par les patients ;
- Évaluer la durabilité de l'amélioration des signes et symptômes.

Un schéma du protocole de la phase III est proposé avec le descriptif des différentes périodes : tout d'abord celle de l'initiation de traitement, ensuite celle de l'extension et enfin une phase ouverte. Les différents bras sont également présentés en fonction des diverses périodes d'intérêt.

Un tableau dressant les avantages et les risques du protocole est mis en avant et un protocole permettant de limiter ces risques est intégré.

Les critères de jugement secondaires sont un point très important pour l'étude qui pourra être quelque chose de différenciant par rapport à un produit concurrent présentant un schéma d'administration similaire. Plusieurs analyses sont également détaillées afin de déterminer quels seraient les critères de jugement secondaires à prendre en compte dans la phase III.

D'autres scénarios avec d'autres schémas de protocole pour l'étude de phase III sont soumis en mettant en avant les principaux objectifs du comité de direction du laboratoire.

Les problèmes de délais sont aussi discutés car quelques fois un essai versus comparateur actif de supériorité ou de non-infériorité ne peut pas être compatible avec le calendrier attendu pour le lancement du produit.

Les orientations de l'EMA sont précisées concernant le critère de jugement principal qu'ils considèrent le plus pertinent pour la pathologie. De plus, la population d'intérêt est également précisée en fonction des orientations de l'EMA d'après les recommandations les plus récentes concernant l'indication du produit. Une partie très importante porte sur le comparateur recommandé pour l'étude de la phase III en fonction de la population cible dans l'étude.

Enfin, un retour sur la phase II est présenté par la FDA (Food Drug Administration) avec des recommandations portant sur le critère de jugement principal utilisé, le comparateur ainsi que la population d'étude.



### 3.2.5 Résumé des discussions avec les experts externes

Des interviews avec des experts de niveau international sont nécessaires afin d'avoir des retours sur le produit ainsi que les études cliniques qui ont été prévues. Ces réunions sont très utiles et permettent d'avoir un avis objectif et extérieur sur les points avantageux pour le produit et d'autres points qui devraient être améliorés pour permettre au produit d'avoir la meilleure stratégie d'accès au marché.

Les experts reviennent également sur les molécules concurrentes et leur avis dessus, et comment le produit pourrait se différencier par rapport à elles.

Les experts vont présenter leurs besoins et pourquoi il existe encore des lacunes en termes de diagnostic/screening. Ils détaillent également comment les symptômes sont contrôlés en pratique et où se situe le plus grand besoin médical.

### 3.2.6 Synthèse des études cliniques en cours des concurrents

Un certain nombre de molécules concurrentes peuvent être identifiées comme potentiellement menaçante en termes de parts de marché.

Prenons par exemple une molécule X concurrente développée par un laboratoire X.

Dans un premier temps, une vue d'ensemble de la compagnie est présentée.

L'essai pivot de la molécule X est présenté en détails avec le schéma d'administration, le critère de jugement principal, les critères de jugements secondaires ainsi que les critères portant sur la tolérance. Les résultats de l'efficacité des études, si disponibles, sont également présentés avec les résultats portant sur la tolérance.

Ainsi, les early touchpoints sont l'occasion pour la filiale d'aider le global à prendre des décisions concernant la stratégie de lancement du produit et notamment le design des études cliniques, point critique comme nous avons pu le voir en France. En effet, à travers les nombreuses questions posées à la filiale concernant le marché, sa dynamique en termes de produits concurrentiels, le design de l'essai clinique, l'accès au marché et prix, la filiale peut fournir une réponse éclairée au global concernant ces problématiques. Les six piliers qui sont présentés à la filiale ont pour objectif d'éclairer ses réponses. Quand la filiale enverra ses réponses au global, le global aura toutes les cartes en main

pour prendre la meilleure décision possible concernant ces problématiques et notamment le design de l'essai clinique.

Ainsi, Horizon Scanning est un fichier qui a été créé dans le but d'aider la filiale à répondre au global dans le cadre des early touchpoints. Il va lui permettre d'étayer ses réponses à l'aide d'exemples concrets de designs d'études des produits concurrentiels.

### 3.3 Horizon Scanning

Les dialogues avec la filiale lors des Earlytouch Point aident le global mais comment bien leur faire passer les messages essentiels, notamment à propos du design des études cliniques ?

#### 3.3.1 Présentation du projet

Le fichier Horizon Scanning a été créé dans le but de supporter la filiale dans ses discussions avec le global, notamment à propos des designs des essais cliniques. Il a été construit grâce au site internet *ClinicalTrials.gov*. *ClinicalTrials.gov* est une base de données disponible en ligne, d'études cliniques financées par des fonds privés et publics dans le monde entier. Grâce à cette base de données, il a été possible de faire une recherche avec plusieurs critères de recherche précis.

Il est important de voir les plans de développement des produits concurrentiels afin d'anticiper leurs ASMR, SMR et places dans la stratégie thérapeutique. En effet, ce sont ces éléments qui impacteront nos produits quand ils arriveront sur le marché.

Ainsi, la base de données Horizon Scanning permettra d'avoir une vue d'ensemble des études à venir des concurrents et de mettre en exergue le comparateur utilisé, les critères principaux et autres éléments essentiels dans l'évaluation de la CT, mais également d'appuyer les discussions avec le global lors des prises de décision concernant le design de la phase III.

La base Horizon Scanning permettra de voir toutes les études à venir dans les différentes aires thérapeutiques d'intérêt pour le laboratoire qui sont la dermatologie, la rhumatologie et la gastro-entérologie.

Il est important de préciser que ce fichier est toujours en construction, car il demande une mise à jour très régulière pour voir les nouvelles études qui sont sorties.

### 3.3.2 Construction de la base

Afin de revenir plus en détails sur la construction de cette base, l'ensemble des informations ont été tirées du site *ClinicalTrials.gov*. Les différents critères de recherche sont les suivants :

- Études en cours de recrutement ;
- Pas encore de recrutement ;
- Études achevées ;
- Inscription sur invitation ;
- Études suspendues ;
- Études de statut inconnu ;
- Études interventionnelles ;
- Phases II et III ;
- Investigateur : laboratoire ;
- Date de début des études : 01/01/2015.

Enfin, les pathologies d'intérêt ont été rentrées pour chaque recherche. En effet, les recherches se sont extraites pathologie par pathologie à une date  $t$  qu'il a été important de préciser.

Les pathologies d'intérêt ont été déterminées en fonction des molécules en développement pour le laboratoire dans ces pathologies.

Ainsi treize pathologies d'intérêt ont été définies. A chaque extraction, la date relative est précisée car ce sont des données qui se mettent constamment à jour, d'où la nécessité de préciser à quel moment elles ont été faites.

En plus des critères d'inclusion, des critères d'exclusion ont été définis comme suit : les traitements topiques (en dermatologie), les études de tolérance, de pharmacocinétiques ainsi que les études sur les biosimilaires.

Une fois toutes les extractions terminées, il faut révérifier la pertinence des études et ainsi s'assurer que toutes les études à exclure l'ont bien été.

La première étape est donc l'extraction des résultats sous format Excel. Ces données sont ensuite intégrées dans la base Horizon Scanning. Les études sont classées en différentes colonnes qui vont du titre de l'étude à la date de début de l'étude en passant par le type de phase et l'âge des patients inclus dans l'étude. Cependant, cette extraction n'est pas uniforme.

À la suite de cette extraction, l'étape suivante est de mettre au propre cette base et d'uniformiser les notations. De nouvelles colonnes ont été rajoutées et certaines ont été supprimées. Les catégories d'intérêt qui ont été définies sont les suivantes :

- Aire thérapeutique
- Pathologie
- DCI (Dénomination Commune Internationale) du médicament
- Voie d'administration
- Classe thérapeutique
- Titre de l'étude
- Statut (active, terminée, en recrutement, pas encore en recrutement, suspendue)
- Étude comparative (Oui/Non)
- Comparateur actif (Oui/Non/NA)
- Comparateur
- Phase
- Design de l'étude
- Nombre de patients
- Critère de jugement principal
- Échéance du critère de jugement principal
- Présence de la qualité de vie dans les critères de jugement secondaire
- Tranche de la population visée

- Date de début de l'étude
- Date d'achèvement des premières données
- Année de d'achèvement des premières données
- Date espérée de mise sur le marché (calculée sur la base d'un an après la date d'achèvement des premières données, si c'est une étude de phase III)
- Laboratoire
- URL de l'étude

Ces données sont recueillies pour chaque étude et rentrées manuellement. Certaines données doivent être cherchées sur internet car elles ne sont pas disponibles dans l'étude sur le site (par exemple, la voie d'administration ou bien la classe thérapeutique du produit de l'étude).

Chaque onglet est filtré permettant une recherche précise et ainsi si on fait une recherche par DCI, il est très facile de voir le plan de développement du produit en question ainsi que la chronologie pour les indications futures, sur un horizon très lointain.

### 3.3.3 Résultats

Deux types de données sont extraites. Les premières concernent toutes les indications et les deuxièmes sont propres à chaque indication.

Concernant les résultats toutes indications confondues, 353 études de phase II et III ont été analysées et extraites à partir de *ClinicalTrials.gov*.

Il y a eu au total 120 études avec un comparateur actif contre 197 sans comparateur actif, c'est à dire avec placebo. Les études sans comparateur actif représentent la majorité des études.

De plus, concernant la classe thérapeutique la plus représentée dans la sélection des études d'intérêt, en phase III ce sont les anti-JAK, toutes indications confondues. C'est une classe qui permet une administration en voie orale ce qui est pratique pour l'observance et pour le patient, moins contraignant qu'une injection. En revanche pour les études en phase II, ce sont les anti-IL qui sont les plus représentés. Même si ce sont des produits injectables, la fréquence d'injection peut parfois être très faible, ce qui peut être avantageux pour le patient et améliorer sa qualité de vie.

Concernant les résultats par pathologie, si on s'intéresse aux résultats concernant la dermatite atopique, les deux premiers produits avec le plus d'études en phase III sont le baricitinib qui est un anti-JAK et le tralokinumab qui est anti-IL. Cependant ils arrivent avec des études versus placebo. Or, il est important de rappeler que dupilumab est sur le marché et donc la comparaison est possible. C'est un point qui pourra être probablement critiqué par la CT.

La voie d'administration la plus fréquente est la voie orale en phase III, ce qui est en lien avec les anti-JAK.

Plus de la moitié des études sélectionnées sont des études de phase 2 (n=33, 52%).

Le critère de jugement principal qui est revenu le plus souvent au cours des études pour la dermatite atopique est le critère IGA/EASI à S16. Ce critère semble être le « gold-standard » pour les études relatives à la dermatite atopique.

C'est en 2019 que sont prévues la majorité des premières données d'efficacité pour les études en phase III et c'est en 2020 que sont prévues la majorité des premières données d'efficacité pour les études en phase II.

La qualité de vie est un critère de jugement secondaire présent dans plus de la moitié des études de phase III. C'est un élément qui apparaît de plus en plus nécessaire lors de l'évaluation d'un produit.

Toutes ces données sont recueillies pour chaque pathologie d'intérêt du laboratoire et sont un outil décisionnel important dans les discussions avec la maison mère. Ces données permettent d'appuyer l'argumentation de la filiale dans la prise de décision concernant le design de études de phase III.

C'est un vrai outil pour l'argumentation de la filiale avec le global mais qui nécessite d'être actualisé régulièrement, sinon il peut vite devenir obsolète, au regard du nombre d'études publiées chaque jour pour les pathologies en immunologie. Un des avantages de cet outil est qu'il permet d'extraire une multitude de données et de les assembler comme on le souhaite grâce aux tableaux croisés dynamiques sur excel.

Enfin, la Market Access Academy permet de faire le lien entre la filiale et le global à travers un autre moyen. En effet, après avoir répondu aux questions posées par le global à la filiale lors des early touchpoints, grâce à un argumentaire supporté par la base Horizon Scanning, il est essentiel de former le global au fonctionnement concret de l'accès au marché en France et permet de faire évoluer les connaissances du global sur ce point.

## 3.4 Market Access Academy

La Market Access Academy est un évènement organisé, initié par le département de Market Access de la filiale France dans le but d'éduquer le département Market Access du Global mais également les départements Médical et Marketing de la filiale France. Cet évènement a pour but d'éduquer le global sur le système français avec la présentation de la doctrine de la CT et des règles de négociations sur les prix. Il est essentiel que les interlocuteurs des maisons mères au global comprennent les besoins spécifiques de chaque pays en fonction de son système de santé. Il permet in fine de faire évoluer les connaissances du global sur l'accès au marché en France.

La 1<sup>ère</sup> partie de cet évènement s'articule autour de l'environnement du market access, de l'élaboration de la politique de santé et enfin de la valeur et preuves dans l'accès au marché.

La 2<sup>ème</sup> partie de cet évènement s'articule autour de la communication de valeur et de la négociation de prix.

### 3.4.1 Programme de la Market Access Academy

#### 3.4.1.1 L'environnement de l'accès au marché en France

La présentation de l'environnement de l'accès au marché s en France se fait en trois points :

- Le système de soins en France : explorer l'environnement français de l'accès ;
- Les tendances d'accès : discuter des tendances qui façonnent l'environnement français de l'accès ;
- Les acteurs de l'accès : identifier les acteurs qui impactent l'accès.

Au moment où la Market Access Academy s'est tenue, les 4 protagonistes principaux de l'accès au marché étaient :

- Dr Anne D'Andon : Chef du service Évaluation des Médicaments – HAS
- Catherine Rumeau-Pichon : Chef du Service Évaluation Économique et Santé Publique – HAS
- Maurice-Pierre Planel : Président – CEPS
- Édouard Hatton : Chef du bureau des médicaments de la Direction de la Sécurité Sociale – DSS / Membre du CEPS

A été créée à cette occasion une carte qui est un outil permettant de mieux comprendre un protagoniste dans un contexte donné. La carte est divisée en 4 parties distinctes : Entend, pense et ressent, voit, dit et fait et une autre partie est divisée en deux : douleur et gain.

Si on prend la partie douleur par exemple, il faut se poser les questions suivantes : Quelles sont leurs plus grandes frustrations ? A quels obstacles font-ils face ? Quels risques leur font peur ?

L'assemblée a ainsi été répartie en quatre groupes correspondant aux quatre protagonistes principaux de l'accès au marché et le but était de se mettre dans la peau de ses personnes. C'était un exercice très interactif et très dynamique qui a permis une bien meilleure compréhension du raisonnement de ces personnes.

#### 3.4.1.2 L'élaboration de la politique de santé

Le but de cette première partie est de discuter de la manière dont le soutien à l'élaboration de la politique de santé peut permettre ou restreindre l'accès et de partager une initiative de politique de santé en France.

Dans un deuxième temps, sera discuté la planification des scénarios et l'engagement politique. Cette deuxième partie permettra de cartographier les acteurs de la politique de santé et élaborer une stratégie pour un thème de politique de santé choisi.

Il est important de comprendre comment être un influenceur clé.

Il y a tout d'abord un cadre de régulation rediscuté tous les ans par le législateur qui est la LFSS. Il est ainsi nécessaire de décrypter, anticiper et connaître l'environnement et les acteurs d'où l'importance de la veille active et de la cartographie.

La santé est un enjeu de politique majeur (nombreuses lois) sans compter toutes les dispositions non législatives. Le département va alors proposer, porter et relayer sa position.

Du législatif au réglementaire en passant par le conventionnel, il existe toute une palette à disposition des pouvoirs publics pour cadrer les activités du laboratoire. Il est important de motiver l'action, d'où l'élaboration d'une stratégie et d'un plan d'action coordonnés.

Il est important de mentionner que les associations de patients ont un rôle de plus en plus important en France.

Il y a eu un renforcement de la démocratie sanitaire et des actions de plaidoyer. En mars 2017 a été créé France Assos Santé. C'est l'Union nationale des usagers du système de santé, regroupant 80



associations nationales pour représenter les patients et usagers et défendre leurs intérêts. La démocratie sanitaire est l'un des grands axes de la stratégie nationale de santé. Il y a eu de nombreuses actions de plaidoyer des associations sur l'accès aux traitements.

Les associations de patients peuvent contribuer à l'évaluation des traitements par la HAS depuis novembre 2016. Il y a trois représentants des associations de patients et des usages du système de santé qui siègent à la Commission de la Transparence.

L'accord-cadre sur les relations entre le CEPS et les associations de patients déterminent les conditions d'audition des associations à leur demande, les modalités de leur information et enfin la composition et les modalités de fonctionnement d'un comité d'interface.

Le cas pratique a porté sur la liste en sus. Les critères restreints ont un impact direct sur l'accès aux traitements innovants. L'évolution de la liste en sus est drivée par une volonté de maîtrise des coûts. La problématique est la suivante : quel plan d'engagement mettre en place ?

Pour rappel sur la liste en sus, avant 2004, c'était une dotation globale. En effet, avant jusqu'en 2003, les établissements publics de santé et les établissements privés participant au service public hospitalier étaient dotés d'une enveloppe de fonctionnement annuelle et limitative appelée dotation globale, calculée et reconduite sur une base modulée du taux de croissance des dépenses hospitalières globales. Ensuite est arrivée la T2A/liste en sus (établie selon les avis d'une commission administrative : le conseil de l'hospitalisation). En 2009, a été créée une liste en sus avec plan d'action pour maîtriser les dépenses (taux prévisionnel, radiations, actions locales par les agences de santé). Enfin en 2016, la liste en sus possède enfin des critères officiels (par décret) d'inscriptions, inscription par indication, gestion dynamique (radiations).

L'évolution envisagée par les autorités est la suivante : transfert de la régulation économique de la liste en sus d'un niveau national au niveau de chaque établissement. Le laboratoire s'y oppose. En effet la négociation hospitalière ne permet pas la prise en compte des règles conventionnelles essentielles à la rémunération et à l'attractivité de l'innovation que sont notamment : la valeur thérapeutique ajoutée, la référence aux prix européens, la garantie d'une période de stabilité.

Le laboratoire va alors faire une contre-proposition qui est d'ordre confidentiel.

### 3.4.1.3 Valeurs et preuves dans l'accès au marché

Cette partie va se dérouler en trois étapes.

- Valeur des médicaments : comprendre les différentes façons dont le produit peut apporter de la valeur aux différents acteurs (actuels et futurs) ;
- Types de preuves et besoins : récapitulatif des différents types de preuves pour la HAS ;
- Production de preuves, plan et lacunes : étude cas et examen d'un plan d'accès au marché pour combler les lacunes identifiées.

Il est nécessaire de comprendre que la valeur des médicaments est composée de différents éléments comme présenté dans le tableau 10. Il y a tout d'abord le bénéfice clinique, les bénéfices pour les patients/soignants, les bénéfices pour le système de santé et enfin le bénéfice social et macroéconomique.

**TABLEAU 10 : LA VALEUR DES MEDICAMENTS EST FAITE DE DIFFERENTS ELEMENTS**

	Bénéfice clinique	Bénéfice Patient/soignant	Bénéfice pour le système de santé	Bénéfice social et macro-économique
Besoins médicaux non satisfaits La force du standard de soins	Efficacité du produit Tolérance	Facilité de traitement Qualité de vie, impact sur le patient et le soignant	Lutte contre le poids de la morbidité Impact sur les ressources du système de soins de santé	Impact sur la productivité Innovation Éthique/morale/politique
Incertitude Qualité des preuves		Valeur de l'option /espoir		Coût pour l'aide sociale

Dans un deuxième temps, les trois piliers de l'évaluation médico-technique sont rappelés :

- Niveau de preuve scientifique (type d'étude, schéma de l'étude, nature des critères de jugement)
- Pertinence clinique (pertinence du comparateur, quantité d'effet, profil de tolérance, transposabilité)

- Impact pour le patient (impact sur la mortalité/survie, impact sur la morbidité, impact sur la qualité de vie, adhésion/praticabilité)

Les principales conclusions sont reprises concernant la robustesse des essais soumis, complétés avec des méta-analyses puissantes. Le nombre de comparateurs en immunologie est élevé par rapport à l'oncologie où il reste relativement faible en raison du besoin médical non couvert. Le critère principal doit correspondre à la pratique clinique et être assez ambitieux pour que la quantité d'effet soit considérée comme pertinente. La tolérance est clé pour le service médical rendu mais peut également impacter fortement le niveau d'ASMR accordé. Au vu de la forte morbi-mortalité, les populations cibles en onco-hématologie sont plus restreintes que dans d'autres aires thérapeutiques. Enfin, le niveau d'ASMR est faible en immunologie en raison du nombre d'alternatives déjà présentes.

Les bases de l'évaluation médico-économique sont ensuite introduites. Le but de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) est de garantir la pérennité du système de santé et de mesurer l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit. Les critères d'éligibilité des produits de santé au dépôt d'un modèle coût-efficacité sont rappelés.

Ensuite une étude de cas est réalisée par différents groupes de travail sur une analyse critique d'un développement clinique.

#### 3.4.1.4 Communication de valeur

Les participants sont répartis en 6 groupes : 3 groupes HAS et 3 groupes laboratoire.

Une heure de travail est donnée par groupe pour étudier un dossier et déterminer :

- Un niveau d'ASMR
- Un niveau de SMR
- La place dans la stratégie thérapeutique

Dans un deuxième temps, 45 minutes de rencontre entre un groupe HAS et un groupe laboratoire sont préconisées. Cette rencontre s'articule autour de plusieurs points :

- Présentation par le laboratoire de ses attentes ;
- Débat entre les deux groupes ;
- Délibération du groupe HAS ;
- Rendu de l'avis (SMR, ASMR, place dans la stratégie thérapeutique).

Dans le dossier qui était fourni à chaque groupe, on avait tout d'abord les informations concernant le traitement évalué, avec la date de dépôt du dossier de transparence prévue ainsi que l'indication AMM du produit.

Un petit rappel sur la pathologie était également présenté avec des données concernant l'épidémiologie, la description de la maladie ainsi que la couverture du besoin médical.

La prise en charge actuelle est également présentée afin de comprendre la place que pourrait avoir le produit qu'on évalue dans la stratégie thérapeutique.

La liste des comparateurs cliniquement pertinents est ensuite présentée afin de se rendre compte à quel niveau d'ASMR on peut prétendre ainsi qu'au niveau de SMR.

Enfin, le prix des comparateurs cliniquement pertinents est également fourni dans le dossier avec le prix hors taxes ainsi que le coût de traitement annuel en maintenance. Cette partie sert surtout pour la négociation de prix.

En parallèle de ce dossier sont présentées les études soumises au dossier de remboursement du produit dans la pathologie d'intérêt.

Cet exercice a permis de mettre en pratique les connaissances apprises tout au long de la Market Access Academy et de mieux comprendre les enjeux ainsi que l'argumentation nécessaire à l'obtention d'un bon niveau d'ASMR.

#### 3.4.1.5 Négociation de prix

Cette partie va s'articuler en deux points.

Le premier concerne les règles pour la négociation de prix en France. Il va y avoir un récapitulatif des éléments stratégiques de tarification et de la manière d'optimiser la tarification des nouveaux actifs.

La deuxième partie va être une nouvelle fois une étude de cas dont le but est de simuler une négociation de prix avec le CEPS et réfléchir aux principaux enseignements.

Le rôle du CEPS est rappelé, c'est l'organisme interministériel principalement chargé par la loi de fixer et réguler les prix des médicaments et les tarifs des dispositifs médicaux à usage individuel pris en charge par l'assurance maladie obligatoire.

Le prix est négocié pour les spécialités remboursables en Ville inscrites au Journal Officiel. Ce prix sera publié au JO. Pour les spécialités remboursables à l'hôpital, si le produit est inclus dans un GHS (Groupe Homogène de Séjour), c'est un prix libre, si le produit est en liste en sus, c'est un tarif de responsabilité

qui est publié au JO, et si le produit est sur la liste de rétrocession, c'est alors un prix de cession qui est également publié au JO.

Les subtilités entre le **prix facial** et le **prix net** sont présentées.

Le prix facial est le prix officiel répondant aux règles conventionnelles de fixation de prix (prix dans les autres pays européens, niveau d'ASMR, prix du comparateur, population cible par rapport au volume).

Le prix net quant à lui est un prix confidentiel qui est en général inférieur au prix facial (-5% à -30%, parfois plus). Des remises sont alors appliquées (accord prix/volume, remise à la première boîte, coût par jour, coût par dose, paiement à la performance).

Afin de négocier un prix, il existe un cadre très précis : l'accord-cadre entre le LEEM-CEPS ainsi que la lettre d'orientation ministérielle. Le délai de négociation du prix varie en fonction de l'ASMR. L'objectif est de 90 jours mais en réalité c'est plutôt 230 jours.

Les déterminants du prix facial dépendent de divers éléments :

- Conclusions de la HAS
  - o ASMR
  - o Comparateurs
  - o Place dans la stratégie thérapeutique
  - o Population cible
  - o Efficience
- Conditions d'utilisation
  - o Durée de traitement
  - o Posologie
  - o Dosages
- Comparateur
  - o Prix facial
  - o Prix UE produit du laboratoire
- Volumes
  - o Prévus (3 ans) ou constatés

Un cas illustratif est présenté avec Taltz®, un produit dans le psoriasis. C'est un produit ayant obtenu une ASMR V versus Cosentyx®. Or, ce produit a un coût de traitement annuel (maintenance) au moment de la négociation de 13 246€. Or, le JO du prix de Taltz® datant du 30 novembre 2016(52) a

montré que le coût de traitement annuel (maintenance) est de 11 911€(53) soit 10% de remise versus Cosentyx®(54). Il n'y a donc probablement pas de remise.

Une fois la présentation terminée, lors de la deuxième partie, les participants sont répartis en six groupes : trois groupes CEPS et trois groupes laboratoire. Chaque groupe doit déterminer un comparateur économique, un prix liste et un prix net pour le produit dont il est en charge. Il y aura ensuite 45 minutes de rencontre entre chaque groupe CEPS et chaque groupe laboratoire avec une présentation par le laboratoire de ses attentes, un débat entre les deux groupes, une délibération du groupe CEPS et enfin un rendu de l'accord (comparateur, prix liste et prix net).

### 3.4.2 Impact de la Market Access Academy et retours du global

A travers ces deux jours de formation autour de l'accès au marché en France, le global a pu développer ses connaissances sur le sujet. Il a également pu participer aux différents ateliers qui étaient proposés.

Que ce soit dans la première partie assez théorique présentant le système français ou dans la deuxième partie comprenant plus de cas pratiques, tout s'est déroulé de manière très interactive, ce qui a permis également au global de poser ses questions et nous d'y répondre à l'aide d'exemples concrets.

De plus, les ateliers organisés étaient une très belle opportunité que ce soit pour les équipes marketing, médical ou réglementaire de la filiale ou le global se confronter à la dure réalité de l'accès au marché en France. En effet, sans preuves à l'appui démontrées à l'aide d'essais cliniques pertinents et validés, sans besoin médical, il devient de plus en plus difficile pour un laboratoire d'obtenir dans un premier temps un SMR suffisant puis, une ASMR de niveau I, II ou III (surtout en immunologie où le besoin médical est souvent partiellement couvert et où le nombre de comparateurs disponibles est très élevé).

Ainsi, que ce soit, d'un point de vue européen avec l'EUnetHTA avec les rencontres précoces, les early touchpoints, l'outil Horizon Scanning ou bien la Market Access Academy, cela montre une volonté de rapprochement entre la maison mère et sa filiale. En effet, les rencontres précoces initiées par l'EUnetHTA, avec la HAS permettent au laboratoire pharmaceutique de pouvoir rediscuter des points critiques de ses études et ainsi rajoutent un poids pour les discussions entre la filiale et la maison mère. Les early touchpoints permettent au global d'avoir des retours sur de nombreuses questions pratiques des filiales. Le fichier Horizon Scanning permet à la filiale d'argumenter ses diverses positions à l'aide

d'exemples concrets lors des discussions avec la maison mère. La Market Access Academy, quant à elle est l'occasion de former le global à l'accès au marché en France et plus particulièrement de développer ses connaissances du marché français. Tous ces éléments démontrent que la filiale française parvient peu à peu à imposer ses positions auprès de la maison mère.

# CONCLUSION

La Commission de la Transparence évalue les médicaments en s'appuyant depuis 1999 sur deux critères qui sont le SMR et l'ASMR, en vue de leur prise en charge par la solidarité nationale.

Cependant ces deux critères font l'objet, depuis quelques années de critiques qui sont récurrentes. Il est d'ailleurs envisagé de modifier ces critères pour les rassembler en un seul et même critère. Mais ce sont des projets qui sont encore en discussion.

Dans le domaine de l'immunologie, l'environnement des médicaments est devenu de plus en plus concurrentiel au cours de ces dernières années et les enjeux de plus en plus clés en ce qui concerne l'accès au marché. Le nombre de produits disponibles que ce soit dans le psoriasis ou dans la polyarthrite rhumatoïde ne cesse de croître mais certains patients restent toujours en échappement thérapeutique. C'est pourquoi, il reste toujours une place pour de nouveaux produits.

Dans un laboratoire, le global va donner des objectifs aux filiales qui vont avoir pour devoir de les respecter. Cependant, si le design des études n'est pas adapté aux filiales (par exemple, une étude de phase III versus placebo alors qu'il y a pléthore de comparateurs disponibles sur le marché n'est plus accepté par les autorités de santé ou bien un mauvais choix de critère de jugement principal), alors les objectifs ne sont plus réalisables. C'est pourquoi, il est important pour une filiale d'influencer la stratégie d'accès au marché au niveau du global pour que les études mises à disposition de la filiale soient en accord avec les objectifs donnés.

Il existe alors plusieurs possibilités pour un pays afin d'influencer le global. Cela passe par de nombreuses discussions sur le type d'études accepté par la Commission de la Transparence, ce qui est nécessaire d'avoir comme données lors d'un dépôt et ce qui peut être un peu plus annexe. Ces données sont obtenues grâce à des outils tels que l'analyse des déterminants de l'ASMR ou bien le fichier Horizon Scanning qui permet de démontrer comment sont désignées les études des produits concurrents.



L'analyse et l'extraction des données principales des différents avis de la Commission de la Transparence disponibles en libre-service sur son site internet, pour les médicaments en immunologie, a permis de mettre en exergue les principaux points d'attention lors des prises de décision de la Commission de la Transparence sur le niveau d'ASMR accordé ainsi que le seuil de remboursement.

Ainsi, suite à l'analyse des déterminants de l'ASMR, il est ressorti que les éléments les plus importants lors de la décision de la Commission de la Transparence concernent le design des études de phase III, la couverture du besoin médical ainsi que les résultats de la tolérance. Lors d'un dépôt de dossier pour la Commission de la Transparence, le comparateur utilisé pour l'étude pivot, le critère de jugement principal, la tolérance ainsi que la présence ou non de l'évaluation de la qualité de vie sont des éléments décisifs pour la décision finale du niveau d'ASMR et du niveau de SMR qui sera attribué au produit du laboratoire. Ces deux éléments, comme ils conditionnent le remboursement ainsi que le prix sont cruciaux pour un laboratoire et vont grandement impacter le retour sur investissement pour le produit et le chiffre d'affaire.

L'outil Horizon Scanning permet d'avoir une vue d'ensemble des études à venir des concurrents et également, tout comme l'analyse des déterminants de l'ASMR, il permet de faire ressortir les éléments déterminants lors du dépôt d'un dossier à la Commission de la Transparence (Critère de jugement principal, comparateur actif, qualité de vie).

Outre ces deux outils, des early touchpoints, qui sont des réunions, sont organisées par le global avec au préalable un fichier partagé aux filiales permettant de les préparer au mieux. Lors de ces early touchpoints, divers points sont abordés avec notamment celui concernant l'impact du design de la phase III d'un produit sur le chiffre d'affaire et l'accès au marché, et son positionnement par rapport aux produits concurrentiels. Ainsi, grâce à ces early touchpoints, la filiale peut fournir des recommandations au global et l'aider dans le choix du design des études cliniques.

Enfin, la Market Access Academy, qui est une réunion initiée par la filiale France, permet d'éduquer le global sur les spécificités du système de santé français et les points clés qui peuvent faire basculer une négociation avec le CEPS ou bien déterminer le niveau de SMR et d'ASMR d'un médicament. La Market Access Academy s'est articulée autour de cinq points : l'environnement du market access, l'élaboration de la politique de santé, la valeur et preuves dans l'accès au marché, la communication de valeur et enfin la négociation de prix. Il est important que le global soit conscient qu'en France, l'objectif des

Autorités de Santé est avant tout d'économiser et c'est pourquoi, il est de plus en plus difficile de négocier un bon prix.

Cependant, malgré toutes ces dispositions et ces initiatives mises en place par la filiale, la France reste un marché faible pour un laboratoire américain par exemple et le plus gros des marchés se trouve aux États-Unis. Donc il est parfois difficile de faire valoir ses besoins car beaucoup est rapporté en fonction des parts de marché.

# BIBLIOGRAPHIE

1. L'AMM et le parcours du médicament - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/\(offset\)/1](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-de-Mise-sur-le-Marche-AMM/L-AMM-et-le-parcours-du-medicament/(offset)/1)
2. La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_452559/fr/la-has-en-bref](https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref)
3. Missions de la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)
4. Commission de la transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_412210/fr/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence)
5. Décision n°2018.0103/DP/SG du 21 mars 2018 portant organisation générale des services de la Haute Autorité de Santé.
6. Règlement intérieur de la Commission de la Transparence.
7. Notice de Dépôt - Modalités de dépôt d'un dossier de demande auprès de la Commission de la Transparence - Janvier 2020.
8. Contribuer à l'évaluation des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3114053/fr/contribuer-a-l-evaluation-des-medicaments](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114053/fr/contribuer-a-l-evaluation-des-medicaments)
9. contribution\_asso\_patients\_guide\_v3.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/contribution\\_asso\\_patients\\_guide\\_v3.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/contribution_asso_patients_guide_v3.pdf)
10. Snapshot [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1121916#N102CC>
11. CEPS\_Anne.T, CEPS\_Anne.T. CEPS (Comité économique des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
12. Lettre d'Orientation Ministérielle du 4 février 2019.
13. Snapshot [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/les-entreprises-du-medicament-qui-sommes-nous>

14. Doctrine de la Commission de la Transparence.
15. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. La fixation des prix et du taux de remboursement [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/la-fixation-des-prix-et-du-taux-de-remboursement>
16. Code de la sécurité sociale - Article R163-3. Code de la sécurité sociale.
17. Code de la sécurité sociale - Article R163-18. Code de la sécurité sociale.
18. Le Parcours du Médicament en France - HAS.
19. Prix des Médicaments : taux de remboursement, les non remboursés par la Sécurité sociale [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/66-millions-dimpatients/offre-de-soins-et-tarifcation/medicaments-quelle-prise-en-charge/>
20. Code de la sécurité sociale - Article R160-8. Code de la sécurité sociale.
21. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network Meta-Analysis: An Introduction for Clinicians. Intern Emerg Med. févr 2017;12(1):103-11.
22. rapport\_dactivite\_2019\_de\_la\_has.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport\\_dactivite\\_2019\\_de\\_la\\_has.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_dactivite_2019_de_la_has.pdf)
23. Révision des critères d'évaluation des produits de santé en vue de leur prise en charge par l'assurance maladie Analyse de l'Index thérapeutique relatif (ITR) proposé par la HAS Mission d'appui à la Direction de la sécurité sociale. :53.
24. Rapport Polton - Evaluation des médicaments.
25. CP20-12-2019-prorogation-accord-cadre-Leem-Ceps.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2019-12/CP20-12-2019-prorogation-accord-cadre-Leem-Ceps.pdf>
26. Snapshot [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/signature-d-un-nouvel-accord-cadre-entre-le-comite-economique-des-produits-de>
27. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem).

28. Avenant à l'accord-cadre du 31 décembre 2015 « Nouvelle procédure de négociation des prix au CEPS ».
29. CEPS Rapport d'activité 2017-2018.
30. Snapshot [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>
31. CEPS Rapport d'activité 2018-2019.
32. Ferretti C. COMITE ECONOMIQUE DES PRODUITS DE SANTE. :141.
33. Snapshot [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/vrai-ou-faux-ca-se-discute>
34. market-access-delays-2017-final-140318.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://efpia.eu/media/412416/market-access-delays-2017-final-140318.pdf>
35. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)
36. Avis Kyntheum Pso.
37. Avis Stelara RPso.
38. Avis Simponi RCH.
39. Avis Xeljanz RPso.
40. Avis Cosentyx SA.
41. Avis Xeljanz PR.
42. Contribution AFA-ENTYVIO.
43. Contribution France Psoriasis-Skilarence.
44. Avis Enbrel AJI.
45. Hidradenitis suppurativa | DermNet NZ [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://dermnetnz.org/topics/hidradenitis-suppurativa/>
46. Avis Humira HS.

47. Guillevin ML, Degos MF, Ponsonnaille MJ, Adam MC, Albin MN, Berdai MD, et al. 01 LISTE DES PRESENTS. 2016;25.
48. Waldman AR, Ahluwalia J, Udkoff J, Borok JF, Eichenfield LF. Atopic Dermatitis. *Pediatr Rev.* 1 avr 2018;39(4):180-93.
49. Avis Dupixent DA.
50. EUnethTA [Internet]. EUnethTA. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://eunethta.eu/>
51. Early dialogues [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1625763/en/early-dialogues](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1625763/en/early-dialogues)
52. JO du 30 novembre 2016 - Avis relatif au prix des spécialités pharmaceutiques.
53. BdM\_IT : fiche [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it//fiche/index\\_fic\\_medisoc.php?p\\_code\\_cip=3400930060803&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400930060803&p_site=AMELI)
54. BdM\_IT : fiche [Internet]. [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it//fiche/index\\_fic\\_medisoc.php?p\\_code\\_cip=3400930010631&p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_medisoc.php?p_code_cip=3400930010631&p_site=AMELI)

## **SERMENT DE GALIEN**

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**Titre :**

Quel impact une filiale comme la France peut avoir dans la prise de décision globale sur la stratégie d'accès au marché ? Analyse des déterminants de l'ASMR pour les médicaments en immunologie

**Résumé :**

L'accès au marché est un domaine vaste et complexe mais également clé dans le cycle de vie du médicament ainsi que dans le plan stratégique d'un laboratoire pharmaceutique. Cependant, dans le cas d'un laboratoire étranger qui souhaiterait réussir un lancement en France, la compréhension de l'accès au marché sur le plan français ainsi que les enjeux majeurs de ces dernières années est essentielle. En effet, sans ça, une bonne stratégie d'accès au marché est impossible car chaque pays possède des caractéristiques qui lui sont propres et une bonne connaissance des spécificités de chacun est indispensable pour réussir le meilleur lancement. Nous chercherons à comprendre comment à travers l'outil permettant d'analyser les déterminants de l'ASMR et grâce aux différents projets mis en place par une filiale comme la France, le global peut être influencé et répondre aux attentes du pays. Ainsi, suite à l'analyse des déterminants de l'ASMR il est ressorti que les éléments les plus importants lors de la décision de la CT concernent le design des études de phase III, la couverture du besoin médical et la tolérance. Une filiale peut également mettre en place des outils comme Horizon Scanning et s'en servir comme argumentaire lors de points questions organisés avec le global, mais également organiser des évènements en vue d'améliorer les connaissances du système français de la maison mère. Ainsi, en ayant une meilleure connaissance du système français, le global pourra mieux anticiper les besoins de la France en termes d'études cliniques, qui in fine joueront sur le remboursement ainsi que le prix d'un produit.

**Mots clés :**

- Market Access
- Accès au marché
- ASMR
- Commission de la transparence
- Industrie pharmaceutique
- France
- Prix et remboursement

**Title :**

What impact can a subsidiary like France have in the overall decision-making process on market access strategy ? Analysis of ASMR determinants for drugs in immunology

**Abstract :**

Market access is a vast and complex but also key area in the drug life cycle and in the strategic plan of a pharmaceutical company. However, in the case of a foreign laboratory wishing to successfully launch a drug in France, understanding market access in France and the major challenges of recent years is essential. Indeed, without this, a good market access strategy is impossible because each country has its own characteristics and a good knowledge of the specificities of each one is essential for a successful launch. We will try to understand how, through the tool that allows us to analyze the determinants of ASMR and thanks to the different projects set up by a subsidiary like France, the global can be influenced and meet the country's expectations. Thus, following the analysis of the determinants of ASMR, it emerged that the most important elements in the decision of the CT concern the design of phase III studies, the coverage of medical need and tolerance. A subsidiary can also set up tools such as Horizon Scanning and use them as a basis for argumentation during question points organized with the global, but also organize events to improve the knowledge of the French system of the parent company. Thus, by having a better knowledge of the French system, the global will be able to better anticipate France's needs in terms of clinical studies, which will ultimately affect the reimbursement as well as the price of a product.

**Keywords :**

- Market Access
- ASMR
- Transparency Commission
- Pharmaceutical industry
- France system
- Pricing and reimbursement