



HAL
open science

Paiement à la performance : financement et accès au marché des médicaments innovants en France et dans le monde, étude de cas des CAR-T cellss

Solène Magon de La Giclais

► To cite this version:

Solène Magon de La Giclais. Paiement à la performance : financement et accès au marché des médicaments innovants en France et dans le monde, étude de cas des CAR-T cellss. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02969952

HAL Id: dumas-02969952

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02969952>

Submitted on 17 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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue

Par **Solène Magon de La Giclais**
Née le 31 octobre 1993 à Sèvres (92)

Le 3 juillet 2020

**Paiement à la performance : financement et accès au marché des
médicaments innovants en France et dans le monde, étude de cas des
CAR-T cells**

Directrice de thèse

Madame le Docteur Maria Laura Silva

Membres du Jury

Mme Marine AULOIS-GRIOT	Professeur à l'Université de Bordeaux	Président
Mme Maria-Laura Silva	Docteur en pharmacie à l'Université de Bordeaux	Directeur
Mme Jeannette Le Mestre	Docteur en pharmacie	Juge

Remerciements

À Madame le Professeur Marine Aulois-Griot, *Présidente du Jury*, Professeur de Droit et Économie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux et Docteur en Pharmacie

Pour me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

À Madame le Docteur Maria Laura Silva, *ma Directrice de thèse*, Maître de Conférences en Droit et Économie Pharmaceutiques, à l'Université de Bordeaux, Docteur en pharmacie, Docteur de l'Université

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie pour votre écoute bienveillante, vos précieux conseils et votre disponibilité tout au long de la rédaction de cette thèse.

À Madame le Docteur Jeannette Le Mestre, *membre du jury*, Docteur en pharmacie

Pour m'avoir fait l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir aidé à trouver ce sujet et espère que vous apprécierez ce travail.

A mes parents et ma sœur,

Qui m'ont soutenu pendant ces études et tout au long de ma vie, en ayant toujours eu confiance en moi.

A Quitterie,

Pour ton soutien sans failles, toujours avec de précieux conseils et une grande bienveillance.

A mes amis,

Pour m'avoir entouré solidement pendant toutes ces années étudiantes entre Besançon et Bordeaux.

A mon cher Thibaut,

Pour tout.

Table des matières

Liste de Tableaux.....	6
Liste des Figures.....	6
Abréviations	7
Introduction	9
Partie 1 : Définition et origine de la performance et de l'efficacité dans le domaine de la santé.....	11
1. Les principales réformes de santé en France	11
1.1 Origine de la performance dans les réformes de santé	11
1.2 La loi Hôpital Patient Santé Territoire de 2009	14
1.3 Les réformes de l'hôpital entre 2012 et 2022.....	15
2. L'accès au marché des médicaments en France et en Europe.....	18
2.1 L'accès au marché des médicaments remboursables en France	19
2.2 L'accès au marché des médicaments innovants en France et en Europe	22
2.2.1 En France	23
2.2.2 En Europe	26
2.3 Maîtrise du budget alloué au secteur de la santé	28
3. L'encadrement du prix des médicaments innovants	32
3.1 Évolution de la fixation des prix des médicaments	32
3.2 Les Accords-cadres	33
3.3 Les contrats de performance.....	35
Partie 2 : La performance des systèmes de santé dans le monde.....	39
Introduction.....	39
1. Le Royaume-Uni.....	40
1.1. Généralités	40
1.1.1 Le système de santé	40
1.1.2 Les autorités de santé nationales.....	40
1.2 L'encadrement des médicaments.....	41
1.2.1 La fixation du prix des médicaments remboursables	41
1.2.2 La régulation financière des médicaments	43
1.3 La gestion des médicaments innovants.....	44

1.3.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants	44
3.1.2 Les contrats de performance.....	47
2. L'Allemagne.....	50
2.1 Généralités	50
2.1.1 Le système de santé	50
2.1.2 Les autorités de santé	51
2.2 La fixation du prix des médicaments remboursables	52
2.3 La gestion des médicaments innovants.....	54
2.3.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants	54
2.3.2 Les contrats de performance.....	56
3. Les États-Unis	57
3.1 Généralités	57
3.1.1 Le système de santé	57
3.1.2 La Food and Drug Administration.....	57
3.2 La fixation du prix des médicaments remboursables	58
3.3 La gestion des médicaments innovants.....	59
3.2.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants	59
3.2.2 Les contrats de performance.....	63
4. Le Japon	65
4.1 Généralités	65
4.1.1 Le système de santé	65
4.1.2 Les autorités de santé	65
4.2 La fixation du prix des médicaments remboursables	67
4.3 La gestion des médicaments innovants.....	69
4.3.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants	69
4.3.2 Les contrats de performance.....	72
5. Analyse comparative avec la France.....	73
Partie 3 : Financement des thérapies innovantes, étude de cas des CAR-T cells	76
1. Les CAR-T cells.....	76
2. Les traitements des LAL et LDGCB.....	80

2.1 La LAL	80
2.2 Le LDGCB	82
3. L'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® dans le monde	83
3.1 Aux États-Unis	83
3.2 En Europe	85
3.2.1 En France	86
3.2.2 Au Royaume-Uni.....	87
3.2.3 En Allemagne.....	88
3.3 Au Japon.....	89
3.4 Analyse comparative de la prise en charge de Kymriah® et Yescarta®	90
4. Utilité du paiement à la performance avec les CAR-T cells, revue de la littérature.....	95
4.1 Introduction	95
4.2. Matériel et Méthodes.....	96
4.3 Résultats.....	98
4.4 Discussion	104
4.5 Conclusion	107
Conclusion	110
Références bibliographiques.....	112
Serment de Galien	127

Liste de Tableaux

Tableau 1 : L'accès au marché des médicaments innovants au Royaume-Uni.....	48
Tableau 2 : L'accès au marché des médicaments innovants en Allemagne.....	55
Tableau 3 : L'accès au marché des médicaments innovants aux États-Unis.....	63
Tableau 4 : L'accès au marché des médicaments innovants au Japon.....	71
Tableau 5 : Comparaison de l'arrivée des innovations en Europe (France, Royaume-Uni et Allemagne), aux États-Unis et au Japon.....	73
Tableau 6 : Résumé de l'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® aux États-Unis.....	83
Tableau 7 : Résumé de l'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® en Europe.....	84
Tableau 8 : Résumé des autorisations de mise sur le marché, prix et prise en charge aux États-Unis, en France, en Allemagne, au Royaume-Uni et au Japon de Kymriah® et Yescarta®.....	90
Tableau 9 : Études de coût-efficacité de Kymriah® versus un comparateur dans la leucémie aigüe lymphoïde.....	99
Tableau 10 : Études de coût-efficacité de Kymriah® et Yescarta® versus un comparateur..	102

Liste des Figures

Figure 1 : Chronologie des réformes de santé en France à partir de la T2A.....	17
Figure 2 : Accès au marché d'un médicament remboursable en France.....	21
Figure 3 : Accélération de l'accès au marché des innovations en France.....	25
Figure 4 : Accélération de l'accès au marché des innovations en Europe.....	27
Figure 5 : ONDAM voté et réalisé entre 1997 et 2018.....	28
Figure 6 : La prise en charge des médicaments remboursables en Allemagne.....	52
Figure 7 : Étapes de la fabrication des CAR-T cells.....	77
Figure 8 : Ventes de Kymriah® et Yescarta® entre 2018 et 2019 en millions de dollars...	92
Figure 9 : Prix de Kymriah® et Yescarta® pour atteindre différents seuils en dollars par QALY.....	102

Abréviations

ABPI : Association of the British Pharmaceutical Industry
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANAP : Agence nationale d'appui à la Performance
ANSM : Agence national de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BfArM : Institut Fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux
CA : Chiffre d'Affaires
CAPI : Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles
CAR : Chimeric Antigen Receptor
CAT : Committee for Advanced Therapies
CDF : Cancer Drug Fund
CE : Commission Européenne
CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CT : Commission de la Transparence
EAMS : Early Access Medicine Scheme
EMA : European Medicines Agency
ETS : Évaluation des Technologies de Santé
EUnetHTA : European Network of Health Technology Assessment
FDA : Food and Drug Administration
G-ba : Gemeinsamer bundesausschuss
GHS : Groupe Homogène de Séjour
GPR : Groupe de Prix de Référence
GVK : Gesetzliche Kranken Versicherung
HAS : Haute Autorité de Santé
HPST : Hôpital Patient Santé Territoire
ICER : Incremental cost effectiveness ratio
IFAQ : Incitation Financière pour l'Amélioration de la Qualité
INAHTA : International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IQWiG : Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé

IND : Investigational New Drug
JO : Journal Officiel
LEEM : Les Entreprises du Médicament
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LB : Lymphocyte B
LDGCB : Lymphome Diffus à Grande Cellule B
LF : Lymphome folliculaire
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
LMPGCB : lymphome médiastinal primitif à grande cellule B
LNH : lymphome non hodgkinien
LT : Lymphocyte T
LZMN : lymphomes de la zone marginale nodale
LZMEN : lymphomes de la zone marginale extranodale
MHLW : Minister of Health, Labour and Welfare
MHRA : Medicines and Health products Regulatory Agency
NHI : National Health Insurance
NHS : National Health Service
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
NUB : Neue Untersuchungs - und behandlungsmethoden
ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PAS : Patient Access Scheme
PIB : Produit Intérieur Brut
PMDA : Pharmaceutical and Medical Device Agency
PPRS : Pharmaceutical Price Regulation Scheme
PRIME : PRiority MEdicines
QALY : Quality Adjusted Life Year
RMAT : Regenerative Medicine Advanced Therapy designation
ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
RU : Royaume-Uni
SG : survie globale
SSP : Survie sans progression
TAPUR : Targeted Agent and Profiling Utilization Registry
T2A : Tarification à l'Activité
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UE : Union Européenne
USA : United State of America

Introduction

La recherche de performance dans la santé est en constante évolution et concerne à la fois les systèmes de santé et la mise sur le marché des produits de santé.

Depuis de nombreuses années, des pays tels que la France, l'Allemagne, le Royaume-Uni (RU), les États-Unis (USA) et le Japon cherchent sans relâche à améliorer leur système de santé et à favoriser l'arrivée des meilleures thérapies au monde pour leur patient. Ces pays représentent plusieurs grands marchés mondiaux en matière de médicaments et ont tous des réglementations très précises concernant les innovations.

Plusieurs mécanismes permettant d'accélérer et de soutenir l'accès au marché des thérapies innovantes ont vu le jour dans ces différents pays. Le premier défi est celui de l'évaluation de ces thérapies qui possèdent des mécanismes d'action de plus en plus compliqués, avec des effets indésirables importants, tout en étant indiqués dans des maladies rare ou graves, pouvant devenir une solution de choix pour des patients incurables.

L'amélioration et le maintien de la santé d'une population est l'un des objectifs éternels des politiques de santé. De nombreuses réformes et stratégies sont mises en place au fil des années afin de poursuivre cette voie, tout en marquant une volonté de maîtrise des ressources allouées à la santé qui sont, elles, limitées.

L'un des enjeux actuels en matière de performance de la santé est économique : comment financer des médicaments toujours plus onéreux mais faisant preuve d'une efficacité sans pareille, permettant de guérir des patients jusqu'à présent condamnés ?

Différentes stratégies de régulation financière existent, tels que la fixation du prix du médicament sur la base de preuves (efficacité, sécurité) avec un remboursement partiel ou total. Pourtant, l'efficacité d'un médicament ne passe pas uniquement par son prix et son efficacité, mais aussi par son utilisation en condition de vie réelle, qui peut donner des résultats différents de ceux des essais cliniques. Cet aléa, si difficile à maîtriser, est encore plus difficile à accepter lorsque le médicament présente un prix exorbitant. Les organismes payeurs font face à des difficultés croissantes de financement des innovations, malgré la pertinence de celles-ci.

De nouveaux systèmes permettant un financement efficient des soins de santé ont vu le jour ces dernières décennies, parmi eux, le paiement à la performance. Il est applicable aux professionnels de santé, qui se voient attribuer des « primes » par l'exercice optimal de leur pratique médicale mais également à certains médicaments. Ces derniers seront financés sur la base d'un contrat de partage de risque fondés sur leur performance, donc en fonction des résultats du médicament sur le patient.

Ce « risque » est bilatéral, l'organisme payeur ne remboursera le médicament que si le critère de résultat choisi est atteint et si l'entreprise s'engage à payer elle-même le traitement des patients n'ayant pas atteint le résultat escompté.

Actuellement, les CAR (*chimeric antigen receptor*) -T cells font parties des thérapies aussi coûteuses que prometteuses avec des frais connexes non négligeables. Parmi elles, Yescarta® et Kymriah® indiquées dans des cancers sanguins (leucémie et lymphome) permettent d'obtenir une rémission durable chez des patients en rechute ou réfractaires après plusieurs lignes de traitement. Leur accès au marché a été largement favorisé et accéléré par de nombreux mécanismes appartenant à différents pays. Des contrats de type paiement à la performance ont été conclus pour ces deux thérapies mais pas systématiquement pour chacune d'elle et pas dans tous les pays étudiés. Ces différents choix sont la preuve de l'existence d'une certaine méfiance vis-à-vis de cette méthode de financement encore peu évaluée.

L'objectif de cette thèse est d'étudier l'utilité du paiement à la performance au milieu des différentes stratégies de mise sur le marché des médicaments dans plusieurs pays du monde.

Cette thèse va étudier dans un premier temps, à travers les réformes de santé françaises, l'amélioration de la performance du système de santé en France ainsi que les différents processus d'accès au marché des médicaments remboursables, plus particulièrement les thérapies innovantes et les solutions permettant de maîtriser les dépenses de santé.

Par la suite, dans la partie 2 de cette thèse, nous avons décidé d'étudier d'autres pays du monde : l'Allemagne, le RU, les USA et le Japon. Leur système de santé sera étudié, ainsi que leurs mécanismes de fixation du prix et du remboursement des médicaments innovants ainsi que l'accélération de leur arrivée sur le marché pharmaceutique.

Enfin, dans la partie 3 de cette thèse, l'Accès au marché des CAR-T cells sera étudié. Une comparaison de l'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® dans les différents pays étudiés sera effectuée. Puis, sur la base de dix études coût-efficacité analysées, une revue de la littérature permettra d'étudier la pertinence et la rentabilité potentielles de l'utilisation du paiement à la performance pour ces deux thérapies.

Le système de prise en charge des médicaments innovants doit évoluer s'il veut continuer à pouvoir les financer, le paiement à la performance est peut-être une solution pérenne et ce, dans de nombreux pays du monde.

Partie 1 : Définition et origine de la performance et de l'efficacité dans le domaine de la santé

1. Les principales réformes de santé en France

1.1 Origine de la performance dans les réformes de santé

La notion de performance dans l'industrie existe depuis de nombreuses années : ainsi, la méthode Ford ou encore Lean Management allient notions de performances industrielles, économiques et sociétales.

En France, la qualité s'est imposée progressivement comme l'un des leviers des pouvoirs publics pour améliorer la performance globale du système de santé. En effet, avant les années 1990, la régulation de la qualité s'effectuait à travers le respect de normes techniques ou des décisions de planification sur des activités ciblées. Par exemple, l'autorisation d'ouvrir un service de chirurgie cardiaque était basée sur un volume d'activité minimal. L'hypothèse sous-jacente était qu'il fallait un volume d'activité important pour atteindre une qualité des soins suffisante. Mais la régulation de la qualité dans la santé restait limitée : peut-être du fait de la méconnaissance relative du niveau réel de la performance, parce que l'opinion publique restait favorable à l'égard du système ou à cause de l'autonomie médicale prédominante. Au fond, rien ne valait mieux que la confiance accordée au médecin pour assurer la meilleure qualité des soins donnée à son patient.

Par la suite, la régulation de la qualité des soins s'est progressivement constituée comme un objectif à part entière du système de santé. Plusieurs constats ont conduit à cette évolution : variabilité des pratiques médicales, questions de sécurité, usage non optimal des médicaments, sur ou sous-consommation de soins, besoin d'aide à la décision devant les nombreuses connaissances nouvelles, mais aussi par le besoin de maîtrise des dépenses de santé (1).

La performance dans la santé, gage de qualité, est caractérisée par l'innovation, terme aux multiples conséquences. D'après la définition de l'Institut national de la statistique et des études économiques, "L'innovation désigne l'introduction sur le marché d'un produit ou d'un procédé nouveau ou significativement amélioré par rapport à ceux précédemment élaborés par l'unité légale. Deux types d'innovation sont ainsi caractérisés : les innovations de produits (biens ou services) et de procédés (incluant les innovations d'organisation et de marketing [...])" (2).

D'après le ministère chargé de la santé, l'innovation dans la santé n'est pas purement médicale et recouvre même trois champs :

- « L'innovation diagnostique et thérapeutique (thérapies géniques, biotechnologies, thérapies ciblées, médecine de précision liée au séquençage de l'exome et du génome, solutions thérapeutiques de e-santé)
- L'innovation technologique et numérique (e-santé et objets de santé connectés dans le domaine de l'autonomie, du bien-vivre, de l'information des patients, la télémédecine, le partage des données de santé et l'open data, la robotique chirurgicale, l'imagerie en 3D, etc.
- L'innovation organisationnelle et comportementale (nouveaux modes d'exercice et de prise en charge, parcours de soins coordonnés, dossier médical partagé, plateformes de suivi à distance, éducation thérapeutique, patient connecté, solutions de e-santé ayant un impact sur l'organisation et les comportements)» (3).

La recherche de performance dans le système de santé français est un objectif historique et en constante évolution du fait des nombreuses réformes réalisées en France. Dix réformes majeures ont vu le jour au cours de la V^e République et vont bouleverser l'organisation de l'hôpital, étatisé depuis 1941 avec la création de la charte hospitalière. Elles ont amené une performance en termes de qualité de la prise en charge des patients dans les établissements de santé mais aussi en termes d'organisation et d'efficience des soins (des soins de qualité, optimisés et à moindre coût). Le principe de ces réformes est d'adapter continuellement le service public hospitalier et la médecine de ville aux réalités du progrès des techniques médicales tout en maîtrisant les dépenses de santé (4).

La volonté de performance dans le système de santé en France sera étudiée ici à partir de la mise en place de la Tarification à l'Activité (T2A), dès le 1^{er} janvier 2004. C'est l'un des points clés de la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS) n°2003-1199 du 18 décembre 2003 dans le cadre du plan de rénovation des établissements de santé dénommé "plan hôpital 2007" (5). Le but est d'optimiser le lien entre l'activité et le financement des établissements, d'assurer la transparence de ces financements et d'améliorer leur efficience afin de maîtriser les dépenses de santé (6).

À l'origine, le financement de l'hôpital était établi par une dotation globale. Les ressources allouées aux établissements étaient reconduites par rapport au budget de l'année précédente. Par la suite, la T2A fut instaurée dans les hôpitaux afin d'allouer des financements en fonction de l'activité hospitalière pour les services de médecine, chirurgie et obstétrique des établissements de santé publics et privés.

Les ressources sont calculées à partir d'une estimation d'activités et de recettes. En effet, l'analyse des informations administratives et médico-économiques (actes réalisés, comorbidités éventuelles, diagnostics...) fournies par le programme de médicalisation des systèmes d'information permet de classer le séjour de chaque patient au sein d'un groupe homogène de malades. Ce dernier est associé à un tarif pris en charge par l'assurance maladie obligatoire, le groupe homogène de séjour (GHS) (7). Les tarifs de chaque activité sont publiés par arrêté annuel par le ministre chargé de la santé (même s'ils n'ont pas été modifiés) et peuvent être ajustés en fonction des besoins remontés par les fédérations hospitalières et les professionnels de santé (8).

Les médicaments onéreux et certains dispositifs médicaux sont payés en sus de ces GHS pour que ces derniers restent homogènes (7).

La T2A s'est mise en place petit à petit et son application à 100% s'est effectuée en 2012 dans les établissements de santé publics et privés. Par la suite, elle s'ouvrira à l'odontologie, aux soins de suite et de réadaptation, à l'hospitalisation à domicile puis actuellement en partie à la psychiatrie (9).

Une incitation aux bonnes pratiques médicales voit le jour peu après la T2A. Il s'agit d'un paiement à la performance à destination des médecins généralistes : le contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI). Ce contrat de santé publique conclu entre l'assurance maladie et le médecin traitant, a été mis en place en juin 2009 (10). Il définit des objectifs, accompagnés d'une rémunération annuelle conditionnée par le résultat des objectifs (atteinte et progrès réalisés). Ce contrat est facultatif et le médecin peut se désister à tout moment. Son but est de soutenir les médecins dans leurs efforts quotidiens pour améliorer la qualité des soins et la santé de la population. Il permet aussi un meilleur suivi des pathologies chroniques. Le CAPI comporte trois axes prioritaires :

- Un axe de prévention (prévention des risques médicamenteux, dépistage du cancer du sein, vaccination antigrippale)
- Un axe de suivi des maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle)
- Un axe d'optimisation des prescriptions (favoriser les génériques et suivre les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS))

Pour chaque axe, des objectifs sont fixés à trois ans et sont définis sur la base de trois critères : les écarts entre les recommandations des autorités de santé et la pratique collective, l'observation de la situation dans les autres pays et celle de l'hétérogénéité entre praticiens. Les indicateurs évoluent en fonction des données acquises de la science.

Les médecins signataires marquent leur volonté de s'engager dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins. En juin 2010, 91% d'entre eux ont reçu une rémunération dont la moyenne nationale est de 3100 euros pour 66% des médecins signataires (11).

Le CAPI est remplacé désormais la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) qui sera abordé dans la partie 1.1.3.

1.2 La loi Hôpital Patient Santé Territoire de 2009

Publiée au Journal Officiel (JO) du 22 juillet 2009, la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) est l'une des grandes réformes de l'hôpital. Son but est de réorganiser et moderniser l'ensemble du système de santé en quatre titres (4) :

- Redéfinir les missions et l'organisation de l'hôpital
- Améliorer l'accès aux soins sur l'ensemble du territoire
- Établir des mesures pour améliorer la santé publique et la prévention
- Création des Agence Régionales de Santé (ARS)

Ces quatre titres rattachent la qualité à la notion d'efficience, maîtres mots des dernières réformes de santé publique (12). Certains points clés de cette réforme visant l'amélioration de la performance du système de santé sont développés ci-dessous.

La mise en place des ARS (qui remplacent les agences régionales de l'hospitalisation, créées par l'ordonnance n°96-346 du 24 avril 1996) permet d'adapter les politiques de santé aux besoins spécifiques de chaque territoire (13). Leur champ d'intervention comprend la prévention et la promotion de la santé, la veille et la sécurité sanitaire, l'organisation de l'offre de soin (en ville et dans les hôpitaux) et l'organisation de la prise en charge médico-sociale. Son rôle est de développer une vision globale de la santé, de décroiser les parcours de santé tout en assurant la qualité, l'efficience et la sécurité de la prise en charge des patients et de leur accompagnement dans le système de santé (14).

L'ARS met en place différentes actions dont le Contrat Pluriannuel d'Objectifs et de Moyens existant déjà depuis l'ordonnance du 24 avril 1996, mais qui vise à être amélioré (12). Il est signé par le directeur général de chaque ARS et le ministre chargé de la santé puis entre l'ARS et les établissements de santé pour une durée 4 ans. Ils sont révisables via un suivi annuel (Article L.1433-2 du code de la santé publique).

Ce contrat fixe les obligations respectives des parties signataires et prévoient les moyens nécessaires à la réalisation des objectifs poursuivis. C'est une démarche d'évaluation de la performance dans la santé, avec différents objectifs tels que l'amélioration de l'espérance de vie en bonne santé, la promotion de l'égalité devant la santé et le développement d'un système de santé de qualité, accessible et efficient (15).

La loi HPST instaure également des contrats de pôles d'activités au sein des établissements de santé, signés par le directeur et le chef de pôle. Ces contrats sont conclus pour 4 ans également, et décrivent les objectifs et moyens du pôle en précisant les orientations, la stratégie et l'organisation du pôle, ainsi que les actions à mettre en œuvre pour développer la qualité et l'évaluation des soins. Le projet médical du pôle doit être en cohérence avec le projet d'établissement. Il est assorti d'indicateurs de résultats permettant d'évaluer la réalisation de ces objectifs. Les résultats de ces indicateurs de qualité et de sécurité sont publiés annuellement et mis à disposition du public (12).

Une autre résultante de la loi HPST est la création de l'Agence Nationale d'Appui à la Performance (ANAP). C'est un groupe d'intérêt public constitué de l'État, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM), la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie et les fédérations représentatives des établissements de santé et médico-sociaux. Elle a pour mission d'améliorer le service rendu aux patients via l'élaboration et la diffusion d'outils et de recommandations, tout en assurant leur suivi et leur mise en œuvre. Le but est de suivre et maîtriser la performance de ces établissements, elle offre son appui également aux ARS dans leurs missions. Elle accompagne les professionnels des secteurs de la santé et médico-sociaux dans leurs projets et dans la mise en place de la loi HPST. L'ANAP peut procéder à des audits de la gestion ou de l'organisation de l'ensemble des activités des établissements. Cette agence, comme son nom l'indique est encore une autre forme de volonté de performance au sein du système de santé (4) (16).

La Loi HPST est une réforme historique qui a modifié en profondeur l'ensemble du système de santé afin de le moderniser et renforcer sa performance.

1.3 Les réformes de l'hôpital entre 2012 et 2022

Dans la continuité de cette réforme de 2009, l'évolution et l'amélioration du système de santé vise à adapter l'offre de soin aux évolutions en cours et à associer modernisation et efficience du système de santé (4).

La performance en France à l'hôpital dans la prise en charge des patients prend en compte le parcours de soin et la pertinence des soins et des prescriptions. Une façon de l'encourager en 2012 est la mise en place de la ROSP. Anciennement appelé CAPI (abrogé le 21 novembre 2011), il s'agit, de la même façon, d'accorder une rémunération supplémentaire aux médecins acceptant de faire évoluer leur pratique médicale sur certains critères médicaux et économiques, c'est un paiement à la performance.

Cette mesure est incitative, non obligatoire mais applicable de facto à l'ensemble des médecins libéraux conventionnés, sauf renoncement explicite de leur part. Elle concerne donc les médecins généralistes, les cardiologues et les gastro-entérologues.

Cette rémunération se fait sur la base d'indicateurs relatifs à l'organisation du cabinet, (le forfait structure, nouveauté par rapport au CAPI) et à la qualité de la pratique médicale. Ces indicateurs sont déclarés par les médecins et recueillis par les caisses d'assurance maladie. Cette incitation vise à harmoniser les pratiques médicales et favoriser l'efficacité en matière de prescription, dépistage et prévention afin d'obtenir un système de soin plus performant à l'avenir. Il existe deux ROSP : celle pour les médecins traitants de l'adulte et celle de l'enfant (arrivée en 2017) avec différents indicateurs (17).

Depuis sa mise en place, la rémunération des médecins par la ROSP augmente chaque année. À titre d'exemple, en 2019, les 50785 généralistes (médecins traitants de l'adulte) ont gagné en moyenne 4915 euros, soit 6,4% de plus qu'en 2018. Aussi, 39646 médecins généralistes ont perçu 270 euros au titre de la ROSP du médecin traitant de l'enfant. Concernant les cardiologues, 9,3 millions d'euros ont été versés à 4326 d'entre eux, c'est-à-dire une moyenne de 2146 euros, en hausse de 24,3% par rapport à 2018. En revanche, plus de 2000 gastro-entérologues ont pour leur part obtenu 2,8 millions d'euros donc une moyenne de 1405 euros, en baisse de 5,4% comparé à leur ROSP de l'année 2018 (18).

En 2012, l'incitation financière pour l'amélioration de la qualité (IFAQ) dans les établissements de santé français voit le jour afin de prendre en compte la qualité dans le modèle de financement des établissements de santé. Tout comme la ROSP mais cette fois destinée à l'hôpital, l'IFAQ vise à encourager la performance et l'amélioration de la pratique médicale quotidienne. La direction générale de l'offre de soin et la HAS co-pilotent ce dispositif. Un modèle d'évaluation de la qualité fut conçu via des indicateurs nationaux (de qualité, sécurité des soins, satisfaction des patients) qui définissent la valorisation financière en lien avec cette évaluation.

À l'origine facultative, l'IFAQ est depuis 2016 généralisée à tous les établissements de santé y compris l'hospitalisation à domicile et les établissements de soin de suite et de réadaptation.

La rémunération s'effectue en fonction du score de la qualité et des recettes T2A des établissements. En 2015, avant sa généralisation, 176 établissements de santé ont été rémunérés pour un montant de 30000 euros, soit un budget de plus de cinq millions d'euros. Pour l'année 2019, l'enveloppe allouée à l'IFAQ était de 200 millions d'euros (19).

Par la suite, en 2016, la loi de modernisation du système de santé français voit le jour et cherche à refonder le service public hospitalier. Elle veut, entre autres, renforcer la coopération entre les hôpitaux publics, informer systématiquement le patient sur son coût de prise en charge globale d'hospitalisation et continuer à renforcer la prévention et la promotion de la santé. Aussi, les ARS peuvent désormais contrôler les comptes des établissements de santé (4).

Enfin, en 2018, la stratégie nationale « Ma santé 2022 » voit le jour et veut repenser le système de santé français avec plusieurs chantiers prioritaires pour une transformation en profondeur. Dans la continuité des réformes précédentes, Ma santé 2022 veut promouvoir les projets territoriaux de santé, structurer l'offre de soin sur les territoires et développer une offre hospitalière de proximité ouverte sur la ville et le secteur médico-social.

Le but est de décloisonner les acteurs de la santé en 5 actions prioritaires (qualité des soins et pertinence des actes, organisation territoriale, mode de financement et de régulation, ressources humaines et formation, numérique) et 3 engagements prioritaires (placer le patient et la qualité de sa prise en charge au cœur de la réforme, organiser l'articulation entre la médecine de ville, le secteur médico-social et la médecine hospitalière pour mieux répondre aux besoins de soins en proximité, repenser les métiers et la formation des professionnels de santé).

Ces priorités expriment clairement une volonté d'efficience du système de santé et diverses actions seront mises en place telles que la création de financements au forfait pour les pathologies chroniques.

En effet, la tarification à l'activité en vigueur dans les établissements de santé ne permet pas de répondre aux enjeux de la prise en charge des pathologies chroniques puisqu'elle ne rémunère que l'épisode aigu et très peu la prévention de son apparition. Il s'agit ici de mettre en place une rémunération sous la forme d'un forfait pour inciter les professionnels et les structures à développer des actions de prévention, d'éducation du patient et à assurer la fonction de coordination des soins nécessaires à une prise en charge de qualité (20).

Un projet de loi relatif à Ma santé 2022 aboutit à la loi santé n°2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé (21).

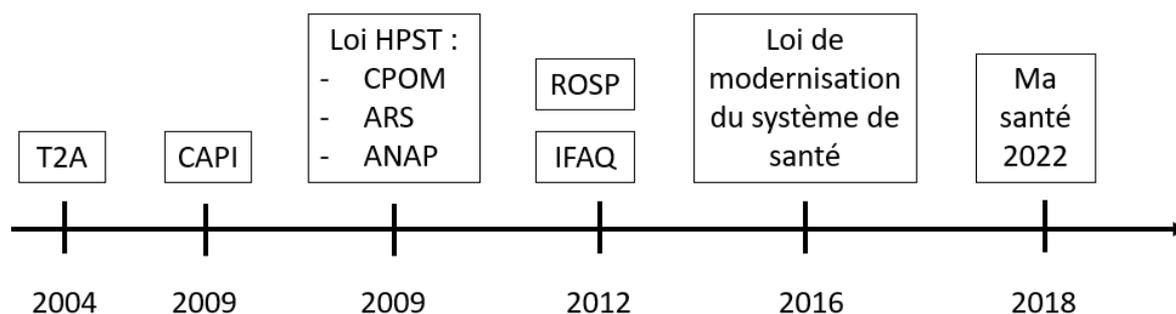


Figure 1 : Chronologie des réformes de santé en France à partir de la T2A

L'objectif actuel en France est donc de donner l'accès aux patients aux meilleurs soins tout en essayant de maîtriser les coûts qu'ils engendrent. Cette volonté fut traduite par les nombreuses actions apparues et développées au fur et à mesure des réformes. La qualité, l'efficacité et la performance restent des points phares des dernières réformes de santé.

La performance des soins passe aussi par le traitement que reçoit le patient. L'accès au marché des derniers traitements innovants pour les patients est également une priorité nécessitant des mécanismes en évolution et amélioration constantes. Cela va de pair avec la volonté de performance dans la santé en France.

2. L'accès au marché des médicaments en France et en Europe

En France, l'État intervient directement dans l'organisation et le financement de l'offre de soins (sanitaire et médico-sociale). Le ministère chargé de la santé possède de nombreuses responsabilités notamment dans la mise en place et le suivi des politiques de santé publique et de sécurité sanitaire, la supervision des établissements de santé, la formation des professionnels de santé, le soutien financier des structures sanitaires et médico-sociales ainsi que la fixation des tarifs de prestation.

Le financement du système de soin en France est basé sur des régimes d'assurance maladie obligatoire caractérisés par une obligation d'adhésion et de cotisation. Il repose sur la solidarité, les contributions dépendent des revenus de chaque assuré et l'accès aux soins est défini en fonction des besoins.

Des régimes complémentaires (mutuelles, sociétés d'assurances) permettent de couvrir la part des dépenses de soins de santé qui n'est parfois pas pris en charge entièrement par le régime de base obligatoire. Par exemple, certains médicaments sont remboursés par la Sécurité Sociale de l'assurance maladie avec un taux de prise en charge fixé par l'UNCAM. Si ce taux n'est pas de 100%, le reste est à charge du patient ou pris en charge par son régime complémentaire. De nombreux critères spécifiques permettent de définir le prix, le remboursement et le taux de prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie (22).

2.1 L'accès au marché des médicaments remboursables en France

Pour fixer le prix d'un médicament en France, il faut que ce dernier ait obtenu au préalable une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les spécialités non remboursées par la Sécurité Sociale ont des prix libres, c'est à dire fixés par les laboratoires et peuvent donc directement être commercialisées après l'AMM. En revanche, un médicament doit posséder les conditions nécessaires des spécialités admises au remboursement pour être pris en charge par la Sécurité Sociale en France.

Le prix d'un médicament remboursable est négocié entre le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) et le laboratoire avant sa commercialisation. Le CEPS a entre autres pour mission de contribuer à l'élaboration de la politique du médicament en mettant en place les orientations qu'il reçoit des ministres compétents (23).

Une demande d'AMM pour un médicament peut s'effectuer via une procédure nationale en France et dans les autres pays d'Europe, mais le médicament pourra être autorisé uniquement dans le ou les pays où le dossier aura été déposé. Il existe également des procédures européennes permettant de centraliser une demande d'AMM d'un laboratoire destinée à plusieurs pays d'Europe afin de pouvoir en obtenir une seule, valable dans plusieurs voire tous les États membres de l'Union Européenne (UE). Trois options sont possibles : la procédure décentralisée, la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure centralisée. Cette dernière est définie par le Règlement européen n°726/2004/CE du 31 mars 2004. Elle permet d'obtenir une AMM valable dans tous les États membres sur la base d'une seule demande. Il y a une évaluation unique du dossier d'AMM à l'aide d'un pays rapporteur et un autre co-rapporteur choisis par l'European Medicines Agency (EMA), ou agence européenne du médicament, un organisme européen indépendant basé à Amsterdam. Une AMM européenne est octroyée *in fine* par décision de la Commission Européenne (CE) après un avis favorable de l'EMA (24).

L'AMM garantit en outre la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un médicament et convient que les bénéfices apportés excèdent les éventuels effets indésirables du médicament (rapport bénéfice/risque positif). Par ailleurs, la considération économique n'est que peu prise en compte dans la procédure d'AMM, seules les données scientifiques et cliniques sont considérées dans le dossier déposé auprès de l'autorité compétente.

Une fois l'AMM délivrée, chaque pays est responsable de la fixation du prix du médicament et de sa prise en charge par des organismes payeurs locaux. En France, tout laboratoire ayant un médicament qu'il souhaite faire rembourser doit demander pour lui une évaluation par la HAS. C'est une autorité administrative indépendante et autonome qui a pour mission entre autres l'évaluation scientifique et médico-économique des médicaments. Elle émet ainsi des avis et recommandations, par exemple concernant le remboursement d'un médicament.

La Commission de la Transparence (CT) appartient à la HAS et est chargée de déterminer le service médical rendu (SMR) d'un médicament sur la base de différents critères dont l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt de santé publique. Par cette analyse, plusieurs niveaux de SMR sont définis afin de déterminer la prise en charge d'un médicament (25) :

- SMR majeur ou important, prise en charge par la collectivité
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant un remboursement
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité

De même, la CT est chargée de déterminer l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qui correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament, en comparaison avec les traitements disponibles dans une pathologie considérée. Plusieurs niveaux existent également (25) :

- ASMR I, majeure
- ASMR II, importante
- ASMR III, modérée
- ASMR IV, mineure
- ASMR V, inexistante (absence de progrès thérapeutique)

Certaines innovations font obligatoirement l'objet d'une évaluation médico-économique par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui appartient aussi à la HAS.

Elle vise à éclairer les décisions de fixation du prix des innovations, avec un avis rendant compte de l'impact économique de celles-ci avant qu'elles n'accèdent au marché. L'avis d'efficacité délivré par la CEESP concerne les produits de santé revendiquant une ASMR élevée (I à III) et susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de santé de l'assurance maladie. L'impact se mesure par un Chiffre d'Affaires (CA) prévisionnel supérieur à 20 millions d'euros (la deuxième année pleine de commercialisation) ou un impact potentiel du produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou le type de prise en charge du patient (26).

La fixation du prix du médicament remboursable prend en compte plusieurs dimensions, notamment l'ASMR, mais aussi le prix des traitements existants indiqué dans la même pathologie et les prix pratiqués à l'étranger pour l'innovation considérée.

Différents accords conventionnels peuvent être négociés entre l'entreprise et le CEPS lors de la fixation du prix, définis par des accords-cadres, signés entre les entreprises du médicament (LEEM) et le CEPS. Ils seront détaillés plus loin. Notamment pour une thérapie innovante avec un prix onéreux, différentes propositions d'encadrement des prix seront proposées aux laboratoires. En cas de désaccord avec le laboratoire, c'est le CEPS qui fixera le prix de façon arbitraire.

Une fois le prix fixé, il sera publié au JO par décision du ministre chargé de la santé et le médicament aura le droit d'être commercialisé. Aussi, sur la base du SMR, l'UNCAM fixe le taux de remboursement d'un médicament, compris entre 0 et 100 % (25). Le fait que les avis de la CT et de la CEESP soient pris en compte lors de la fixation du prix des médicaments par le CEPS met en évidence une volonté de fixation d'un prix efficient.

Lorsqu'un médicament est remboursable, il fait partie de l'une des trois listes de médicaments disponibles à l'hôpital.

La première est celle de l'agrément aux collectivités, qui définit la liste avec les médicaments achetés et utilisés à l'hôpital au sein des GHS. Elle est établie par les ministres chargés de la santé et de la Sécurité Sociale après avis de la HAS (27).

La deuxième est la liste de rétrocession. Il s'agit de médicaments dispensés par une pharmacie à usage intérieur (hospitalière) à des patients en ambulatoire. Ce sont des médicaments avec des conditions particulières de distribution, de dispensation ou d'administration ou nécessitant un suivi de la prescription ou de la délivrance (28).

La troisième s'appelle la liste en sus. Elle facture des médicaments remboursables en sus des tarifs d'hospitalisation car leur prix est très onéreux. Ces médicaments sont considérés comme hors GHS. Cette liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la Sécurité Sociale et précise les seules indications concernées (29).

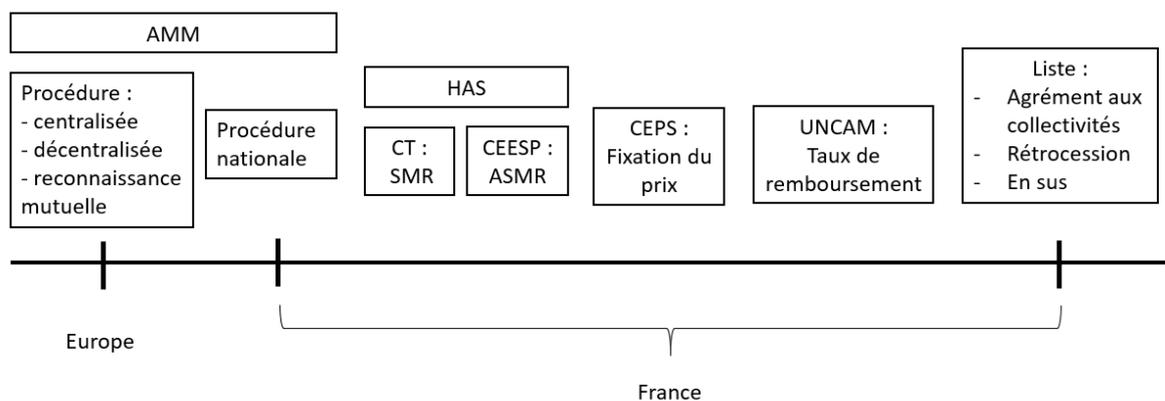


Figure 2 : Accès au marché d'un médicament remboursable en France

De nos jours, l'accès au marché des médicaments en général est très long, il peut durer par exemple jusqu'à 3 ans en France (de la demande d'AMM à la commercialisation). D'un point de vue éthique, cela retarde considérablement l'accès à des traitements possiblement plus appropriés à certains patients. Du point de vue des entreprises pharmaceutiques, cela retarde également le retour sur investissement attendu et réduit le temps où le brevet protège le médicament avant que la concurrence ne prenne des parts de marché (par les médicaments génériques et biosimilaires). Il est également aujourd'hui nécessaire d'encourager la recherche dans les maladies chroniques, rares et incurables par les laboratoires pharmaceutiques pour permettre aux patients l'accès à des traitements nouveaux ou plus efficaces. À cet effet, de nombreuses incitations sont mise en place via différents systèmes en France, en Europe et dans le monde afin d'accélérer les procédures d'accès au marché pour certains médicaments innovants et prometteurs.

2.2 L'accès au marché des médicaments innovants en France et en Europe

Un médicament de thérapie innovante (MTI) est une catégorie de médicament biologique introduite par la directive européenne 2003/63/CE. Il répond par la suite à la définition officielle des *Advanced therapy medicinal product (ATMP)*, soumis au règlement européen n°1394/2007 relatif aux ATMP. Ces derniers sont définis par l'EMA comme « des médicaments à usage humain basés sur des gènes, des tissus ou des cellules. Ils offrent des nouvelles opportunités révolutionnaires pour le traitement des maladies ou blessures ». On les classe en trois types principaux : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire (30).

L'un des enjeux actuels en France en termes de santé publique est le financement des médicaments, tout particulièrement les médicaments onéreux. En effet, ces derniers sont souvent des thérapies très innovantes, tels que les thérapies géniques qui traitent des cancers (les CAR-T cells Yescarta® et Kymriah®), ou encore celle qui traite l'amyotrophie spinale (Zolgensma®).

L'AMM, la fixation du prix et l'admission au remboursement des médicaments innovants sont des étapes clés de leur processus d'accès au marché. Il existe actuellement plusieurs stratégies nationales et européennes ayant pour vocation d'accélérer ce parcours.

2.2.1 En France

En France, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé. C'est un établissement public placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé dont la compétence s'applique aux médicaments, produits biologiques, dispositifs médicaux, produits cosmétiques et de tatouage ainsi que d'autres produits de santé. Elle a pour principales missions d'offrir un accès équitable à l'innovation pour les patients ainsi que de garantir la sécurité des produits de santé durant tout leur cycle de vie (31).

Il existe en France différents dispositifs d'accélération de l'accès au marché des thérapies innovantes. L'ANSM et la HAS ont mis en place certains de ces dispositifs.

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est l'un d'entre eux. En effet, au niveau communautaire, l'article 5(1) de la Directive 2001/83/CE modifiée, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, prévoit la possibilité pour les États membres d'autoriser dans certains cas particuliers l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM. En France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques sans AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique est conditionnée à l'obtention préalable d'une ATU délivrée par l'ANSM. Cette autorisation est destinée à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Il existe à ce jour deux types d'ATU :

- L'ATU dite de cohorte, concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumés et destinés à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis. Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui va déposer ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé
- L'ATU dite nominative, est délivrée pour un seul patient ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. Le médicament possède un rapport efficacité/sécurité présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. Les patients sont également surveillés et suivis selon des critères définis établis entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament

Certaines dérogations existent pour bénéficier de l'ATU nominative, par exemple en l'état des thérapeutiques disponibles ou si des conséquences graves pour le patient sont fortement probables (32).

L'ATU permet aux patients de bénéficier de traitements innovants de façon précoce, avant l'AMM. Lorsqu'on se focalise uniquement sur les produits ayant été sous ATU, ces derniers ont été disponibles pour les patients 210 jours avant l'AMM, en revanche, ils ne l'ont été que pour seulement 10 % de la population cible. Afin que l'ensemble des patients puissent y avoir accès, il faut attendre que la procédure entre les laboratoires et les autorités aboutisse (25).

Une fois l'AMM octroyée, la fixation du prix et du remboursement d'un médicament s'effectue toujours au niveau local dans chaque pays d'Europe. En France, il est possible de bénéficier de procédures accélérées concernant l'évaluation d'un médicament permettant l'accélération de la fixation de son prix ainsi sa prise en charge par la Sécurité Sociale.

Ainsi, la CT possède une procédure d'évaluation anticipée "fast-tracking" pour rendre un avis dans un délai plus court, à compter de la date d'obtention de l'AMM. Cette procédure est déclenchée à l'initiative des laboratoires pour des médicaments « présumés innovants » selon différents critères d'éligibilité (répondant à un besoin non encore couvert ou mal couvert, susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent et constituant une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie). La procédure de fast-tracking permet l'instruction anticipée d'un dossier argumenté déposé dès le dépôt de la demande d'AMM. Cette instruction pourra commencer immédiatement mais l'avis sera rendu après l'obtention de l'AMM (33).

Il existe également une procédure d'inscription accélérée sur la liste des médicaments remboursables pour certaines spécialités. Dès que le laboratoire reçoit l'avis de la CT et de la CEESP, il peut demander à bénéficier de cette procédure si le médicament y est éligible. En effet, d'après l'article L162-17-6 du code de la Sécurité Sociale, créé par la loi n°2002-1487 du 20 décembre 2002, « L'entreprise qui exploite un médicament peut, lorsque ce médicament présente, par son amélioration du service médical rendu, un intérêt particulier pour la santé publique, demander à bénéficier d'une procédure d'inscription accélérée sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 » (34). L'application de cet article est précisée dans l'article 8 de l'Accord-cadre du 31 décembre 2015 entre le CEPS et le LEEM. Les spécialités éligibles sont des médicaments innovants qui se sont vu attribués par la CT une ASMR de I à III et une ASMR IV avec des conditions supplémentaires. Lorsque le CEPS reçoit la demande de prix du laboratoire, si dans un délai de deux semaines après la réception de la demande il n'a pas émis d'opposition au prix déposé, celui-ci est réputé accepté.

L'entreprise s'engage en revanche sur plusieurs points dont le fait que le prix déposé doit être cohérent avec les prix acceptés en Allemagne, Italie, Espagne et RU et celui d'effectuer des remises conventionnelles dans le cas où le volume des ventes dépasserait les prévisions de ventes afin de compenser le surcoût de l'assurance maladie pour les quatre premières années de commercialisation du médicament. Aussi, l'article 7,b) du chapitre III de l'Accord-cadre révèle le délai d'instruction spécifique : « Pour tous les médicaments bénéficiant d'une ASMR au moins égale à IV mais qui pour autant n'entreraient pas dans le champ d'application de l'article 8, le Comité s'engage, dans les 75 jours qui suivent la date à laquelle l'avis de la CT est devenu définitif, à proposer par écrit à l'entreprise un projet de convention ou, à défaut, à lui transmettre, également par écrit, les motifs pour lesquels il ne lui a pas encore été possible de formuler une proposition ». Le délai réglementaire usuel d'admission au remboursement est de 180 jours (35).

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France est aussi un moyen d'obtenir rapidement un accès au marché à une thérapeutique nécessaire pour la santé publique. Elle découle de l'article 10 de la loi n°2014-892 du 8 août 2014 et du décret n°2014-1703 du 30 décembre 2014 modifiant les règles relatives à l'élaboration de RTU. Ce sont des prescriptions non conformes à l'AMM, c'est-à-dire dans une indication différente de celle de l'AMM mais qui présente un bénéfice thérapeutique pour le patient dans cette indication.

L'ANSM encadre les RTU sous réserve de l'existence d'un besoin thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque soit présumé favorable et prouvé par des données scientifiques. Une RTU est valable 3 ans, renouvelable et son utilisation est sécurisée par des études de suivi mis en place auprès des patients concernés (36).

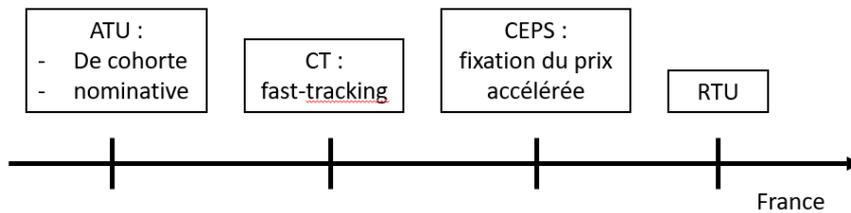


Figure 3 : Accélération de l'accès au marché des innovations en France

2.2.2 En Europe

L'EMA contribue par de nombreuses missions à protéger et promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et contrôlant les médicaments au sein de l'UE (37).

L'EMA possède sept comités scientifiques dont le *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP), évaluant les médicaments à usage humain, le *Committee for Advanced Therapies* (CAT) évaluant les thérapies innovantes mais aussi le *Committee for orphan Medicinal Products*, évaluant les médicaments sous statut de médicament orphelin ou encore le *Paediatric Committee*, évaluant les médicaments à destination d'une population pédiatrique.

Un cadre juridique spécifique européen existe également pour l'accès au marché des médicaments désignés comme des thérapies innovantes ou ATMP (Règlement n°1394/2007 du 10 novembre 2007), des médicaments orphelins (Règlement n°141/2000 du 16 décembre 1999) et des médicaments à usage pédiatriques (Règlement n°1901/2006 du 12 décembre 2006) afin de favoriser leur accès au marché pour les patients. Ces médicaments pourront bénéficier des différents mécanismes d'accélération de l'accès au marché de l'EMA s'ils y sont éligibles.

Cette Agence propose différents mécanismes d'accès au marché européen pour les médicaments (vu dans la partie 2.1.) Certains favorisent particulièrement l'arrivée de médicaments innovants ou répondant à un besoin médical non satisfait.

La procédure accélérée définie dans l'article 14(9) du Règlement CE n° 726/2004 du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 est l'un d'entre eux. Elle permet à des médicaments présentant un intérêt majeur pour la santé publique, notamment du point de vue de l'innovation d'obtenir une évaluation accélérée en vue de l'obtention de l'AMM. Au moment de la demande d'AMM, l'évaluation du médicament par l'EMA passe à 150 jours au lieu des 210 jours réglementaires (38).

L'EMA a lancé en 2016 le programme *priority medicines* (PRIME). Il permet d'engager des rencontres précoces avec les industriels concernant des médicaments innovants et de fournir des avis scientifiques dans les étapes clés de leur développement. Un médicament est éligible s'il possède un avantage thérapeutique majeur comparé aux traitements existants ou s'il peut offrir une solution aux patients sans options de traitement. Il doit prouver sur la base de données cliniques précoces qu'il répond à un besoin médical non satisfait. Les médicaments éligibles bénéficieront de la procédure accélérée lors du dépôt de dossier d'AMM.

Depuis la naissance de ce programme, 287 demandes ont été enregistrées et seulement 68 y ont été éligibles. Les deux aires thérapeutiques ayant obtenu le plus souvent ce programme sont l'oncologie (18 médicaments) et l'hématologie (12 médicaments) (39).

Les thérapies innovantes rentrent dans le champ obligatoire de la procédure centralisée s'il s'agit d'un « Médicament à usage humain contenant une nouvelle substance active et destiné au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires » ou si ce sont des médicaments dérivés des biotechnologies, des médicaments désignés comme orphelins ou des médicaments à usage vétérinaire (40). La procédure centralisée est un moyen de favoriser la mise sur le marché de médicaments innovants à grande échelle en Europe.

Il est possible d'obtenir un accès précoce sur le marché de certains médicaments grâce à une AMM conditionnelle ou une AMM dans des circonstances exceptionnelles, en procédure centralisée.

L'AMM conditionnelle découle du règlement européen n°507/2006/CE du 29 mars 2006. Elle est octroyée par la CE et possède une durée de validité d'un an avec une obligation de suivi spécifique du médicament. Le demandeur s'engage à fournir plus tard les données complémentaires du développement clinique. Elle est possible lorsque certaines conditions sont réunies :

- S'il y a une réponse à un besoin thérapeutique avec une absence de thérapeutique disponible dans l'indication ciblée
- Lorsque les données collectées à propos du médicament sont suffisantes pour obtenir un bénéfice favorable (des données complémentaires seront nécessaires pour le confirmer)

Il y aura par la suite une réévaluation de la thérapie par le CHMP en fonction des nouvelles données complémentaires.

L'AMM dans des circonstances exceptionnelles est précisée dans l'article 22 du code communautaire et l'article 14 du règlement de la procédure centralisée (726/2004/CE). Elle peut être obtenue lorsque :

- L'indication est trop rare et peut compromettre le développement clinique du médicament
- Le demandeur ne peut pas fournir des renseignements complets sur l'efficacité et la sécurité du médicament en condition normale d'emploi

C'est par décision de la CE qu'elle est accordée et ce, pour une durée d'un an renouvelable et sous condition d'un suivi spécifique de la sécurité du médicament (41).

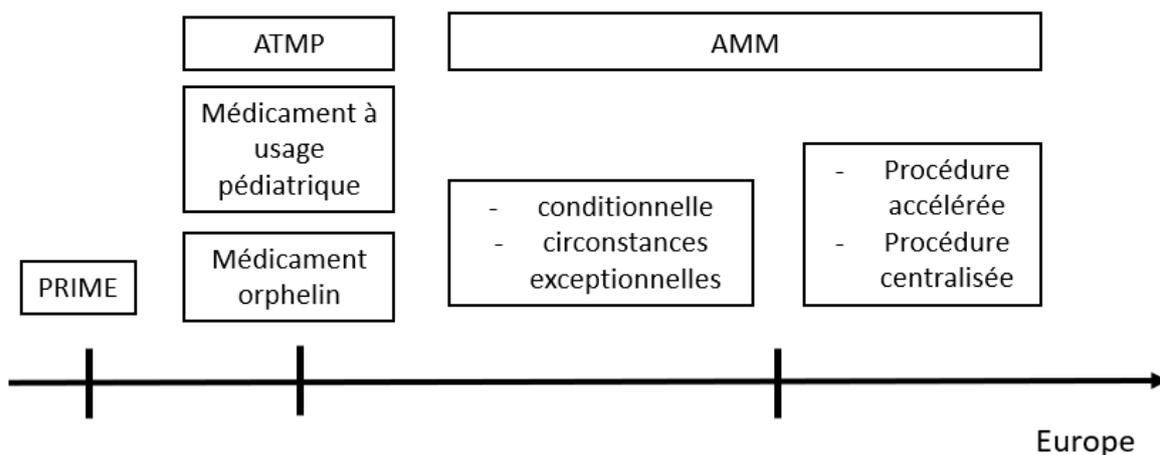


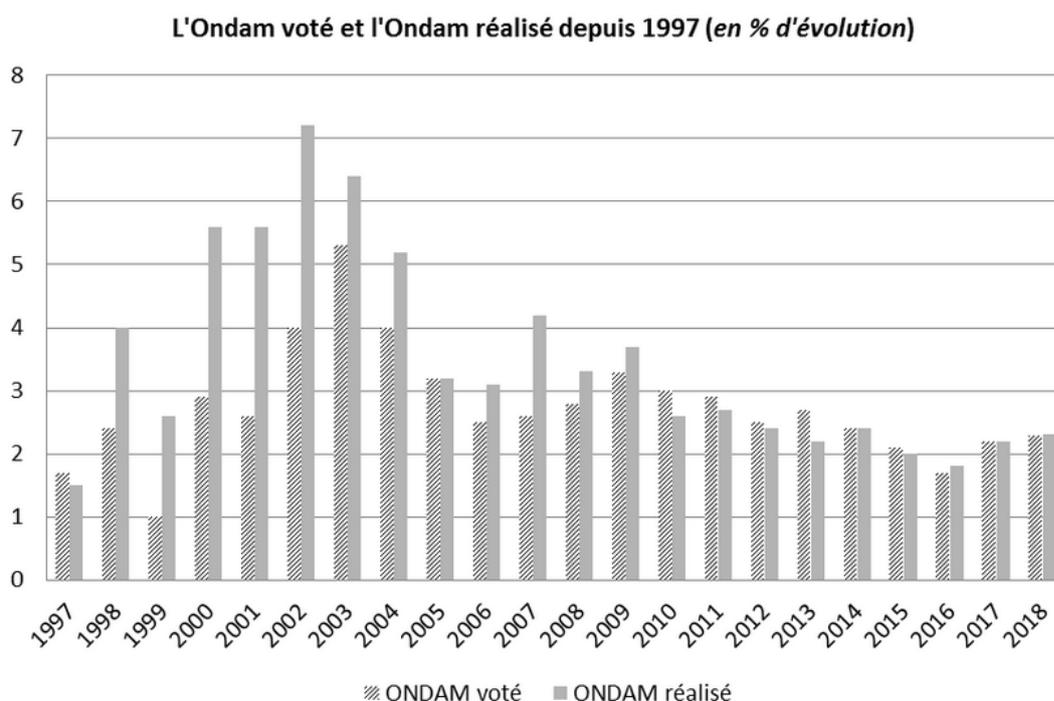
Figure 4 : Accélération de l'accès au marché des innovations en Europe

Parmi ces différents mécanismes d'accélération de la mise sur le marché de l'innovation, seules l'évaluation par la HAS et la fixation du prix permettent de mesurer l'impact financier potentiel de l'innovation dans le budget de la santé. En France, la maîtrise de cet impact passe par un encadrement strict.

2.3 Maîtrise du budget alloué au secteur de la santé

En France, la dépense de santé constitue, en 2018, 11,2 % de son Produit Intérieur Brut (PIB) et le pourcentage du reste à charge de la consommation finale des ménages en 2017 est de 2%. Le budget alloué à la santé se doit d'être encadré et la LFSS est un exemple de volonté de contrôle des dépenses. Elle est votée chaque année en décembre par le parlement et peut aussi être reconduite d'une année sur l'autre.

Elle a pour mission de fixer notamment l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM), qui est une enveloppe budgétaire du montant des dépenses d'assurance maladie remboursées par la collectivité. Cette enveloppe ne doit pas excéder plus de 2% son montant total. La LFSS promeut une culture de la performance basée sur une logique de résultats liés à la définition d'objectifs. Cela contribue à la transparence et à la maîtrise des dépenses sociales et de santé. On observe que l'ONDAM réalisé a souvent été supérieur à l'ONDAM voté, mais ces dernières années ils sont davantage équivalents (42).



Source : le Sénat, 2020

Figure 5 : ONDAM voté et réalisé entre 1997 et 2018

La clause de sauvegarde définie dans l'article L138-10 du code de la Sécurité Sociale a été créée par la LFSS en 1999 et met en place une contribution pour sauvegarder le budget de la Sécurité Sociale de la croissance des dépenses des médicaments remboursables en ville. Actuellement, elle est étendue à l'hôpital, les génériques et les médicaments orphelins. À partir d'un certain montant "M" de CA hors taxe dépassé de médicaments remboursés pour l'année considérée, la clause de sauvegarde se déclenche. Une contribution sera payée par les entreprises commercialisant les médicaments remboursables qu'elles soient conventionnées ou non. Elle permet de contribuer à la maîtrise du budget de l'ONDAM.

Les médicaments innovants contribuent également à la difficulté du respect du budget de l'ONDAM, par leur prix de plus en plus élevé. Afin de ne pas entacher le budget de l'hôpital avec les médicaments remboursables très onéreux, ces derniers sont facturés en sus des prestations d'hospitalisation via la liste en sus vue au 2.1. L'hôpital peut ainsi acheter des médicaments onéreux sans imputer son budget tout au long de l'année tout en favorisant l'accès aux patients aux traitements innovants et coûteux. Les critères d'inscription sur cette liste sont les suivants :

- Le médicament doit être majoritairement utilisé à l'hôpital
- Le médicament doit apporter un SMR important
- Le médicament doit apporter une ASMR majeure, important ou modéré (ASMR I à III) (des exceptions existent pour ASMR IV et V)
- Le coût de ce produit n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés (s'il dépasse 30% du prix du forfait de la T2A et donc ne peut pas être couvert par lui) (43).

Le CEPS dispose des déclarations de ventes, faites par les entreprises, de médicaments inscrits sur la liste en sus. En effet, comme vu au 2.2.1, l'entreprise commercialisant un médicament innovant et ayant bénéficié de l'accélération de la fixation de son prix se voit contrainte d'effectuer des remises sur les volumes de vente excédentaires aux prévisions initiales.

La fixation du prix des thérapies innovantes n'est pas une problématique typiquement française. Dans le monde entier, ces prix sont souvent négociés en vue d'un accès aux meilleures thérapies pour les patients avec un coût maîtrisé. Leur évaluation médico-économique reste compliquée et, pour cela, de nombreux pays ont un organisme dédié à l'évaluation des technologies de santé (ETS). Il évalue les propriétés et les impacts de ces innovations et leur enjeux sociaux, économiques, éthiques et organisationnels. L'ETS va permettre d'éclairer une prise de décision politique en matière de considération d'une technologie de santé, par exemple une thérapie innovante. Cet outil fournit les preuves de la valeur des technologies de santé et leur impact financier sur les systèmes de santé.

En France il s'agit de la HAS, en Angleterre, du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) par exemple. De plus, différents réseaux d'agences d'ETS existent, au niveau international, tels que *l'international network of agencies for health technology assessment* (INAHTA) et *l'European Network of Health technology assessment* (EUnetHTA) par exemple.

L'INAHTA est le réseau international de l'ETS, regroupant plus de 51 agences d'ETS dans le monde et dont est membre la HAS. C'est une organisation fondée en 1993, à but non lucratif, tout comme ses membres (44).

L'EUnetHTA en Europe découle d'une volonté d'harmonisation de cette évaluation. Elle fut créée en 2005 et comporte aujourd'hui plus de 81 agences dans 29 pays européens. Cette organisation européenne a pour but de recentrer et d'harmoniser l'ETS autour d'une seule évaluation afin d'aider les pays à prendre les bonnes décisions les concernant et de gagner du temps en évitant les multiples analyses sur une même technologie de santé. L'EUnetHTA élabore actuellement la phase finale de la mise en place permanente d'une structure de travail pour l'ETS en Europe. Elle propose un dialogue précoce depuis 2017 avec les entreprises de la santé pour évaluer des technologies de santé. Elle est codirigée par la HAS et le *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-Ba) d'Allemagne (45).

Cette collaboration montre à quel point les préoccupations en matière d'ETS sont présentes dans chaque pays, ce gain de temps et d'énergie leur sera favorable.

De nombreux systèmes sont donc mis en place pour *in fine* maîtriser le budget de l'ONDAM, que cela soit bien en amont de l'AMM avec l'évaluation des technologies de santé ou bien en aval dans l'accès au marché et le contrôle de son utilisation.

Par exemple, au même titre que la ROSP pour les médecins, la ROSP pour les pharmaciens a été mise en place en 2013 afin de rémunérer ces derniers en contrepartie d'objectifs individualisés de santé publique. C'est une autre façon d'essayer de maîtriser le budget alloué à la santé.

Tout d'abord, une rémunération est convenue pour des entretiens pharmaceutiques entre un pharmacien et son patient pour participer à un suivi personnalisé et optimal de celui-ci. Cet accompagnement est utilisé pour des patients sous anti-vitamine K, anticoagulants oraux directs et dans le cas d'un traitement pour l'asthme sous corticoïdes inhalés dont la durée prévisible de traitement est égale ou supérieure à 6 mois. Pour être éligible à la ROSP, le pharmacien doit avoir effectué au moins 2 entretiens dans l'année civile de référence.

Ces entretiens permettent de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès du patient, d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement, de favoriser son observance et de s'approprier son traitement et enfin de suivre à terme cette évolution.

C'est une manière de permettre l'efficacité de la prise du traitement par le patient et ainsi éviter les risques liés au traitement, comme l'inobservance qui peut parfois entraîner des hospitalisations et donc générer des surcoûts. La finalité de ces entretiens vise une efficience du système de santé.

Aussi, dans la convention nationale des pharmaciens de 2012, il y a l'apparition d'une ROSP concernant la délivrance de médicaments génériques. Ces derniers ont un prix inférieur au princeps, ce qui permet de faire faire des économies à l'assurance maladie.

Les indicateurs de performance sont l'atteinte d'un taux de substitution par les génériques et la stabilité de la délivrance de la même marque de générique aux personnes de plus de 75 ans. Chaque année un objectif de pénétration des génériques est fixé en pourcentage des volumes pour la fin de l'année sur la base des données de l'assurance maladie.

Une rémunération ou sanction sera appliquée en cas d'atteinte ou de non-atteinte de ce taux de substitution par les pharmaciens (46).

Les médicaments génériques ont permis de réaliser 3,2 milliards d'euros d'économie en 2018 et près de 27 milliards d'euros depuis 2001 (47).

À titre d'exemple, la ROSP des génériques a permis aux pharmacies de recevoir en moyenne en 2020 pour l'année 2019, 3058 euros contre 5287 euros en 2018 (48). D'après l'Assurance Maladie, 21192 officines en activité sont concernées par la ROSP du générique en 2018. Le montant total de la rémunération des officines serait d'environ 117 millions d'euros en 2018 (49). Il est possible de conclure que la ROSP des pharmaciens concernant les médicaments génériques est rentable pour l'Assurance Maladie.

Par des mesures rigoureuses telles que le pilotage efficace de l'ONDAM et le dynamisme de la masse salariale, le déficit de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie est passé de 11,7 milliards d'euros en 2010 à 0,7 milliards d'euros en 2018, d'après la commission des comptes de la Sécurité Sociale. En revanche, en 2019 il se creuse à 1,3 milliard d'euros et les prévisions pour 2020 tendent vers 7,2 milliards d'euros (50).

L'encadrement strict des prix des médicaments permet également une meilleure maîtrise des budgets alloués à la santé en France.

3. L'encadrement du prix des médicaments innovants

3.1 Évolution de la fixation des prix des médicaments

L'État, depuis la seconde guerre mondiale a toujours eu une place centrale dans la régulation du prix des médicaments. Jusqu'en 1980, le prix était fixé de manière unilatérale par l'État en vue du développement de la Sécurité Sociale et de la reconstruction économique du pays. L'administration des prix visait un équilibre entre les impératifs de santé publique, les finances publiques et le développement industriel en prenant en compte pour tarifier les médicaments leur coût de production, de recherche et développement et leur efficacité. Mais la croissance des dépenses de médicaments augmentait trop rapidement.

Par la suite, dans le milieu des années 1990, des conventions pluriannuelles négociées entre le CEPS et les entreprises du médicament sont mises en place.

Ainsi, les entreprises ont un droit de regard sur les décisions de prix en échange d'une communication au CEPS de leurs données comptables et leurs stratégies de développement. Le fondement des négociations des prix devient la plus-value thérapeutique. Si les nouveaux médicaments ont un apport thérapeutique important, ils auront un prix élevé sous réserve d'une limitation des volumes de vente ou de reversement d'une partie du CA sous forme de remises (existe encore dans l'Accord-cadre actuel). De même l'entreprise s'engage à baisser les prix de ses anciens médicaments (développement des médicaments génériques et déremboursement) ce qui existe toujours aujourd'hui. L'objectif est une meilleure considération des innovations tout en prenant en compte l'objectif d'équilibre des dépenses de Sécurité Sociale. Le "juste prix" est particulièrement compliqué à obtenir compte tenu des besoins de retour sur investissement des entreprises et du budget de la Sécurité Sociale qui se complexifie d'années en années (51).

3.2 Les Accords-cadres

La politique conventionnelle ou Accord-cadre est signée entre le CEPS et le LEEM et permet au CEPS de maîtriser la fixation des prix des médicaments et leur évolution en France. Elle permet également de suivre les dépenses des médicaments prescrits, de les analyser, de voir le rendement des économies réalisées par la régulation des prix et des volumes de médicaments, de même pour l'impact de l'arrivée de nouveaux médicaments.

Le premier Accord-cadre est signé en 1994 et aujourd'hui, l'actuel en vigueur est toujours celui du 31 décembre 2015. En effet, par un avenant du 18 décembre 2019, il a été prorogé jusqu'au 31 juillet 2020.

Plusieurs autres avenants ont vu le jour depuis 2015, dont celui du 24 avril 2019 rajoutant les articles 4bis et 4 ter concernant la procédure de négociation des prix au CEPS. Suivant les articles de cet Accord-cadre, la maîtrise du budget alloué aux médicaments innovants et onéreux sera précisée(35).

Dès l'article 3a) concernant l'arrivée des innovations thérapeutiques, dans la mesure du possible, les entreprises "s'engagent à fournir les éléments prospectifs permettant d'appréhender l'arrivée des innovations thérapeutiques susceptibles d'avoir un impact budgétaire significatif pour les financeurs ou un impact significatif sur l'organisation des soins à horizon 5 ans." De même, dans le c) les entreprises doivent communiquer le montant prévisionnel des remises de régulation financières prévu à l'article 31 de l'Accord-cadre, qui précise que les entreprises doivent déclarer pour chacune de leur spécialité remboursable leurs ventes annuelles en volume et en CA aux établissements de santé.

En fonction de ces chiffres, une contribution pourra être reversée par l'entreprise sous forme de remise à l'assurance maladie dans le cas où les volumes de vente et le CA auraient dépassé le seuil fixé au préalable.

Dans le cas des thérapies innovantes, plusieurs articles de l'Accord-cadre les concernent. Comme vu précédemment, l'Accord-cadre peut aussi permettre d'accélérer la fixation des prix des médicaments innovants, en revanche, l'entreprise doit s'engager sur différentes thématiques :

- Le prix déposé par l'entreprise doit être cohérent avec les prix acceptés dans d'autres pays (Allemagne, Espagne, Italie et RU)
- Si le volume des ventes dépasse les prévisions fournies par l'entreprise, des remises conventionnelles seront appliquées pour compenser les surcoûts pour l'assurance maladie
- Chaque année l'entreprise effectuera une communication sur l'évolution des prix pratiqués, les volumes de vente et les modalités de prise en charge en France et dans les autres pays cités ci-dessus pour le même médicament. Un ajustement de prix pourra s'appliquer par modification conventionnelle du prix déposé initialement.
- (...)

Ces engagements traduisent la volonté de contrôle des prix pratiqués en France.

Par ailleurs, l'article 9 de l'Accord-cadre fait bénéficier aux thérapies innovantes une garantie de prix sur 5 ans. En effet, dans les conventions, pour ces médicaments il est garanti que leur prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les quatre pays cités ci-dessus. Pour y être éligible, le médicament doit posséder une ASMR de I à III et un avis médico-économique de la CEESP. De même pour les médicaments ayant eu une ASMR IV (sous certaines conditions) et les antibiotiques (sous certaines conditions également).

De nombreuses clauses et conventions sont ainsi fixées entre les entreprises exploitant des médicaments remboursables et le CEPS afin d'adapter les perspectives de développement des entreprises et la maîtrise de la prise en charge des dépenses concernant les médicaments par l'assurance maladie.

Différentes catégories de remises existent aussi, et sont précisées dans l'article 25 de l'Accord-cadre. Leur calcul est détaillé dans l'article 34 tout comme celui de la clause de sauvegarde.

L'article 12 de l'Accord-cadre explique que dans le cas où aucun accord en termes de fixation de prix n'a été trouvé, des contrats de performance peuvent être mis en place "conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle". Ce contrat est établi entre le CEPS et l'entreprise, il fixe des indicateurs précis afin d'évaluer la performance dans la vie réelle et les évolutions de prix en fonction de la performance attribuée au médicament. Au terme de cette évaluation, une réévaluation du prix ou un versement de remises seront mis en place en fonction de la performance du médicament (35).

Ces accords permettent de réduire l'impact des nouveaux médicaments sur le budget de l'assurance maladie en France.

3.3 Les contrats de performance

Le paiement à la performance est le remboursement d'une thérapie par les organismes payeurs sous conditions de performance évaluée à l'aide d'indicateurs définis au préalable. Ce système est encadré par un contrat signé par l'entreprise titulaire de l'exploitation du médicament et l'organisme payeur. Il permet un partage des risques lié à l'efficacité du médicament dans des conditions de vie réelles, c'est-à-dire en dehors des essais cliniques, où les patients sont sélectionnés.

Le paiement à la performance possède de nombreux noms dans la littérature tels que *managed entry agreements* en Europe, le *risk sharing agreement* aux USA. Mais aussi il est régulièrement retrouvé les termes *outcomes-based schemes*, *conditional reimbursement*, *pay-for-performance programs*, *value-based pricing* ou encore *coverage with evidence development* (52).

Ces accords peuvent prendre différentes formes : des clauses financières, des indicateurs de résultats ou un accès réservé à certains patients sont autant de points pouvant rentrer dans ces contrats.

Il y a des contrats « voir pour payer » dans lesquels le paiement est déclenché à la suite des résultats d'études prospectives telles que des études épidémiologiques cliniques ou des essais cliniques randomisés et non pour chaque patient traité. D'autres contrats sont plutôt appelés « satisfait ou remboursé », où la satisfaction est définie selon l'atteinte d'un indicateur de succès du traitement d'un patient, fixé a priori. Le remboursement s'opère en cas de non-satisfaction, c'est le laboratoire qui s'engage à payer pour le patient.

La mise sur le marché des médicaments innovants à des prix très élevés, destinés à des petites populations de patients, a joué un rôle important dans l'émergence des contrats de performance. Ils peuvent être une alternative à une absence de prise en charge du médicament ayant pourtant eu un avis positif dans le cas où la maladie à traiter est grave et n'a que peu d'alternatives efficaces.

Dans les contrats de partage des risques, il y a également les contrats purement financiers, où le prix du médicament est élevé mais où sa performance n'est pas conditionnée. Ce contrat peut plafonner un budget ou une utilisation à destination du médicament, également des rabais ou des accords prix/volume peuvent voir le jour (53). Ce type d'accord ressemble à celui de l'article 3 de l'Accord-cadre en France (vu dans le paragraphe 3.2)

Les contrats peuvent concerner une cohorte de patients ou chaque patient individuellement et ils peuvent être contractés de façon permanente ou provisoire.

En France, comme vu précédemment dans l'article 12 de l'Accord-cadre, un accord dérogatoire aux conditions conventionnelles de fixation du prix du médicament peut être mis en place en cas de non-accord sur le prix. Il a pour objectif de protéger les pouvoirs publics des incertitudes concernant l'efficacité clinique d'un médicament, assurer un financement supportable par les organismes payeurs et donner un accès rapide pour le patient à l'innovation. Ce contrat de partage de risques fondé sur les performances intègre une dimension scientifique et une autre financière et permet une flexibilité par rapport aux systèmes classiques de fixation des prix des médicaments. Il est un enjeu de taille pour les entreprises. Il existe ainsi différents types de contrats de performance qui peuvent être mis en place (35).

Par exemple en France, en juillet 2014, un contrat de performance a été signé entre le CEPS et le laboratoire Celgene concernant le médicament Imnovid ®, indiqué dans le myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitements. Le Laboratoire s'est engagé à rembourser à l'assurance maladie le coût de ce médicament pour les patients dont ce traitement n'apporte pas de bénéfice. Concernant l'efficacité, les critères de réponse au traitement ont été définis avec la HAS et le CEPS et restent confidentiels. Un registre suit tous les patients traités par Imnovid ® et les données recueillies sont transmises à l'ANSM, la HAS et le CEPS (54).

Dans la continuité de cette volonté de changement, nous pouvons citer l'exemple du laboratoire Roche, qui expérimente actuellement un projet de modélisation de remboursement personnalisé afin de faciliter l'accès aux innovations.

Ce projet est lié au plan cancer 2014-2019 qui propose d'adapter les modes de financement aux défis de la cancérologie.

Ce projet consiste à collecter des données dans des établissements de soins concernant l'utilisation de certains médicaments et *in fine* proposer aux autorités de santé un modèle de prix personnalisé. Il sera basé sur le bénéfice réel du médicament apporté au patient et sera destiné aux traitements innovants.

En effet, le bénéfice réel d'un médicament anticancéreux peut varier en fonction du type de cancer, de la durée du traitement ou de la population traitée. Ainsi, en fonction de ces paramètres, différents modèles de remboursement peuvent être proposés. L'objectif du remboursement personnalisé est de mettre en place une tarification des médicaments pertinente et justifiée sur la base de données précises et fiables en vie réelle. Ce projet, au-delà de fixer un prix adéquat pour des innovations et grâce à la collection des données, permettra une meilleure prise en charge des patients avec leur traitement (55).

Ce projet traduit la flexibilité des entreprises de l'industrie pharmaceutique dans la fixation du prix des innovations et sera peut-être un nouveau modèle de financement. Le paiement à la performance du médicament pourrait faciliter la fixation du prix des innovations à l'avenir.

Le médicament est le principal acteur des économies de l'assurance maladie en France. En 2018, il constitue environ 12% des dépenses et contribue à près de la moitié de l'effort de maîtrise budgétaire. Selon le LEEM, en dix ans, près de 5 milliards d'euros de CA ont été prélevés aux entreprises. Les industries pharmaceutiques sont prêtes à revoir le système de définition de prix et de l'évaluation des médicaments et proposent de se baser sur "des études en vie réelle".

Déjà en 2015, le rapport de Polton/Bégaud proposait de remplacer l'évaluation SMR/ASMR par la valeur thérapeutique relative mais il n'a pas été retenu par les pouvoirs publics pour le moment. La définition notamment du prix de l'innovation reste un sujet complexe et une réforme de l'évaluation du médicament serait essentielle pour l'avenir du médicament. Le développement du paiement à la performance et de prix conditionnels sont, d'après les industriels, des approches innovantes mais restent rares et suscitent de fortes réserves du côté des payeurs (42). L'accès au marché des thérapeutiques innovantes peut encore être amélioré via de nouveaux modèles de prise en charge basés sur un suivi en vie réelle et une évaluation continue de leur performance, d'après le LEEM.

De nombreux systèmes de régulation financière du système de santé existent ainsi en France mais aussi dans d'autres pays du monde avec d'autres méthodes. Notamment, les contrats de performance établis pour la prise en charge d'une thérapie innovante deviennent de plus en plus utilisés dans le monde. Plus d'une centaine de ces accords ont été conclus dans le monde ces vingt dernières années (56).

Ces contrats sont une façon, une fois de plus, de rechercher l'efficacité dans la santé mais leur évaluation reste complexe et leur utilisation encore peu généralisée.

Partie 2 : La performance des systèmes de santé dans le monde

Introduction

La recherche de performance existe également dans d'autres pays et sera étudiée dans cette partie afin de comprendre quels mécanismes sont mis en place pour encourager et accueillir au mieux l'innovation dans un contexte de maîtrise d'un budget croissant alloué à la santé. Cela permet d'obtenir, sur une échelle mondiale, les différents processus favorisant l'arrivée des médicaments innovants.

L'Europe, les États-Unis (USA) et le Japon font partie du Conseil international pour l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain ou *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), fondé en 1990. C'est un groupe mondial de coopération constitué de représentants d'Agences de régulation et d'associations de l'industrie pharmaceutique. Il a pour but d'harmoniser le développement pharmaceutique mondial (57). L'Europe, les USA et le Japon font partie des principaux marchés mondiaux du médicament, c'est pourquoi leur système de santé, leur mécanisme d'accès au marché des médicaments innovants et la fixation de leur prix et de leur remboursement seront étudiés dans cette partie.

En Europe, l'Allemagne et le RU constituent deux marchés importants pour les médicaments. En outre, l'Allemagne est un pays qui possède les prix de médicaments les plus élevés en Europe alors que le RU est l'un des pays ayant les prix les plus bas.

Les USA quant à eux, figurent parmi les plus grands pays étudiés avec un marché important, et constituent un pays dans lequel les médicaments innovants accèdent souvent en premier dans le marché mondial.

Le Japon, pour sa part, est l'un des pays d'Asie le plus développé, donnant un large accès à la santé à sa population. Il possède également l'un des systèmes de mise sur le marché des médicaments le plus rapide au monde.

Une synthèse comparative terminera cette partie afin de mieux comprendre les points communs et les différences de ces pays en matière d'accès au marché des médicaments.

1. Le Royaume-Uni

1.1. Généralités

1.1.1 Le système de santé

Le RU possède un système de santé universel pour tous les résidents légaux du pays. Il est en grande partie gratuit mais une participation financière est demandée au patient pour certains soins. Le *National Health Service* (NHS) est le réseau public de soin du RU. Il est comparable à la Sécurité Sociale en France avec des modalités de fonctionnement différentes.

Le NHS, fondé en 1948 n'est pas centralisé. L'Écosse, l'Angleterre, le Pays de Galles et l'Irlande du Nord ont un NHS local qui prend lui-même les décisions concernant l'organisation de son système de santé. Le RU alloue un budget à la santé pour l'Angleterre et des subventions globales pour les trois autres membres du RU. Le Ministère chargé de la Santé assure le contrôle financier, la performance du système de santé et fourni des orientations stratégiques pour chaque NHS (58).

1.1.2 Les autorités de santé nationales

Au RU, la *Medicines and Health products Regulatory Agency* (MHRA) est une agence de régulation des médicaments, équipements médicaux et produits composés de sang pour transfusion. Cette agence a un rôle dans la protection et l'amélioration de la santé publique tout en soutenant la recherche, le développement et l'innovation. Elle a été créée en 2003 et est financée par le ministère chargé de la santé. Elle est composée de trois centres principaux (59) :

- Le *Clinical Practice Research Datalink* gère des données permettant d'effectuer des recherches afin d'améliorer la santé publique
- Le *National Institute for Biological Standards and Control* garantit la qualité, la standardisation et le contrôle des médicaments
- La MHRA est responsable de la réglementation des médicaments et des produits de santé, comparable à l'ANSM (60). Elle a un rôle important dans l'efficacité et la sécurité des médicaments ainsi que la protection et l'amélioration de la santé publique. Elle veut rendre sa réglementation plus favorable à l'innovation en toute sécurité. Cette agence est financée par une redevance de l'industrie pharmaceutique (61).

Elle a aussi pour mission l'évaluation et l'autorisation de dossier d'AMM des médicaments. Cette mission s'effectue dans le cadre de demandes d'AMM au niveau national ou via une procédure décentralisée ou une procédure de reconnaissance mutuelle (comme en France) (60). La MHRA est aussi responsable des décisions concernant le renouvellement, la révocation, la suspension, le refus ou la modification des AMM et des licences de fabrication et de vente en gros au RU (62). Elle peut également, si elle est désignée par l'EMA, devenir rapporteur ou co-rapporteur lors de l'évaluation d'un médicament dans le cadre d'une procédure centralisée.

L'évaluation des médicaments au RU se déroule avec l'appui du NICE, organisation indépendante fondée en 1999. Cette dernière est chargée d'évaluer les médicaments et traitements (nouveaux et existants) dans leur efficacité (rapport coût-efficacité) afin de fournir des recommandations sur la prise en charge de certains produits par le NHS. À l'origine, cette évaluation concernait uniquement certains médicaments mais, désormais, elle va s'appliquer à tous les nouveaux médicaments et les nouvelles indications majeures d'un médicament (63). Cette organisation n'intervient pas dans la mise sur le marché des médicaments mais ses évaluations influencent fortement la prise en charge des produits de santé par le NHS (61).

Le NICE, comparable à la HAS en France, fournit aussi des directives dans la prise en charge des patients, des conseils aux professionnels de santé et encore favorise la prévention dans la santé (58).

1.2 L'encadrement des médicaments

1.2.1 La fixation du prix des médicaments remboursables

Au RU, les prix des médicaments sont libres, cependant les critères de fixation du remboursement sont fondés sur le prix via une évaluation médico-économique réalisée par le NICE au niveau national (56).

Ainsi, puisque les prix sont fixés par les industriels, leur principal objectif est d'obtenir par le NICE une évaluation coût-efficacité favorable afin d'être pris en charge par le NHS.

Cette évaluation, entre autres, est basée sur le calcul du nombre d'année de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé, qui s'appelle le *Quality Adjusted Life Year* (QALY) en anglais.

Le ratio QALY ne doit pas en principe dépasser 20000 à 30000 £ (premier seuil) pour que le traitement soit estimé rentable. Deux autres seuils de QALY existent. Le premier depuis 2009 qui peut aller jusqu'à 70 000 £ et concerne des traitements indiqués en fin de vie, touchant moins de 7000 personnes. Le deuxième, depuis 2012, est proposé pour les médicaments orphelins et pour les technologies hautement spécialisées.

Ces derniers pourront obtenir une recommandation positive du NICE pour des ICER (*incremental cost effectiveness ratio*) ou rapport coût efficacité différentiel s'élevant à un maximum de 100000 £ par QALY, revalorisé à 300000 £ en 2017 (64).

C'est un vrai soutien à l'innovation tant qu'elles n'ont pas un impact budgétaire de plus de vingt millions de livre sterling au cours des trois premiers exercices suivant le lancement du médicament, sinon un accord commercial sera mis en place pour le traitement (par exemple avec des remises) (65).

Le NICE effectue aussi une évaluation du prix basée sur la valeur (*value based pricing*) qui permet d'élargir le jugement du NICE sur la valeur perçue ou estimée du produit de santé en dehors de son prix.

Tant que le NICE n'aura pas examiné le rapport coût-efficacité de chaque nouveau médicament, celui-ci ne pourra pas être remboursé par le NHS, sauf si des organismes au niveau local (hôpitaux par exemple) décident de les rembourser sur leur budget en attendant la décision du NICE.

Si un prix est jugé trop élevé par le NICE, ce dernier va refuser que ce médicament soit remboursé par le NHS et le médicament risque d'être exclu du marché car il n'est pas possible de renégocier le prix à la baisse par la suite avec le NICE.

Après la consultation du NICE, les produits pharmaceutiques sont classés en deux listes :

- Une liste négative (Black List) pour les médicaments qui ne sont pas financés par le NHS
- Une liste restrictive (Grey List) qui rassemble les médicaments ne pouvant être prescrits que dans une indication précise et par une catégorie d'individus restreinte

Cependant, des groupements de soins primaires locaux peuvent décider d'établir leur propre liste (même en cas d'avis négatif du NICE) en utilisant comme bon leur semble leurs ressources, dans la limite disponible (61).

Ce prix est valable 5 ans, ce qui permet aux industriels de bénéficier d'une stabilité leur permettant de planifier leurs investissements. Les prix britanniques servent de référence pour la fixation des prix au niveau international car ils font partie des prix les plus bas, et puisque les prix sont libérés, les stratégies des laboratoires sont florissantes, ces derniers y sont donc très attachés. En revanche, ces prix ne reflètent guère la valeur ajoutée thérapeutiques des médicaments, ce qui encourage moins les industries pharmaceutiques à investir dans la recherche sur les molécules innovantes (61).

1.2.2 La régulation financière des médicaments

Depuis avril 2017, une analyse des impacts budgétaires a été introduite pour les technologies innovantes et onéreuses. Il s'agit d'évaluer leur impact financier au cours des trois premières années de leur utilisation. Si elles dépassent 20 millions de livre sterling, le *NHS England* peut engager des discussions commerciales avec le laboratoire afin d'atténuer l'impact du financement du médicament (64).

Dans le contexte de la prise en charge des médicaments au RU, la dépense de santé constitue en 2018 9,8% du PIB et le reste à charge en pourcentage de la consommation finale des ménages est de 2,4% en 2017 (42).

Un fois d'AMM obtenue, l'accès au marché des médicaments au RU est en moyenne de 111 jours pour la fixation du prix du remboursement, ce qui est relativement court comparé aux autres pays européens (66).

Au RU, jusqu'en janvier 2019, la régulation des prix s'effectuait via un contrôle des prix et des profits, qui était le système *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS). Il était signé entre le gouvernement et l'*Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), équivalent du LEEM en France et appliqué en général pour 5 ans, le dernier date de 2014 (63).

Ce système calculait la différence entre les dépenses de médicaments princeps du NHS et le budget qui lui était alloué. La différence, si elle dépasse un certain pourcentage, devait être remboursée par les laboratoires sous forme d'un pourcentage appliqué au CA. Des exceptions pouvaient être appliquées, comme par exemple les ventes des produits contenant de nouvelles substances actives : elles ne rentrent pas dans le calcul de la dépense du NHS ni dans celui du calcul du CA des entreprises (67).

Le PPRS était le principal instrument de régulation des dépenses pharmaceutiques afin que l'objectif du NHS de diminuer les coûts tout en préservant la performance de l'industrie pharmaceutique soit réalisé. En 2014, 90% des médicaments mis sur le marché au RU étaient issus de laboratoires pharmaceutiques faisant parti du PPRS. Les 10% restant appartenaient à des entreprises qui faisaient automatiquement partie du *Statutory Scheme*, un autre système de régulation de prix.

Aujourd'hui, le PPRS a été remplacé par le *Voluntary Scheme for Branded Medicines Pricing and Access* (VPAS) avec qui il a des points communs et des différences. Ce dernier est un accord volontaire non contractuel entre l'ABPI et le ministère de la santé et des affaires sociales pour 5 ans donc jusqu'en 2023.

Il introduit une limite de 2% sur la croissance des ventes de médicaments princeps au NHS dans les cinq prochaines années avec reversement par les laboratoires pharmaceutiques de remises sur leurs ventes nettes. Ce reversement est fixé à 5,9% sur la base de la croissance du total des dépenses mesurées (ce sont les ventes entre les mois de janvier et septembre 2018 et 2019) pour l'année 2020. En contrepartie, les nouveaux médicaments seront évalués plus rapidement par le NICE en diminuant de six mois le délai.

Ce nouveau système vise à soutenir l'innovation au profit des patients. Il pourrait désavantager les petites entreprises qui ne sont pas autant impliquées dans l'innovation, mais le VPAS prévoit des programmes de soutien des petites et moyennes entreprises via des allègements de paiement par exemple, pour encourager l'innovation et la croissance (63).

Le PPRS et le VPAS ne concernent pas les nouveaux médicaments et les génériques, le but étant d'encourager l'innovation tout en maîtrisant le budget du NHS.

1.3 La gestion des médicaments innovants

1.3.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants

L'accès à l'innovation au RU est favorisé par de nombreux mécanismes mis en place. Tout d'abord, des mécanismes d'identification de l'innovation émergente existent :

- Le *United Kingdom PharmaScan* est géré par le ministère chargé de la santé et le NICE. Il donne accès à une base de données avec une multitude d'informations à propos des nouveaux médicaments en développement jusqu'à trois ans avant leur lancement au RU. Cette base de données est alimentée par les industriels et permet au MHRA d'anticiper également les travaux d'évaluation et de mise sur le marché des médicaments afin qu'ils soient plus rapidement disponibles.

- Le *National Institute for Health research horizon scanning research and intelligence center* est géré par l'université de Birmingham. Il offre par ses recherches une vision des nouvelles technologies qui pourraient bénéficier d'une évaluation importante au regard de leur impact clinique et économique, deux à trois ans avant le lancement par le NHS. Des briefings et rapports détaillés sur les nouvelles technologies sont délivrés par ce centre. Cet institut s'appuie sur le *United Kingdom PharmaScan* pour compléter ses rapports.

Un autre mécanisme est le *MHRA innovation office* qui est un département ayant pour rôle de guider les entreprises en cours de développement de produits innovants à travers le processus réglementaire. Il accompagne les entreprises à des stades précoces de développement de leurs médicaments afin d'offrir des conseils et des orientations à leurs sujets. Il cible les petites et moyennes entreprises (59).

La MHRA a également mis en place des solutions pour accélérer la venue des innovations au RU, notamment via le processus de Fast Track. En effet, si un produit de santé démontre une amélioration significative majeure par rapport aux traitements existants, il pourra bénéficier de ce processus. Ce dernier permet d'obtenir une évaluation accélérée du dossier d'AMM afin qu'il soit autorisé de façon précoce et accessible plus rapidement aux patients. C'est l'équivalent local du programme PRIME de l'EMA.

En 2018, l'*Accelerated Access Collaborative (ACC)* a été créé pour réduire le temps nécessaire aux patients pour bénéficier d'innovations thérapeutiques. C'est un partenariat entre des groupes de patients, des organismes gouvernementaux (MHRA, NICE) des industries de santé (ABPI) et les organismes du NHS qui a pour but d'accélérer l'arrivée des innovations au RU. L'ACC est chargé de mettre en place un système d'identification de l'innovation, soutenir et accompagner leur arrivée, signaler les besoins dans la santé et superviser une stratégie de financement de l'innovation. C'est l'organisation faîtière pour l'innovation dans la santé au RU (68).

Dans la même optique que l'ATU en France, le RU possède un programme d'accès à des médicaments n'ayant pas encore obtenu leur AMM pour certains patients. Il s'appelle le *Early Access Medicine Scheme (EAMS)* et a été initié en 2015 par la MHRA. L'avantage d'obtenir ce programme est que l'approbation de ces médicaments sera également accélérée. L'EAMS est réservé pour des traitements de pathologies engageant le pronostic vital du patient ou l'invalidant, sans alternatives disponibles. Il faut que le médicament soit déjà passé en phase 1 et 2 des essais cliniques lors de son développement. Il fait désormais partie de l'ACC.

Comme les RTU en France, l'*individual patient supply* permet à des patients présentant des besoins spécifiques d'avoir accès à des médicaments avec une indication non autorisée au RU. Cela est possible par exemple s'il n'y a pas de thérapie préexistante satisfaisante pour la pathologie du patient (59).

Une autre manière de donner un accès plus rapide aux médicaments innovants, notamment les anticancéreux, fut la création en 2011 du *Cancer Drug Fund* (CDF). C'est un fond de financement pour des médicaments anticancéreux réservé à l'origine pour des produits rejetés par le NICE et non pris en charge au niveau local. L'inscription d'un anticancéreux sur la liste du CDF nécessite divers critères d'inclusion et une demande expresse par un médecin oncologue.

Depuis 2016, le CDF a été entièrement révisé et appartient désormais au NICE. Ce dernier, à l'issue de l'évaluation d'un médicament anticancéreux pourra émettre trois avis :

- Recommandation pour une utilisation standard : le médicament possède une efficacité clinique et économique (QALY validé) et sera financé par les organisations locales (*Clinical Commissioning Groups*)
- Non recommandation pour une utilisation standard : le médicament ne présente pas d'efficacité clinique et économique, donc il y a une absence de financement
- Recommandation pour une prise en charge par le CDF : valable pour une période transitoire de deux ans maximum, la collecte de données en vie réelle permettra de préciser l'intérêt clinique et économique du médicament pour une prise de décision finale. Le médicament fera l'objet d'une réévaluation et pourra être maintenu ou retiré de la liste.

Cette réforme fixe un budget maximum de 340 millions de livres par an pour le CDF et a mis en place des mécanismes de contrôle financier impliquant fortement les laboratoires pour une meilleure maîtrise du budget à travers la fixation des prix (59).

3.1.2 Les contrats de performance

Comme en France, le RU essaye de trouver des solutions pour bien maîtriser son budget alloué à la santé. En 2009, le PPRS a mis en place deux nouvelles mesures de flexibilité des prix, la variation de tarification (*flexible pricing* en anglais) et le *Patient Access Scheme* (PAS) ou plan d'accès aux patients. Ce sont des mécanismes de partage des risques fondés sur la performance et/ou les prix, conçus pour améliorer la rentabilité et faciliter l'accès des médicaments aux patients.

Le PAS est un accord convenu entre une entreprise pharmaceutique et le *NHS England* (avec une participation du NICE) (69). Il est proposé par l'industriel, le plus souvent en cas de risque d'une évaluation négative par le NICE.

L'accord a pour but de permettre de réduire le coût du médicament lors de l'évaluation du rapport coût-efficacité, par exemple :

- Si le PAS est basé sur le financement, il prévoit des remises, rabais ou accords prix/volume
- Si le PAS est basé sur les résultats, un accord sur les résultats cliniques ou l'adhérence du patient au traitement

Un exemple est l'Abiratérone (Zytiga ®) appartenant à Janssen-Cilag. Son prix est de 2300 £ par boîte de 120 comprimés (30 jours de traitement) alors que le NICE avait publié un prix à 2930 £ en 2012. En réalité pendant 10 mois le NHS a payé le premier prix du traitement, puis l'industriel a réduit le prix (59).

Le *flexible pricing*, lui, est un arrangement entre une entreprise pharmaceutique et le NICE (avec l'accord du *NHS England*) sur un prix flexible en fonction des données collectées au fur et à mesure par l'industriel et sous la direction du NICE. Son utilisation est pertinente lorsque de nouvelles preuves importantes trouvées pour un médicament vont changer la valeur d'une indication existante et lorsqu'une nouvelle indication importante est proposée.

Par exemple, en 2010, le laboratoire GlaxoSmithKline qui possède le Pazopanib (Votrient ®), indiqué dans le cancer du rein avancé, a conclu un accord de réduction de son prix pour arriver à égalité avec celui de son concurrent, le Sunitinib. Le laboratoire a aussi accepté d'effectuer un rabais de plus si son médicament avait une efficacité inférieure au Sunitinib. Les résultats de l'étude qui a comparé les deux médicaments n'ont pas montré d'infériorité. Un autre exemple est le Revlimid® de Celgène, indiqué pour le myélome en 2009 : le fabricant s'engage à payer pour les patients qui n'auraient pas répondu au traitement après 26 cycles de traitement (59).

Le PAS et le *flexible pricing* sont des contrats de performances qui sont des alternatives à l'encadrement classique des prix au RU. Cela traduit la nécessité d'une évolution pour la fixation des prix des médicaments pris en charge par le NHS.

Il existe également depuis 2016 des accords d'accès commerciaux (*commercial access agreement*) entre une entreprise et le *NHS England* qui prennent en charge l'utilisation d'une technologie par le CDF ou qui font office de transition en quittant le CDF (pour laquelle au moins une indication est actuellement ou a été considérée comme faisant partie du CDF). C'est un accord négocié afin que les médicaments soient efficaces du point de vue du NHS.

Ces accords sont réservés à des technologies innovantes, ils comportent une justification et une durée de contrat, les patients ciblés ont des critères d'inclusion, de résultats, avec une proposition commerciale (remise de prix), un plan de gestion des risques financiers, et un accord si la prise en charge s'arrête (70).

Ce sont des accords commerciaux innovants qui peuvent permettre d'obtenir un avis positif du NICE pour que le médicament soit pris en charge par le NHS. Ces accords peuvent être un simple rabais comme pour un PAS ou être plus complexes (71). Ils constituent un autre type d'accord pour la prise en charge des médicaments sous conditions.

En janvier 2020, pour l'Olaparib (Lynparza®), indiqué dans le cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritoine sensible au platine, en rechute, du laboratoire AstraZeneca, il a été conclu un accord de type *Managed access agreement* (72). Il possédait déjà depuis 2015 un accord de type PAS où au-delà d'un certain temps de traitement, le laboratoire s'engageait à fournir gratuitement le médicament aux patients (73) (74).

Le RU fait face, comme en France, à l'augmentation croissante des dépenses de santé, dûe aux prix de plus en plus aux prix exorbitants des nouveaux médicaments innovants. Ce pays s'est adapté en conséquence, en signant des accords de partages de risques, afin d'améliorer l'efficacité des médicaments tout en garantissant leur accès sur le marché anglo-saxon.

Tableau 1 : L'accès au marché des médicaments innovants au Royaume-Uni

Système de santé	Universel
Autorités compétentes	MHRA, NICE et NHS
Fixation des prix	Prix libre
Prise en charge des médicaments	Évaluation par le NICE
Identification de l'innovation	Pharmascan
	National Institute for Health research horizon scanning research and intelligence center
Accompagnement de l'innovation	MHRA innovative office
	AAC
Accélération de l'arrivée des innovations	Fast Track
	CDF
	Individual patient supply
	EAMS
Contrat de Performance	Flexible pricing
	PAS
	Commercial access agreement

2. L'Allemagne

2.1 Généralités

2.1.1 Le système de santé

Le système de santé allemand possède un régime social d'assurance maladie, géré de façon autonome par un conseil d'administration. Il s'agit du *Gesetzliche Krankenversicherung* (GVK) ou assurance maladie légale (75). Le GVK désigne aussi l'association fédérale des caisses de remboursement publiques (*GVK Spitzerverband*). Il représente les intérêts de l'assurance maladie au niveau national et participe à la négociation des prix avec les fabricants (76).

Tous les citoyens et résidents allemand doivent posséder une assurance santé et cotiser soit dans une caisse publique, soit dans une caisse privée. Les travailleurs indépendants, les fonctionnaires et les salariés les plus aisés peuvent sortir de l'assurance maladie publique et s'assurer auprès d'un organisme privé. L'adhésion à l'assurance maladie publique est obligatoire pour les personnes dont le revenu est inférieur à 4462,50 euros par mois. Environ 86% des Allemands en 2015 sont assurés par l'une des 131 caisses d'assurances publiques du GVK, et elles se font concurrence (76) (77).

Le système de santé public est, comme en France, fondé sur le principe de solidarité. Il est financé par une cotisation prélevée sur les salaires dont le taux est défini au niveau fédéral. Les cotisations varient en fonction des revenus et sont centralisées puis redistribuées aux différentes caisses d'assurance maladie (76). Les fonds de l'assurance maladie allemande, contrairement à la France, sont excédentaires de plusieurs milliards d'euros. Pourtant le reste à charge des ménages y est à peine plus élevé qu'en France (78).

La dépense de santé correspond à 11,2% du PIB de l'Allemagne en 2018 (le même qu'en France) et le reste à charge de la consommation finale des ménages en 2017 est de 2,7% (42). Les différents mécanismes de régulation des dépenses viennent plafonner les remboursements et inciter les assurés à utiliser les produits les moins chers au sein d'un même domaine thérapeutique. Les nombreuses réformes de la santé en Allemagne ont permis le développement d'un système de santé performant et efficient.

2.1.2 Les autorités de santé

Concernant l'accès au marché des produits de santé, l'Institut fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux (BfArM) a pour mission l'enregistrement des médicaments autorisés par l'EMA. Il évalue la qualité, l'efficacité et la sécurité des produits de santé et des stupéfiants et autorise leur mise sur le marché sur le sol allemand (76). C'est un organisme indépendant qui est aussi chargé d'améliorer la sécurité des médicaments, et donc des patients, et de contribuer à la prévention des risques pour la santé publique. Il a un rôle central dans la pharmacovigilance et la recherche grâce à son expertise scientifique. Il a vu le jour en 1994 et est l'équivalent de l'ANSM en France (79).

L'Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé (IQWiG) est un organisme scientifique indépendant créé en 2004 par le gouvernement allemand afin d'éclairer les pouvoirs publics sur l'évaluation de la santé et la promotion des bonnes pratiques. Il est l'équivalent de la HAS en France. L'IQWiG élabore des recommandations professionnelles, rend des avis et réalise des évaluations d'efficacité et de sécurité à propos des technologies et produits de santé ainsi que des actes médicaux. Il porte conseil au G-ba dans son évaluation des bénéfices cliniques d'un médicament (76).

Le G-ba, ou comité mixte fédéral, est une entité juridique rassemblant les quatre principales organisations du système de santé : la fédération hospitalière allemande, l'association fédérale centrale des caisses d'assurance maladie et les associations nationales des médecins et dentistes de l'assurance maladie obligatoire.

Créé en 2004 suite à la loi de modernisation des soins de santé, le G-ba est placé sous la surveillance du ministère fédéral de santé allemand et produit des recommandations et avis (80). Il a pour mission :

- L'évaluation du bénéfice clinique des nouveaux médicaments et produits de santé (d'après l'avis de l'IQWiG) en vue de les catégoriser pour fixer leur prix
- Émet des recommandations sur la prise en charge des produits de santé par l'assurance maladie
- Développe des recommandations pour la pratique clinique en médecine de ville et à l'hôpital lors de la prise en charge des patients

Le GKV, le BfArM, l'IQWiG et le G-ba sont les quatre principaux acteurs du système de santé allemand (76).

2.2 La fixation du prix des médicaments remboursables

Depuis la loi AMNOG (*Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes*) adoptée en 2010, l'Allemagne affiche une volonté de contrôle des prix, de la prise en charge des spécialités par l'Assurance Maladie et souhaite favoriser l'arrivée des innovations sur le marché. Désormais, le prix des spécialités est librement fixé par les laboratoires uniquement durant la première année de commercialisation du médicament qui est pris en charge à 100%. Pendant cette période de douze mois, les trois acteurs de la fixation du prix et du remboursement des produits de santé en Allemagne (l'IQWiG, le G-ba et le GVK) étudient le produit. Cette commission d'experts va déterminer si la spécialité apporte un bénéfice supplémentaire par rapport aux traitements existants, et va fixer un taux de remboursement du médicament.

La commercialisation d'un produit de santé en Allemagne s'effectue dès la validation du dossier d'AMM et non dès lors que son prix et sa prise en charge sont déterminés. Dès que le médicament est autorisé, le laboratoire va rencontrer le G-ba et l'IQWiG et doit déposer par la suite un dossier scientifique dans le cadre de l'*Early Benefit Assessment* ou évaluation précoce du bénéfice thérapeutique additionnel, utilisé pour tous les nouveaux médicaments. Le dossier sera évalué par le G-ba sur les conseils de l'IQWiG. Des informations complémentaires peuvent être demandées au laboratoire. *In fine*, le G-ba rend sa décision finale et classe le médicament selon six niveaux différents :

- Le premier apporte un bénéfice majeur et de 1 à 4, le médicament est considéré comme ayant un bénéfice additionnel.
- Les niveaux 5 et 6 représentent des médicaments n'ayant pas de bénéfices additionnels.
- Le niveau 6, indique un médicament possédant un bénéfice inférieur au comparateur.

Le bénéfice additionnel est prouvé par rapport à un comparateur suggéré par le G-ba.

Si une valeur ajoutée est démontrée, le GVK et le fabricant négocient un montant de remboursement maximum du traitement, sur la base des prix de l'UE, de cette valeur ajoutée et de la population cible.

Si au bout d'un an il y a une absence d'accord, un comité d'arbitrage fixe un taux de remboursement imposé. Le médicament entre alors dans une procédure de prix de référence : le GVK fixe également un taux de remboursement du traitement mais cette fois en fonction du prix de référence d'un groupe de traitement similaire ou groupe de prix de référence (GPR).

En effet, pour être remboursé, un médicament est classé dans un des trois GPR fixés par le G-ba. Si le prix du médicament est supérieur à ce prix de référence, le patient doit déboursier la différence car le médicament ne sera pas entièrement pris en charge (76).

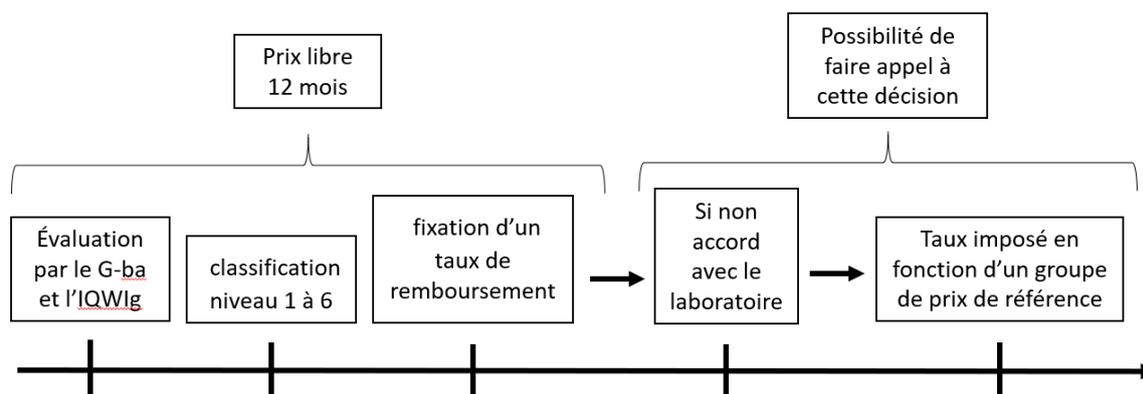


Figure 6 : La prise en charge des médicaments remboursables en Allemagne

Le prix est donc défini de façon indirecte (figure 6), à travers le niveau de remboursement maximal de l'assurance maladie.

Chaque acteur peut faire appel de la décision afin de modifier le prix du médicament en demandant au G-ba d'effectuer une évaluation pharmaco-économique.

Il y a une possibilité de réévaluation du prix après une durée d'un an en cas de nouvelles données significatives. Le prix est également modifiable au sein des hôpitaux au niveau régional. Le G-ba peut aussi décider un remboursement restreint et temporaire sous réserve d'obtenir des données cliniques plus complètes à propos du traitement, pour une durée d'un à 5 ans avec une réévaluation *in fine* (76).

Une liste négative inscrit les médicaments non-remboursables et, par défaut, les médicaments non-inscrits sont remboursés (63).

L'Allemagne a donc opté pour un processus plus fluide d'accès au marché, les médicaments sont disponibles dès l'obtention de l'AMM sur la base d'un prix librement fixé par l'industriel. Par la suite la procédure de fixation du prix et du remboursement intervient dans un délai d'un an suivant l'AMM (81).

2.3 La gestion des médicaments innovants

2.3.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants

Il existe des mécanismes d'identification de l'innovation en Allemagne. En effet, le BfArM propose des rencontres « Portfolio » avec des entreprises pharmaceutiques qui vont présenter leurs projets en cours de développement. Cela permet d'organiser le calendrier des évaluations des produits en développement, mais le BfArM ne procure pas de conseil spécifique relatif au développement du traitement.

Il existe tout de même deux procédures d'échange d'informations scientifiques et réglementaires relatives au développement et à l'enregistrement des médicaments entre le BfArM et les entreprises du médicament. Ces procédures sont à l'initiative du fabricant ou sponsor d'un essai clinique sous réserve de posséder les justifications nécessaires.

La première procédure concerne les conseils pendant le développement du médicament. Il s'agit de conseils scientifiques à propos de la qualité, du design et de la conduite d'essais cliniques, de la pharmacovigilance et de la gestion des risques.

La deuxième concerne la pré-demande d'autorisation, lorsque le développement du médicament est terminé. Les principaux sujets concernent le calendrier, les procédures de demande d'AMM, le dossier d'AMM et ce, au minimum trois mois avant la dépose du dossier de demande d'AMM (76).

Depuis 2010, comme les ATU en France, il est possible de mettre à disposition des médicaments de façon précoce lorsqu'ils ne sont pas encore autorisés sur le marché. Cela s'appelle l'usage compassionnel, et le médicament doit posséder les deux critères obligatoires d'éligibilité suivants :

- Le traitement a pour cible un groupe spécifique de patient atteints d'une maladie grave invalidante ou dont le pronostic vital est engagé et qui ne peuvent être traités par un médicament existant déjà autorisé
- Une demande d'AMM ou un essai clinique est en cours

Ce programme nécessite un accord préalable et contrairement à l'ATU, la durée du programme est limitée à douze mois et les produits sont mis à disposition à titre gracieux par les laboratoires (tout comme au RU) (81).

Dès qu'une AMM est obtenue, les hôpitaux peuvent acheter et utiliser les médicaments. Le prix du médicament est inclus dans le forfait de prise en charge du patient (équivalent du GHS en France). Lorsqu'un produit en milieu hospitalier n'est pas encore remboursé et est très onéreux, son utilisation peut être refusée pour ne pas impacter de façon significative le budget de l'hôpital.

Pour pallier ce problème, deux solutions sont mises en place afin d'inciter les hôpitaux à dispenser des médicaments innovants. Deux mécanismes de financements additionnels sont mis en place :

- Le *Neue Untersuchungs - und behandlungsmethoden* (NUB) ou nouvelle méthode d'examen et de traitement, est un protocole de remboursement intermédiaire à court terme pour les produits de santé qualifiés d'innovants. Il permet de rembourser un hôpital des coûts engendrés par un médicament en attendant que l'impact de ce dernier soit compris dans un GPR ou au sein d'un budget supplémentaire (voir ci-dessous). Un GPR met 3 ans à être mis à jour car il faut étudier l'évolution des coûts dans un panel de 250 hôpitaux. Des critères spécifiques d'éligibilité sont exigés pour bénéficier du NUB. Par exemple, le médicament doit être nouveau, innovant autorisé sur le marché allemand depuis moins de 5 ans ou encore risquant d'aggraver les finances de l'hôpital. Le NUB est limité à un an renouvelable sous réserve d'accord, jusqu'à trois fois.
- Le *Zusatz Entgelte* (ZE) ou frais supplémentaires est l'équivalent de la liste en sus en France. C'est donc un système de financement additionnel au système traditionnel des hôpitaux dans un plus long terme que le NUB. Le ZE peut voir le jour à la suite d'un accord de NUB ou non. Le prix du médicament onéreux pris en charge par le ZE verra son prix renégocié à la baisse de façon régulière. L'objectif à terme est d'intégrer le prix du traitement dans le GPR.

Concernant les médicaments orphelins, la qualification même est considérée automatiquement comme une preuve du bénéfice clinique additionnel. En revanche dans le cas où les coûts du médicament seraient supérieurs à 50 millions d'euros par an, il sera évalué par le processus classique de fixation de prix et de remboursement allemand (76).

2.3.2 Les contrats de performance

Des accords de *risk sharing* ou partage des risques négociés entre le GVK et les entreprises sont désormais possibles et différents modèles ont été développés. Le premier accord a vu le jour en 2007, Novartis s'engage au remboursement du coût des médicaments de l'ostéoporose Aclasta® s'il y a un échec du traitement dans les 12 mois suivants. De même, Roche rembourse totalement ou partiellement le prix d'Avastin® pour le cancer du sein ou cancer du rein si la dose totale dépasse celle fixée pour une période donnée.

Il existe aussi la possibilité d'effectuer un accord par objectif par lequel le fabricant s'engage à fournir le traitement gratuitement au-delà d'un certain nombre de patients traités durant une période définie (76).

L'Allemagne souhaite garantir aux patients un accès rapide à des médicaments innovants tout en maintenant une assurance maladie légale abordable à long terme. Aussi, elle vise à encourager la "médecine personnalisée" et pour cela le ministère fédéral de la santé a décidé d'améliorer le remboursement des tests compagnons (effectués sur un patient avant d'utiliser un médicament ou une thérapie ciblée pour s'assurer que le médicament en question sera efficace).

Tableau 2 : L'accès au marché des médicaments innovants en Allemagne

Système de santé	Public ou privé
Autorités compétentes	BfArM, IQWiG, G-ba, GVK
Fixation des prix	Prix libre 12 mois puis encadrés
Prise en charge des médicaments	Évaluation par l'IQWiG et le G-ba
Identification de l'innovation	Rencontres Portfolio
Accompagnement de l'innovation	Du développement à la pré-demande d'autorisation
Accélération de l'arrivée des innovations	Usage compassionnel
	NUB et ZE
Contrat de Performance	risk sharing
	Accords par objectifs

3. Les États-Unis

3.1 Généralités

3.1.1 Le système de santé

Les États-Unis ou United State of America (USA) est la seule nation industrialisée à ne pas posséder de système de santé universel. Il existe pourtant deux assurances publiques mais elles ne couvrent que certaines catégories de personnes :

- Medicare, un programme destiné aux personnes âgées de 65 ans et plus et aux personnes de moins de 65 ans avec certaines incapacités. Il est financé par les taxes fédérales payées par les citoyens américains, les taxes payées par les employeurs et les mensualités payées par les bénéficiaires de Medicare.
- Medicaid, destiné aux personnes et familles ayant de faibles revenus (critères d'éligibilité fixés par chaque État). Grâce à l'application en 2014 du programme de l'*Affordable Care Act* surnommé Obamacare, plusieurs millions d'Américains sont devenus éligible au programme Medicaid. Ce dernier est cofinancé par le gouvernement fédéral mais géré par chaque État (82).

L'Obamacare oblige cependant les particuliers à souscrire une assurance maladie, sous peine de se voir infliger des pénalités. Les assurances maladies, devenues obligatoires, restent toutefois largement privées. Plus de la moitié des Américains bénéficient donc d'une assurance privée, souvent par le biais de leur employeur qui prend en charge la plus grande partie des coûts et une cotisation est prélevée sur le salaire de l'employé (77).

3.1.2 La Food and Drug Administration

Aux USA, la *Food and Drug Administration* (FDA) est une administration qui a pour mission d'autoriser la commercialisation des médicaments sur le territoire américain. Elle a aussi pour rôle de protéger et promouvoir la santé en garantissant l'efficacité et la sécurité des médicaments, des dispositifs médicaux, des cosmétiques et des denrées alimentaires.

La FDA est composée de six centres dont le *Center of Drug Evaluation and Research* qui évalue les médicaments avec ou sans prescription, les génériques et les produits biologiques.

Le processus d'autorisation de mise sur le marché d'un médicament aux USA se déroule en trois étapes :

- Phase pré-clinique : il s'agit du dépôt du dossier appelé *Investigational New Drug* (IND) qui regroupe la mise en place et le résultat des tests pré-cliniques d'un médicament effectués sur des animaux afin de vérifier sa toxicité et valider sa sécurité. Une fois le dossier déposé, la FDA a 30 jours pour s'y opposer. S'il n'y a pas de réponse, les essais cliniques du médicament peuvent commencer.
- Phase clinique : Il s'agit du dépôt du dossier appelé *New Drug Application*. Il regroupe les protocoles et les résultats des trois phases d'essais cliniques du médicament, toutes les étapes de fabrication, contrôle et conditionnement et les preuves d'efficacité et de sécurité du médicament. Dès que le dossier est accepté, la FDA décide si son évaluation sera standard (10 mois) ou accélérée (6 mois).
- Phase terminale : la FDA va évaluer les données des dossiers IND et *New Drug Application* et *in fine* permettre ou non l'autorisation du médicament sur le marché.

Tout au long de ce processus, la FDA va être amenée à rencontrer plusieurs fois le laboratoire développant le médicament afin de lui prodiguer des conseils de développement et d'essais cliniques. Le laboratoire augmente ainsi la probabilité d'acceptation du médicament par le FDA (83).

3.2 La fixation du prix des médicaments remboursables

Le prix des médicaments est fixé librement par les laboratoires pharmaceutiques et ne suit pas de politique conventionnelle même si en réalité, le prix peut être tout de même négocié avec des assurances, essentiellement par appel d'offre (63).

La FDA n'a pas de considération pour les prix dans son processus d'autorisation d'un médicament et il y a peu de corrélation entre le prix et l'efficacité avérée du médicament.

Les assureurs privés et publics négocient les prix via l'intermédiaire d'organismes privés spécifiques : les *Pharmacy Benefit Managers*. Ces négociations prennent la forme de rabais et c'est le payeur qui décide *in fine* du taux de remboursement du médicament.

En effet, une fois autorisé sur le marché, le médicament est étudié par les *Pharmacy and Therapeutics Committee* (qui appartiennent aux *Pharmacy Benefit Managers*) pour décider de sa prise en charge.

Les industriels doivent leur fournir un dossier comprenant les preuves cliniques et économiques du produit et les impacts budgétaires déposé sur un portail accessible par l'ensemble des décideurs. Les *Pharmacy and Therapeutics Committee* gèrent un système de panier de soins utilisé dans plusieurs établissements tels que les hôpitaux, Medicare, ou Medicaid). Ils participent à l'optimisation des prescriptions et au bon usage des médicaments afin que leur choix soit efficient.

Certaines assurances essayent de mettre en place de nouveaux modèles de négociation de prix en demandant par exemple de développer conjointement à la thérapie un test diagnostique (test compagnon). Ainsi les traitements onéreux seront utilisés à bon escient, ce qui favorise une réponse positive du patient au traitement (83).

Selon les assurances, les prix diffèrent et le reste à charge des patients varie. Puisque les innovations sont en général commercialisées en premier aux USA, l'industriel commence par rentabiliser son produit car dans les autres pays du monde les prix sont plus contrôlés et plus bas qu'aux USA. Cette baisse de prix est acceptable pour les laboratoires car contrebalancée par les prix aux USA (63).

La dépense courante dans la santé représente 16,9% du PIB des USA en 2018 contre 11,2% en France (84). Aussi, d'après l'OMS, ils ont dépensé plus de 10 000 dollars par habitant contre 4600 en France en 2016 (82).

3.3 La gestion des médicaments innovants

3.2.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants

Les USA possèdent différents mécanismes d'identification de l'innovation tel que l'*Agency for Healthcare Research and Quality* et le *Health Horizon Scanning System*. L'objectif est de collecter des informations sur les innovations et technologies émergentes dans la santé afin de prioriser et planifier au mieux les ressources dédiées à la recherche.

L'Agence publie des rapports révisés très régulièrement présentant les technologies identifiées et détaillant l'impact potentiel de l'innovation identifiée (83).

En moyenne, la FDA a un temps d'évaluation rapide avec 303 jours contre 352 pour l'EMA. La FDA propose différents mécanismes pour permettre une accélération de la mise sur le marché pour les traitements innovants :

- La *Priority Review Designation* (désignation d'évaluation prioritaire) implique un médicament ayant des preuves majeures d'efficacité, de sécurité et d'amélioration significative par rapport à une thérapie préexistante dans l'indication d'une maladie grave infectieuse ou pédiatrique. L'entreprise peut en faire la demande auprès de la FDA, et par la suite si la thérapie est retenue, elle bénéficiera d'une accélération de son temps d'évaluation afin d'obtenir une approbation précoce, ce délai passe donc de dix à six mois.
- Le *Priority Review Voucher* (ticket d'évaluation prioritaire) peut être attribué par la FDA à des entreprises ayant déposé et obtenu une AMM pour un médicament visant une maladie tropicale négligée ou une maladie pédiatrique rare (*rare pediatric disease designation*). Ce ticket est utilisable pour obtenir une Priority Review pour n'importe quel autre médicament. Il peut être aussi vendu à un autre laboratoire.
- L'*Accelerated Approval* (autorisation accélérée) permet d'avoir une accélération de l'obtention de l'AMM pour des médicaments indiqués dans des pathologies lourdes et longues dont le besoin médical est non satisfait. Le médicament doit prouver une amélioration significative par rapport aux traitements existants et une efficacité et sécurité supérieure, sinon il prendra le chemin d'une autorisation traditionnelle. Le but est d'autoriser des traitements plus rapidement sur la base d'un critère d'évaluation intermédiaire et avec un suivi continu par la FDA par des essais cliniques post-AMM (de phase IV).

Des médicaments peuvent être éligibles à différentes « désignations » leur permettant un suivi plus personnalisé par la FDA durant leur développement et la possibilité de bénéficier des *Priority Review* et de l'*Accelerated Approval*. Parmi elles on trouve :

- La *Fast Track Designation* (désignation pour un processus rapide) concerne les thérapies pour des pathologies lourdes dans lesquelles un traitement existe déjà mais dont l'efficacité est faible. Le médicament doit, entres autres, démontrer une efficacité supérieure ou d'importants résultats cliniques avec une diminution de la toxicité du produit ou de la sévérité des effets indésirables. Cette désignation peut être demandée par l'entreprise à tout moment du développement du médicament et la réponse est donnée par la FDA sous soixante jours. Après son obtention, un suivi particulier sera attribué au médicament par la FDA et il sera éligible (sous condition) pour demander une *Accelerated Approval* ou une *Priority Review*.

- La *Breakthrough therapy Designation* (désignation de thérapie capitale) est proche de la Fast Track mais présente des critères d'éligibilité différents : le traitement doit démontrer très tôt les preuves cliniques d'une amélioration très importante du service médical rendu, sur un ou plusieurs critères d'évaluation. La demande peut être réalisée par l'entreprise ou suggérée par la FDA et ne peut être déposée à la fin de la phase car le but est d'obtenir un accompagnement dans le processus de développement du médicament, et ce, dès le début de la phase 1. La *Breakthrough therapy Designation* est une combinaison de l'*Accelerated Approval*, le *Priority Review* et le *Fast Track* (83)
- La *Orphan designation* (désignation de médicament orphelin), d'après le *Orphan Drug Act* de 1983 est une loi qui s'applique à tout médicament indiqué pour une maladie assez rare aux USA pour ne pas obtenir un amortissement suffisant des coûts de développement et de distribution par les seules ventes sur le territoire national. Par cette désignation, le médicament bénéficie de nombreux avantages, dont une exclusivité commerciale de sept ans et de l'*Accelerated Approval* (85)
- La *Regenerative Medicine Advanced Therapy designation* (RMAT) est un médicament de thérapie innovante (thérapie génique et cellulaire) ayant un potentiel pour des besoins médicaux non ou mal couverts par les thérapies existantes. Il peut être éligible à l'*Accelerated Assessment* et le *Priority Review* (86)

D'autres mécanismes d'accès rapide pour le patient à des médicaments existent, notamment dans leur utilisation anticipée :

- Le *Treatment IND*, il permet un accès précoce à des médicaments en cours de développement à des personnes dont le pronostic vital est engagé. Il doit y avoir pour ces personnes une absence de traitement alternatif satisfaisant et donc une situation où ces personnes sont prêtes à accepter un risque. Le médicament doit posséder au préalable un niveau de preuve d'efficacité et de sécurité suffisant et être en cours de demande d'AMM. L'accès se fait généralement lors du développement en phase 3 et parfois en phase 2.
- Le *Group C Treatment IND* : il permet la diffusion de molécules expérimentales à des oncologues afin de les utiliser dans des protocoles en dehors d'essais cliniques. Il découle d'un accord entre la FDA et de l'institut national du cancer aux USA. Les traitements ciblés sont majoritairement en phase 3 de développement et ont démontré une efficacité et une reproductibilité satisfaisante. Ils sont prescrits et administrés par des médecins formés, et puisque cette utilisation n'est pas incluse dans un protocole, elle peut être dispensée de suivi et de collecte de données.

- *Emergency Use IND* : La FDA peut permettre l'utilisation d'un traitement spécifique dans des situations d'urgence ne permettant pas d'attendre la soumission d'une demande d'IND standard mais sous condition que le sponsor s'engage à le soumettre au plus vite.
- *Expanded access* (usage précoce pré-AMM) : il permet l'accès à un produit pharmaceutique en amont de l'AMM lorsqu'un patient ne peut faire partie d'un essai clinique donnant l'accès à un traitement. Le patient, pour avoir tout de même accès à ce traitement, ne doit pas posséder d'autres alternatives satisfaisantes disponibles, le risque probable de la prise du traitement est inférieur au risque de la maladie et la FDA doit déterminer que le niveau de preuve d'efficacité et de sécurité du produit est suffisant. Le patient sera suivi et soumis à un protocole clinique. La demande d'*expanded access* peut concerner un patient ou une cohorte et c'est l'industriel qui décide de fournir ou non le médicament dans ce cadre.

La FDA souhaite améliorer l'accès au marché des médicaments innovants. Elle a notamment élaboré le *Critical path initiative* qui permet l'accélération des processus de développement des médicaments (surtout innovants) en levant et clarifiant des obstacles au développement des médicaments. Cette organisation permet aux industriels, patients, gouvernement, communauté scientifique et FDA de communiquer afin d'améliorer l'efficacité et le succès de développement des médicaments ainsi que de définir des processus harmonisés. La FDA apporte son point de vue sur l'utilisation de nouveaux outils et méthodes de développement des médicaments. Mais il n'y a pas d'avis rendu sur le développement d'un médicament en particulier.

La FDA réfléchit également sur la faisabilité d'évaluer conjointement des tests diagnostiques et des médicaments (les tests compagnons). Certains médicaments ont été approuvés avec pour condition l'association d'un test déjà approuvé dans cette indication par la FDA.

L'*American Society of Clinical Oncology* a développé l'étude *Targeted Agent and Profiling Utilization Registry* (TAPUR) afin de permettre un accès aux médicaments hors AMM. Le TAPUR est un essai clinique qui inclut des patients depuis 2016 et qui propose des thérapies ciblées pour des patients ayant un cancer à un stade avancé. Des données en vie réelle sont collectées et permettent, entre autres, une meilleure compréhension du bon usage des médicaments utilisés en dehors de leur indication, la description de l'activité antitumorale et la toxicité des médicaments anticancéreux avec une variation génomique identifiée pouvant être une cible ou une sensibilité à un médicament.

Les résultats après seize semaines de traitement permettent d'identifier une réponse tumorale ou une stabilité de la maladie ainsi que la survie globale, la survie sans progression, la durée du traitement et les effets secondaires (83).

3.2.2 Les contrats de performance

Des mécanismes de *risk sharing* ont vu le jour aux USA mais les incitations envers les industries pharmaceutiques pour négocier ces accords avec les payeurs sont limités. En effet, Medicare est obligé de rembourser les traitements anticancéreux, ce qui limite les négociations (83).

Cependant, au regard des coûts croissants engagés et de la pression financière, différents mécanismes de *risk sharing* se sont développés, notamment sur le remboursement lié aux résultats observés. En 2009, un accord entre l'entreprise Merck et l'assurance Cigna fut signé concernant les antidiabétiques oraux Januvia® et Janumet®. Sous réserve de résultats positifs de contrôle de la glycémie grâce à ces médicaments, il y a une négociation d'un rabais sur le prix. Cette mesure vise à encourager l'observance chez les patients afin de stabiliser leur maladie (87).

Des accords individualisés ont vu le jour, c'est le cas de l'accord entre Sanofi et Alliance Healthcare (Medicare) en 2009 concernant le médicament Actonel® indiqué dans l'ostéoporose. Si une fracture survient pendant la prise du traitement pour les personnes observantes, le laboratoire remboursera le coût moyen du traitement de la fracture à l'assurance (88).

Les contrats de partage de risques basés sur la performance sont utilisés aux USA depuis la fin des années 1990. Il est difficile cependant de connaître les détails de son utilisation à cause du grand nombre de payeurs différents et du manque d'informations publiques à ce sujet qui font partie des activités de sociétés privées (89).

Tableau 3 : L'accès au marché des médicaments innovants aux États-Unis

Système de santé	Public (Medicare, Medicaid) ou privé
Autorités compétentes	FDA
Fixation des prix	Prix libres, appels d'offres
Prise en charge des médicaments	Négociation avec les assurances via les Pharmacy Benefit Managers
Identification de l'innovation	Agency for Healthcare Research and Quality
	Health Horizon Scanning System
Accompagnement de l'innovation	Critical Patch Initiative
	Fast Track Designation
	Breakthrough therapy designation
	Orphan designation
	RMAT
Accélération de l'arrivée des innovations	Priority Review
	Accelerated Approval
	Priority Review Voucher
	Treatment IND
	Group C Treatment IND
	Emergency Use IND
	Expanded access
	TAPUR
Contrat de Performance	risk sharing

4. Le Japon

4.1 Généralités

4.1.1 Le système de santé

Le système de sécurité sociale japonais se compose de trois régimes.

Le premier est le régime de protection sociale des travailleurs salariés, composé de l'assurance maladie, *Kenkō Hoken*, et l'assurance vieillesse, *Kōsei Nenkin*. Il est financé par l'employeur dès que cinq salariés ou plus travaillent à temps complet dans l'entreprise. Les salariés des petites et moyennes entreprises (allant de 5 à 700 employés) sont couverts par l'Association de l'assurance-maladie du Japon, *Kyokai Kenpo* qui est un organisme public. Les grande entreprises (avec plus de 700 salariés) ont une assurance maladie générée par des sociétés d'assurance privée.

Le second, *Kokumin Kenko Hoken* ou *National Health Insurance* (NHI) est le régime public de protection sociale nationale. Il est obligatoire pour toutes les personnes ne possédant pas le régime de protection des travailleurs salariés et résidant au Japon. Il concerne les salariés à temps partiel ou dans des entreprises de moins de cinq salariés, les travailleurs indépendants, les exploitants agricoles, les personnes non actives, les étudiants et les personnes étrangères qui justifient d'une carte de résidence japonaise.

Le troisième est un régime d'assurance maladie couvrant tous les résidents âgés de 75 ans ou plus (couverts auparavant par l'un des deux régimes cités ci-dessus).

Ces systèmes sont financés par des subventions de l'État (50%), par les cotisations versées par les travailleurs (40%) et par les cotisations de l'assurance maladie des personnes de 75 ans et plus (10%) (90).

4.1.2 Les autorités de santé

Le *Pharmaceutical and Medical Device Agency* (PMDA) est l'Agence du médicament au Japon. Elle est indépendante et est l'équivalent de l'ANSM en France. Elle a été créée en avril 2004.

Les missions du PMDA sont divisées en trois catégories :

- Service de pharmacovigilance en cas d'effets indésirables (lié à un médicament, une infection acquise par un produit biologique) et aide financière pour certaines maladies
- Service d'analyse et de contrôle pour les consultations dans les essais cliniques, les évaluations réglementaires des médicaments, dispositifs médicaux et produits biologiques, les réévaluations de ces derniers, l'évaluation des bonnes pratiques en matière de qualité dans les documents réglementaires fournis, les inspections des bonnes pratiques de fabrication, de leur processus et des installations, l'inspection des organismes de spécifications enregistrés, le développement des standards (par exemple, la pharmacopée japonaise).
- Organisation des mesures de sécurité après la commercialisation (équivalent du post-AMM) : validation des étiquetages et des notices demandés, collecte et organisation des informations de sécurité auprès du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou des institutions médicales, analyse et recherche scientifique des informations collectées, service de consultation pour les mesures de sécurité des titulaires d'autorisation de mise sur le marché, service de consultation pour le grand public, mise à disposition d'informations à propos des médicaments, dispositifs médicaux et produits biologiques (91).

Lorsqu'une demande d'évaluation du dossier d'un médicament est déposée au PMDA, des experts vont évaluer la qualité, la pharmacocinétique, la pharmacologie, la toxicologie, les essais cliniques et statistiques à propos du médicament mais aussi la sécurité et l'efficacité du médicament. La demande se fait uniquement en japonais. Un dossier appelé *Drug Master File* qui est l'équivalent du module 3 du dossier d'AMM en France va être également déposé (il comporte entre autres la méthode de fabrication du médicament et les informations sur les matières premières utilisées) (92). La PMDA rédige par la suite un rapport sur le médicament évalué et le transmet au ministère chargé de la santé pour approbation.

La PMDA vise un temps d'évaluation des médicaments (entre la soumission du dossier et son autorisation de mise sur le marché) de 12 mois pour une évaluation standard (93).

Le *Minister of Health, Labour and Welfare* (MHLW) ou ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être possède plus de 143 hôpitaux nationaux, 8 bureaux nationaux de protection sociale, 6 instituts de recherche, 16 conseils, mais aussi 47 bureaux du travail et 47 bureaux d'assurance sociale. Il est chargé, en outre, d'autoriser *in fine* la mise sur le marché des médicaments et dispositifs médicaux après lecture du rapport d'évaluation édité par la PMDA.

Cette approbation s'effectue sur les conseils avisés du *Pharmaceutical Affairs and food Sanitation council* ou conseil des Affaires Pharmaceutiques et de l'hygiène alimentaire (membre du MHLW). Il a également pour mission de créer et faire appliquer la réglementation des pratiques de l'industrie pharmaceutique, y compris les essais cliniques, les études post-commercialisation et la fabrication (94).

Le *Central Social Insurance medical Council* ou conseil médical d'assurance sociale (Chuikyō en japonais), est dirigé par le MHLW. Il a pour rôle central de conseiller le ministre chargé de la santé à propos de l'assurance maladie et des services de santé et de fixer les barèmes des honoraires des services médicaux et pharmaceutiques (par exemple, valider la fixation des prix des nouveaux médicaments) (94). Ce conseil possède un comité spécial pour l'évaluation de l'efficacité des médicaments pour analyser l'impact financier des dépenses des technologies de santé au Japon (95).

Le bureau du budget du ministère des finances est un autre acteur de la politique de la santé. Il supervise la subvention accordée par le gouvernement à l'assurance maladie nationale. Il participe également à la révision des prix des produits pharmaceutiques et des services médicaux (94).

Le Japon est l'un des pays où les médicaments sont approuvés le plus rapidement au monde, de la soumission du dossier du médicament jusqu'à sa commercialisation, il ne se passe qu'un an maximum (96).

4.2 La fixation du prix des médicaments remboursables

Le MHLW fixe le prix des médicaments remboursés par le NHI. La fixation du prix s'effectue entre 60 et 90 jours maximum (95).

Le prix d'un médicament remboursable peut être fixé dès lors que le médicament a été approuvé. Une demande de fixation de prix sera proposée par le laboratoire qui peut lui-même donner son avis sur le prix fixé dans la liste du NHI, et jusqu'à deux fois le contester et engager sa négociation (97).

La méthode de détermination du prix d'un nouveau médicament consiste à comparer celui-ci avec des médicaments similaires. S'il en existe et que le nouveau médicament possède tout de même des avantages en plus, il se voit appliquer le prix du comparateur avec en plus une "corrective premium" ou prime correctrice correspondant à un pourcentage.

Il existe différentes primes, en fonction des spécifications du nouveau médicament, telles que :

- La prime de l'innovation : 70 à 120% s'il a un nouveau mécanisme d'action, une grande efficacité et sécurité et une amélioration de la méthode de traitement de la maladie
- La prime de l'utilité : 5 à 60% pour une haute efficacité et sécurité et une amélioration de la méthode de traitement de la maladie
- La prime de la commercialisation : 5% pour un médicament n'ayant pas de gros volumes de vente prévisionnel, 10 à 20% pour un médicament orphelin
- La prime pédiatrique : 5 à 20% pour un dosage et une indication précisée pour une utilisation pédiatrique
- La prime de la désignation Sakigake : 10-20% pour un médicament autorisé au Japon avant les autres pays
- La prime de maintien des prix : protège le prix des médicaments ayant reçu une prime de prix pendant sa période d'exclusivité ou le protège pendant la période de protection par le brevet
- La prime de post-lancement : les fabricants reçoivent une prime de prix sur leur médicament lorsque de nouvelles données sont disponibles et que l'utilité clinique du médicament est davantage prouvée ou qu'il obtient une extension d'indication en pédiatrie ou pour une maladie orpheline (97).

Le MHLW envisage pour avril 2020 de réformer ce système. Il prévoit d'accorder des primes de post-lancement pour d'autres motifs d'extensions d'indication, par exemple pour des données démontrées dans un groupe de patients âgés de plus de 75 ans. Aussi, un même médicament pourrait cumuler plusieurs primes alors que ce n'est pas encore possible aujourd'hui. Les modifications du système de prime visent à encourager et récompenser les efforts supplémentaires de recherche et développement (98).

S'il n'existe pas de comparateur pour le nouveau médicament, son prix sera calculé selon un système de comptabilité analytique. Il prend en compte le prix de fabrication, de distribution du médicament, mais aussi le prix de la recherche, de la publicité, les prévisions de ventes et d'impôts sur les ventes (97).

Il prend en compte également le niveau d'innovation, d'efficacité et de sécurité du médicament comparé aux thérapies existantes et les mêmes primes citées ci-dessus peuvent lui être appliqué (95).

Le prix final des nouveaux médicaments sera ajusté en fonction des prix pratiqués dans les autres pays du monde tel que les USA, l'Allemagne, le RU et la France (99).

Bien que la difficulté de contrôler les dépenses de santé augmente, il est important que le prix des médicaments reflète correctement la valeur clinique du médicament, car cela favorise également le développement de la technologie médicale et par conséquent l'accès aux patients à des médicaments innovants (100).

Tous les ans, une enquête sur les prix réels d'achat de médicaments payés par les établissements de santé et les pharmacies (prix du marché en vigueur) est réalisée. Les prix standards sont révisés sur la base des résultats de ces enquêtes et de calculs (95).

4.3 La gestion des médicaments innovants

Afin d'assurer un accès plus rapide aux médicaments innovants pour les patients, la PMDA a mis en œuvre diverses mesures visant à accélérer et à améliorer l'évaluation des médicaments. En dehors des mesures expliquées dans le paragraphe 4.3.1, elle a notamment augmenté le nombre d'examineurs et le nombre de réunions de consultations avec les laboratoires (101).

4.3.1 Les processus d'accélération de l'arrivée des médicaments innovants

Le Japon possède un processus de *priority review* ou évaluation prioritaire, accélérée à 9 mois au lieu de 12 mois (102). Il s'applique aux médicaments orphelins (utilisés par moins de cinquante mille patients) et pour des médicaments sélectionnés par le MHLW pour leur utilité clinique, leur nécessité et la gravité de la maladie dans laquelle ils sont indiqués (92). Ces médicaments doivent avoir une efficacité et une sécurité significativement supérieures aux thérapies déjà existantes dans la même indication. Afin d'obtenir cette évaluation prioritaire, le laboratoire doit en faire la demande auprès de la PMDA.

Il existe également depuis 2017 la possibilité d'obtenir une évaluation prioritaire, de demander une autorisation précoce conditionnelle (*conditional early approval*) qui sera également évaluée en 9 mois (93).

En effet, habituellement, des essais cliniques complets sont nécessaires pour prouver l'efficacité et la sécurité des produits en développement. Mais dans certains cas, des essais cliniques sont difficiles à mettre en place par manque de patients éligibles ou la durée de l'essai clinique prend trop de temps pour être finalisée. Un produit en développement qui est dans ce cas et qui est indiqué dans une maladie n'ayant pas de thérapie efficace disponible peut être éligible au *Conditional Early Approval System*. Il sera désigné ainsi sous condition de prouver un degré d'efficacité et de sécurité suffisant grâce à des essais cliniques concluants.

Par la suite, des études post-autorisation sont menées afin de vérifier la sécurité et l'efficacité du produit pour prendre une décision finale d'autorisation de mise sur le marché non conditionnelle du produit.

Ainsi, la PMDA permet de faciliter l'utilisation de façon précoce des produits de santé ayant un besoin médical élevé, en collaboration avec le MHLW (103).

En 2014, le MHLW a mis en place la "Stratégie de Sakigake" et propose un guide pour la mise sur le marché de produits médicaux innovants au Japon. Ce guide rassemble les éléments de la recherche fondamentale à la recherche et aux essais cliniques, les mesures de sécurité, la couverture d'assurance, l'amélioration des infrastructures et de l'environnement pour les activités de l'entreprise et l'expansion mondiale. Les médicaments bénéficiant de la désignation Sakigake auront aussi une évaluation prioritaire (104).

En effet, ce système est un programme accéléré destiné à faciliter le développement de médicaments innovants, de dispositifs médicaux et de produits médicaux biologiques. Ce programme concerne aussi ceux répondant à certaines exigences (indiqués dans une maladie grave, démontrant une efficacité remarquable dans le traitement de la maladie cible, développés en premier au Japon ou en même temps que dans un autre pays dans le monde, très grande efficacité attendue dans les essais précliniques et cliniques) (102).

Ils bénéficient d'un statut prioritaire pour les consultations entre la PMDA et les laboratoires concernant le dossier réglementaire et son évaluation qui s'effectue de façon précoce dans le développement du produit.

De même, la désignation Sakigake s'assure que le système de fabrication du produit est bien mis en place et que ce dernier est bien délivré dans les services médicaux lorsqu'il a été approuvé.

Afin d'accélérer la mise en place de ce programme, un membre de la PMDA est désigné pour être un "review partner" aussi appelé "concierge" qui sert de lien entre le MHLW et les bureaux responsables dans la PMDA tout en gérant régulièrement l'avancement de l'évaluation du produit. Par l'utilisation de ce programme, la PMDA vise à atteindre un délai d'évaluation de 6 mois maximum (103).

Certains médicaments ont pu même être évalués en 4 mois, c'est le cas du Baloxavir marboxil, Xofuza® développé par le laboratoire Shionogi & Co, un anti-viral indiqué dans la grippe type A et B (102).

Une désignation de médicament orphelin existe également au Japon. C'est le MHLW qui attribue cette désignation avec une consultation de la PMDA. Un médicament y est éligible à plusieurs conditions :

- Le nombre de patients pouvant utiliser ce médicament est inférieur à 50000 au Japon
- L'indication du médicament doit être dans une maladie grave ou difficile à traiter, dont le besoin médical n'est pas couvert
- Le médicament doit posséder une justification théorique dans son utilisation pour la maladie ciblée. Par exemple, avec un plan de développement expliqué sur la base de données cliniques et non cliniques existantes sauf lorsque le produit a déjà été approuvé à l'étranger ou si les données d'études cliniques sont suffisantes et disponibles (105)

Enfin, certains produits biologiques peuvent bénéficier d'un *Conditional and Time-limited Authorization* (autorisation conditionnelle et limitée dans le temps). Il peut s'agir par exemple de thérapies géniques ou cellulaires innovantes, qui bénéficient d'un système réglementaire leur permettant d'avoir un accès aux patients facilité et de façon précoce. Puis, dans un temps maximal de sept années de commercialisation, le médicament doit redéposer une demande d'AMM qui sera prolongée ou révoquée (106).

4.3.2 Les contrats de performance

Contrairement aux pays étudiés ci-dessus, le Japon, à ce jour ne possède pas de contrat de paiement à la performance avec un laboratoire pour un médicament onéreux (89). Cela ne fait pas partie de sa stratégie actuelle d'économies dans les dépenses de santé, pourtant, le budget alloué dans ce secteur n'arrête pas d'augmenter chaque année alors que la dette de l'État frôle les 240% de son PIB (107). Les dépenses de santé au Japon correspondent à 11% de leur PIB, tout comme l'Allemagne et la France (108).

Tableau 4 : L'accès au marché des médicaments innovants au Japon

Système de santé	Public ou privé
Autorités compétentes	PMDA, MHLW, bureau du budget du ministère des finances, NHI
Fixation des prix	Encadré, avec un système de primes
Prise en charge des médicaments	Évaluation par le MHLW
Accompagnement de l'innovation	Sakigake designation
	Orphan designation
Accélération de l'arrivée des innovations	Priority review
	Conditional early approval
	Time-limited Authorization
Contrat de Performance	Absent

5. Analyse comparative avec la France

Dans tous les pays étudiés dans les parties 1 et 2, un système de couverture des soins de santé public existe. Leur différence réside dans l'éligibilité des citoyens à ce système. En France, au RU et au Japon, l'assurance santé est universelle et obligatoire. En Allemagne, adhérer à une assurance maladie est obligatoire également, mais elle peut être publique ou privée. Il est curieux en revanche de voir qu'aux USA, alors qu'il s'agit de l'un des plus grands marchés mondiaux en termes de dépenses de santé et le lieu de l'arrivée des innovations les plus récentes, il n'est pas obligatoire de posséder une couverture d'assurance maladie et que ces dernières sont essentiellement privées.

De même, un médicament aux USA voit son prix librement fixé, voire négocié, mais pas autant encadré qu'en Europe, ou au Japon. En Allemagne, les prix sont libres la première année, mais c'est surtout pour permettre un accès direct au médicament par le patient alors qu'en France par exemple, le médicament ne peut être commercialisé (sauf avec une ATU) sans un accord sur son prix (s'il est remboursable). Cette différence peut s'appuyer sur le fait que les USA sont un pays très libéral, prônant le *self made man* plutôt que la solidarité nationale préconisée au sein de la vieille Europe et du Japon, qui souhaitent donner un égal accès à la santé pour leurs citoyens.

La corrélation entre les prix libres et les assurances de santé américaines essentiellement privées démontre que ces dernières possèdent les moyens financiers de les supporter. En France, au RU et au Japon, les assurances santé sont largement déficitaires, ce qui impose de leur part un contrôle plus strict du prix des médicaments. L'Allemagne, avec une assurance maladie dont les fonds financiers sont excédentaires, continue à gouverner au mieux sa politique de santé en négociant les prix des médicaments mais en pouvant concéder des prix plus élevés que ses voisins européens.

Tous ces pays ont en commun la volonté de donner un accès précoce aux médicaments les plus innovants arrivant sur leur marché. Chacun possède des processus plus ou moins similaires (tableau 5).

Tous possèdent une désignation de « médicament orphelin » pour favoriser l'émergence de nouveaux traitements. D'autres désignations telles que l'ATMP en Europe se rapprochent énormément de celles des USA (*Fast Track designation*, *Breakthrough designation* et RMAT) et celle du Japon, la désignation Sakigake. Il s'agit de médicaments innovants qui par ces qualifications pourront disposer de mécanismes accélérés de mise sur le marché. La définition de l'innovation de chacun de ces pays semble similaire.

Tableau 5 : Comparaison de l'arrivée des innovations en Europe (France, Royaume-Uni et Allemagne), aux États-Unis et au Japon

	Accompagnement de l'innovation	Accélération de l'arrivée des innovations	Accélération de l'utilisation des innovations	Contrats de performance
Europe	PRIME, ATMP, médicaments orphelin, médicaments à usage pédiatrique	Procédure accélérée ou centralisée	AMM conditionnelle ou sous circonstances exceptionnelles	-
France	ANSM, HAS	Fast track : CT et CEPS	ATU, RTU	Paiement à la performance, accords prix/volumes
Royaume-Uni	MHRA innovative office et l'AAC	Fast track, CDF	EAMS, Individual patient supply	Flexible pricing, PAS, Commercial access agreement
Allemagne	Du développement à la pré-demande d'autorisation	NUB, ZE	Usage compassionnel	Risk sharing, accords par objectifs
États-Unis	Critical Patch Initiative, Fast Track Designation, Breakthrough therapy designation, Orphan designation, RMAT	Priority Review, Accelerated Approval, Priority Review Voucher,	Treatment IND, Group C Treatment IND, Emergency Use IND, TAPUR	Risk sharing
Japon	Sakigake designation Orphan designation	Priority review,	Conditional early approval, Conditional and Time-limited Authorization	-

Il y a plusieurs façons d'accélérer la venue d'une innovation sur le marché, et chacun des pays étudiés possède ces dispositions :

- Par des désignations (par exemple de médicament orphelin), un suivi spécifique et personnalisé sera accordé au médicament, de son développement à sa commercialisation, par l'autorité de santé ayant pour mission de lui octroyer son AMM *in fine*
- Par la revue accélérée du dossier d'AMM (réduite de plusieurs mois)
- Par l'autorisation conditionnelle et précoce de l'utilisation du médicament (ATU en France, EAMS au RU par exemple)
- Par une fixation de prix rapide

Pour prendre en charge les médicaments très onéreux, les autorités de santé mettent en place de multiples stratégies de financement pour faire face à leurs budgets limités. En France, la liste en sus en est un exemple, de même en Allemagne avec le NUB et ZE, ou encore au RU avec le CDF. Ces méthodes permettent un financement à long terme de ces innovations mais ne permettent pas de réduire le budget alloué à la santé, qui se creuse de façon critique en France, au RU et au Japon. Le prix des médicaments aux USA est très élevé comparé au reste du monde et on peut supposer que l'Allemagne est toujours à la recherche de performance, ce qui peut amener également ces pays à vouloir trouver de nouvelles méthodes de financement efficaces.

Le paiement à la performance est peut-être une solution plausible, utilisée actuellement en France, au RU, en Allemagne et aux USA de façon hétérogène. Chaque pays possède sa propre expérience, la France est celui qui reste le plus distant avec ce type de contrat. Le Japon, quant à lui, n'utilise pas ce système, mais l'arrivée d'un médicament sur son marché s'effectue en six à douze mois, avec un temps de fixation de prix de quelques semaines seulement, ce qui est beaucoup plus rapide que dans le reste du monde.

Tous n'ont pas fait le choix d'établir des contrats de performance pour les mêmes médicaments innovants, mais chacun fait face au grand challenge du contrôle des dépenses de santé sur la base de sa propre expérience. Tous, également, ont différents procédés efficaces pour contribuer à soutenir l'arrivée des médicaments innovants.

Les mécanismes de régulation des dépenses de santé et d'accélération de l'arrivée des innovations sont donc nombreux. Dans la partie 3 de ce travail, nous allons étudier ces mécanismes notamment dans le cas des CAR-T cells, ces médicaments innovants et prometteurs dont deux d'entre eux sont commercialisés actuellement, Kymriah® et Yescarta®.

Partie 3 : Financement des thérapies innovantes, étude de cas des CAR-T cells

1. Les CAR-T cells

Une thérapie cellulaire consiste à effectuer une greffe de cellules chez un patient afin de restaurer la fonction d'un tissu ou d'un organe (109). Une thérapie génique est l'introduction de matériel génétique dans des cellules dans le but de soigner une maladie (110).

Parmi les thérapies innovantes arrivées dernièrement dans le monde de la santé, les CAR-T cells sont une stratégie d'immunothérapie révolutionnaire et prometteuse combinant thérapie cellulaire et thérapie génique. CAR signifie "récepteur antigénique chimérique" car il résulte de l'addition d'un gène spécifique dans lymphocyte T (LT) (cellule du sang, appartient à la famille des globules blancs). Ce gène va permettre au LT d'exprimer à sa surface un récepteur ciblant l'antigène spécifique d'une cellule cancéreuse. On parle de "chimère" car ce récepteur à antigène n'était pas présent initialement au début de la vie du LT (111).

Aujourd'hui les premières spécialités pharmaceutiques autorisées avec les CAR-T cells sont Tisagenlecleucel, Kymriah® développée par le laboratoire Novartis et Axicabtagene ciloleucel, Yescarta® développée par le laboratoire Gilead.

Kymriah® est indiqué pour les traitements des enfants et jeunes adultes (jusqu'à 25 ans) atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellule B réfractaire, en rechute après une greffe ou après au moins une deuxième rechute. Il est également indiqué chez les adultes atteints de lymphome diffus à grande cellule B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement (112).

Yescarta® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de LDGCB et de Lymphome médiastinal primitif à grande cellule B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement (113).

Pour l'instant, la thérapie des CAR-T cells est utilisée pour les cancers dits liquides, tels que les leucémies mais de nombreux essais cliniques sont en cours afin de tester cette approche pour des cancers solides, avec tumeur (114).

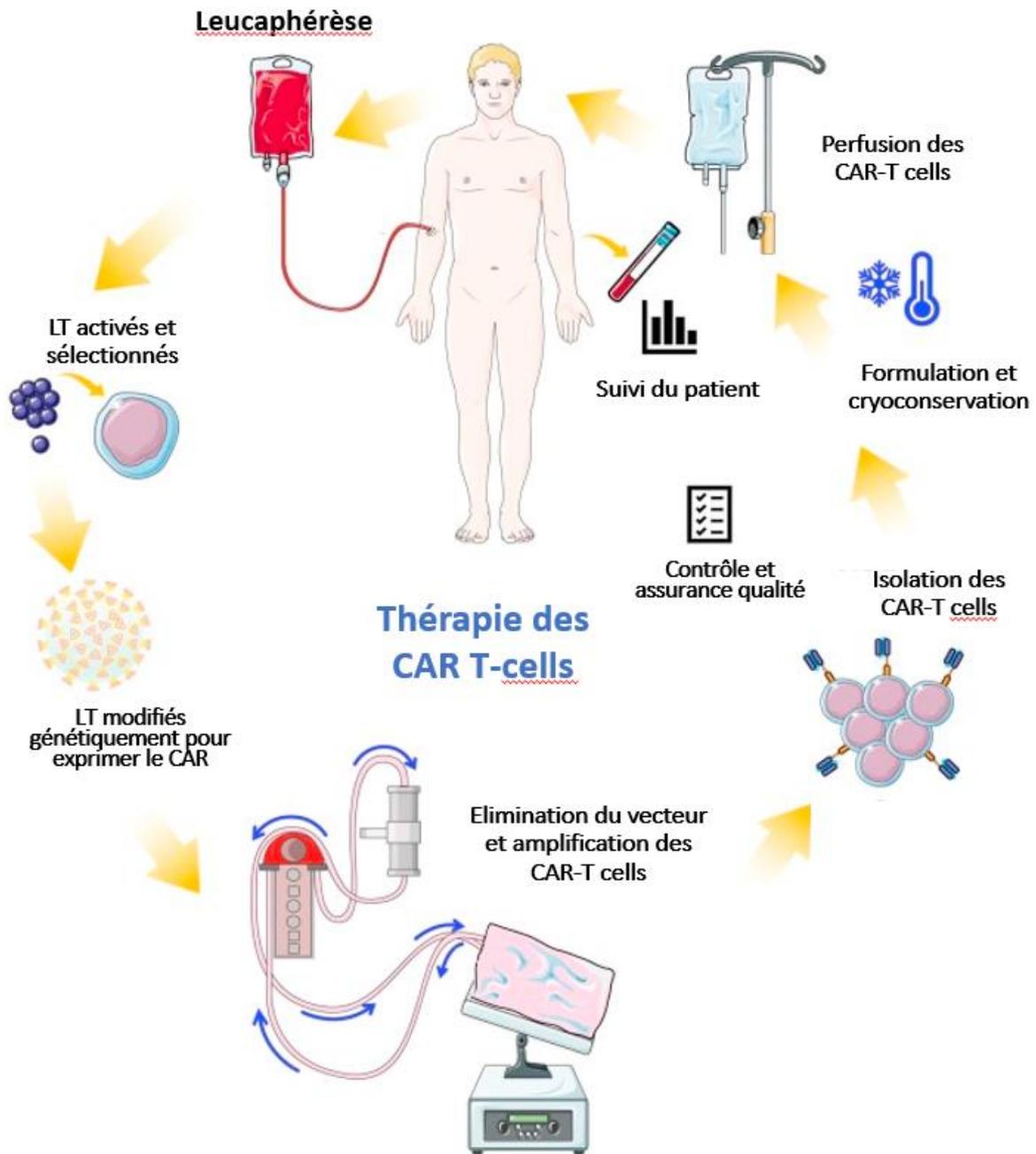
La méthode de fabrication de ces CAR-T cells autologues est constituée de plusieurs étapes. Tout d'abord, une prise de sang est effectuée chez un patient nécessitant d'être traité par cette thérapie ou chez un donneur. Le prélèvement est soumis à une leucaphérèse, c'est-à-dire la sélection dans l'échantillon de sang des leucocytes (globules blancs). Par la suite, les LT du patient seront isolés. Ces derniers sont génétiquement modifiés grâce à un vecteur viral, lui-même modifié qui va introduire dans le génome des LT le gène codant pour un CAR anti-CD19. Une expansion ex-vivo de ces CAR-T cells est effectuée par la suite et va dans la formulation finale du médicament afin de l'injecter par perfusion au patient.

Le CAR produit par le LT est exprimé au niveau de sa surface membranaire. Ce récepteur chimérique est composé d'un fragment variable à chaîne unique qui va reconnaître et se lier à l'antigène CD19 des Lymphocytes B (LB) afin de les éliminer. Cette liaison induit, via les domaines transmembranaire et intracellulaire du CAR, une cascade de signalisations intracellulaire afin d'éliminer les cellules exprimant le CD19, à la fois celles malignes et celles normales. En fonction des médicaments, différentes molécules de signalisation intracellulaires (CD137 et CD3-zêta pour Kymriah® et CD28 et CD-zêta pour Yescarta®) conduisent à l'activation, la prolifération et la sécrétion de chimiokines et cytokines inflammatoires (*Tumor Necrosis Factor alpha*, interféron gamma et interleukines) induisant la mort des cellules exprimant le CD19 par apoptose et nécrose. Le composant CD3 zêta initie l'activation des LT et l'activité antitumorale, tandis que le CD137 favorise l'expansion et la persistance des CAR-T cells (115) (116).

Chaque LB (malin ou non) exprime à sa surface l'antigène CD19 quel que soit l'état de sa maturation à l'exception des cellules souches. Ces dernières n'étant pas éliminées par les CAR-T cells, permettent par la suite de régénérer la population de LB non porteur de la mutation ayant entraîné le cancer.

Les CAR-T cells, tout comme des LT normaux ont une durée de vie limitée dans le temps et donc vont mourir naturellement après avoir éliminé leur cible. Cela permet aux nouveaux LB sains issus de la différenciation des cellules souches de reconstituer sa population normale dans le sang du patient.

Le temps de fabrication des CAR-T cells est d'environ un mois. Elles sont cryoconservées jusqu'à l'administration au patient afin de pouvoir être acheminées jusqu'au patient (117).



Sources : Traduit de l'anglais, Jun XU et Al, Science Direct, 2017 (118)

Figure 7 : Etapes de la fabrication des CAR-T cells

L'efficacité de cette thérapie n'est pas sans risque d'apparition de nombreux effets indésirables. L'un des plus courants est le syndrome de relargage des cytokines dû à l'activité des CAR-T cells. Il arrive généralement la première semaine après la perfusion du traitement et engendre de la fièvre, une hypotension artérielle, une hypoxie, des vertiges et maux de tête. Il peut également induire une défaillance multi-viscérale (insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire, cardiaque) pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ce syndrome est dû à l'activation des CAR-T cells lorsqu'elles rencontrent le CD19 d'un LB. Ce dernier est éliminé par le relargage de nombreuses cytokines.

Des effets indésirables neurologiques peuvent survenir tel que le syndrome d'encéphalopathie. Il se traduit par des signes précoces de diminution de l'attention, de troubles du langage et de l'écriture manuscrite, une confusion, voir une désorientation et une aphasie. Il se produit dans les cinq premiers jours suivant l'administration du médicament (119).

D'autres effets indésirables peuvent survenir tels que des cytopénies prolongées, des cancers secondaires, une hypogammaglobulinémie ou un syndrome de lyse tumorale (113).

Il existe deux types de thérapie de CAR-T cells, les autologues et allogéniques. La thérapie allogénique suit le même principe que celle expliquée pour l'autologue si ce n'est que la modification des cellules T provient d'un seul patient et sera amplifié afin de fournir les CAR-T cells pour plusieurs patients à la fois. Kymriah® et Yescarta® utilisent la méthode autologue.

Par la complexité des CAR-T cells et leurs effets indésirables graves attribués, l'administration de cette thérapie est réservée à des établissements spécialisés. Par l'arrêté du 28 mars 2019, en France, le ministère chargé de la santé limite l'utilisation des CAR-T cells à certains établissements de santé répondant à un ensemble de critères. Ils seront autorisés à prélever le sang des patients éligibles au traitement et l'administration des CAR-T cells par la suite, ainsi que la gestion des effets indésirables (120).

Cette thérapie est commercialisée dans plusieurs pays du monde mais son accessibilité reste difficile par sa complexité et son prix.

2. Les traitements des LAL et LDGCB

Pour rappel, Yescarta® et Kymriah® sont indiqués dans le LDGCB et Kymriah® est indiqué en plus dans la LAL à cellule B.

2.1 La LAL

La LAL à cellule B est une maladie caractérisée par la surproduction de cellules blastiques (cellule sanguine immature) issues des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules blastiques se différencient de façon anormale et ne deviendront pas des cellules sanguines mature mais des clones, prenant la place des cellules normales. Cette maladie touche en particulier les lymphocytes (type de globule blanc) qui peuvent être de trois types : LB, LT, et les cellules *Natural Killers*. La leucémie est aiguë, débute de manière soudaine, en se développant en quelques jours ou quelques semaines.

La LAL est le type de leucémie la plus fréquemment diagnostiqué chez les jeunes enfants (121). Il y avait en France en 2018 environ 900 nouveaux cas dont 45% touchent des enfants de moins de 15 ans (122).

Le choix de la stratégie thérapeutique de la LAL à cellule B repose sur différents facteurs tels que le pronostic lié à la maladie elle-même et la réponse aux traitements déjà effectués.

Plusieurs lignes de traitement sont possibles. La première ligne de traitement repose sur la chimiothérapie, en trois phases :

- Phase d'induction : la plus agressive, plusieurs médicaments de chimiothérapie sont associés et injectés par voie intraveineuse. La finalité de ce traitement permet d'obtenir une maladie résiduelle minimale
- Phase de consolidation : elle vise à consolider la rémission complète obtenue dans la première phase, par la répétition de différents cycles de chimiothérapie avec différents médicaments anticancéreux par voie orale ou veineuse
- Phase d'entretien ou de maintenance : c'est en général un traitement administré *per os*, en continu pendant environ deux ans, avec parfois des injections d'anticancéreux en intraveineuse, afin d'éradiquer la maladie résiduelle restante (123).

En cas de rechute ou de maladie réfractaire après une chimiothérapie, la deuxième ligne de traitement s'impose. Elle sera conditionnée par de multiples facteurs tels que l'âge du patient, sa tolérance aux chimiothérapies, la disponibilité d'un donneur en vue d'une greffe de CSH, l'historique des traitements, la localisation de la rechute ou encore si la rechute est tardive ou précoce. Plusieurs choix sont possibles, parmi eux :

- Une nouvelle chimiothérapie
- La greffe de CSH
- Une immunothérapie
- L'utilisation de médicaments avec un inhibiteur de tyrosine kinase

Par la suite, en troisième ligne, grâce à l'apparition de nouvelles thérapies, différents parcours de soin sont possibles :

- L'Inotuzumab-Ozogamicine, Besponsa® dans la LAL à précurseur B exprimant la molécule CD22 en rechute ou réfractaire
- L'utilisation du Blinatumomab, Blyncto® qui "représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans le traitement de la LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an" d'après l'avis de la CT du 8 janvier 2020 (124).
- La Clofarabine, (en monothérapie ou en association) dans le traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitements et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable (125).
- L'utilisation de Kymriah®, autorisé dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus avec un maximum de 50 patients traités chaque année d'après la notice technique de la campagne tarifaire de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (126).

Le Blyncto®, développé par le laboratoire Amgen, a obtenu un SMR important et un ASMR IV. Même si la comparaison avec Kymriah® est inconnue actuellement, il reste un comparateur de choix. Son prix reste largement inférieur à celui des CAR-T cells, car il est de 2102 euros pour un flacon de 38,5µg en 2020 (127). Il est également pris en charge via la liste en sus. Le prix d'un cycle complet est d'environ 43570 euros pour une dose de 28µg par jour. Le traitement ne peut faire l'objet que de quatre cycles maximum soit un prix total bien inférieur à 200000 euros, loin du prix de Kymriah® (128).

2.2 Le LDGCB

Le LDGCB est le type de lymphome non hodgkinien (LNH) le plus répandu. Il s'agit de la prolifération anormale de LB qui apparaissent au microscope comme anormalement grands. Ce lymphome se développe initialement dans les ganglions lymphatiques ou parfois dans des organes ou tissus extra ganglionnaires tels que les os, les sinus, les testicules, la glande thyroïde ou encore la moelle épinière, la peau. En 2018, il y a eu 5071 nouveaux cas de LDGCB en France avec un âge médian d'apparition entre 69 pour les hommes et 71 ans pour les femmes (122).

Diverses options thérapeutiques existent pour le traitement du LDGCB (chimiothérapie, immunothérapie par anticorps monoclonaux, radiothérapie, greffe de cellules souches du sang). Le traitement en première ligne repose sur une immuno-chimiothérapie d'induction, à cette issue environ deux tiers des patients sont en rémission. Lorsque le patient est réfractaire à cette première ligne ou en rechute plusieurs possibilités existent :

- Un traitement de "rattrapage" lui sera proposé, constitué d'une chimiothérapie de deuxième ligne dont le type sera conditionné par les possibles comorbidités du patient
- En cas de réponse à ce traitement de rattrapage, le patient est considéré comme chimiosensible et en fonction de plusieurs critères (âge, comorbidités) il pourra être éligible à une autogreffe de cellules souches précédée d'une chimiothérapie d'induction.

En cas de rechute après la deuxième ligne de traitement, une chimiothérapie de troisième ligne est possible, une allogreffe ou une autre autogreffe de CSH après échec d'une autogreffe.

Le médicament Pixantrone, Pixuvri® des laboratoires Servier "est indiqué en monothérapie chez les adultes atteints d'un LNH agressif à cellules B, à rechutes multiples ou réfractaire". Le bénéfice de ce traitement, utilisée en chimiothérapie de cinquième ligne ou supérieure, n'a pas été établi chez les patients réfractaires au dernier traitement. Il reste cependant une alternative de traitement en troisième et quatrième ligne de traitement face aux thérapies actuelles. Il est pris en charge en France via la liste des spécialités agréées aux collectivités (129).

En troisième ligne, les CAR-T cells sont possibles : "Kymriah® et Yescarta® sont indiqués dans le traitement des adultes atteints de LDGCB en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique (population totale comprise entre 400 et 800 patients en France)" (126).

Toutes ces thérapies, qu'elles soient des chimiothérapies, des greffes de CSH ou des thérapies ciblées, ont toutes un prix très élevé. Pour le moment, les organismes payeurs pour ces médicaments ont pu prendre en charge les thérapies ayant fait leurs preuves, mais non sans creuser le budget alloué à la santé, et ce, dans de nombreux pays. Dans le cas des CAR-T cells, peut être qu'un nouveau mode de financement serait à considérer sérieusement : le paiement à la performance. Mais à quel prix ?

3. L'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® dans le monde

3.1 Aux États-Unis

Kymriah® et Yescarta® sont les premières CAR-T cells à accéder au marché mondial de la santé. Une course contre la montre, en parallèle, a permis à ces deux médicaments d'être commercialisés souvent presque en même temps dans différents pays.

Tout commence aux USA où les deux thérapies se sont vu attribuer la *Orphan drug designation*. Kymriah® fut le premier des deux en 2014 à l'obtenir dans l'indication du LAL. Il la reçoit une deuxième fois en mars 2015 pour son indication dans le LDGCB. Yescarta®, de son côté, se voit attribuer 5 fois cette désignation entre 2014 et 2020 pour autant d'indications différentes : tout d'abord en 2014 pour le traitement du LDGCB, puis en avril 2016 pour le traitement du LMPGCB et le traitement du lymphome folliculaire (LF), et enfin en mars 2020 pour les traitements des lymphomes de la zone marginale nodale (LZMN) et les lymphomes de la zone marginale extranodale (LZMEN) (130).

Par la suite, la désignation de *Breakthrough therapy* fut accordée à ces deux médicaments prometteurs. Deux fois pour Kymriah® : le 7 juillet 2014 dans l'indication de la LAL et le 18 avril 2017 dans l'indication du DLBCL. Pour Yescarta®, une seule fois, dans l'indication du LNH, en décembre 2015 (131). Il faut savoir que le LNH regroupe plusieurs sous-types dont entre autres : le LDGCB, le LMPGCB, le LF, le lymphome à petits lymphocytes (LPL), la leucémie lymphoïde chronique (LLC), le LZMN et le LZMEN (132).

Kymriah® a même obtenu un *Priority review voucher* pour son indication dans le traitement du LAL en août 2017 (133).

Pour finir, Kymriah® fut approuvé par la FDA le 30 août 2017 dans l'indication du LAL et le 1er mai 2018 dans l'indication du LDGCB. Yescarta® quant à lui, a obtenu son AMM aux USA le 18 octobre 2017 dans les indications suivantes : les lymphomes à grandes cellules B, dont le LDGCB, le LMPGCB et le LF (134).

Ces deux thérapies ont pu donc bénéficier d'un accès accéléré au marché.

Tableau 6 : Résumé de l'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® aux États-Unis

	Kymriah®	Yescarta®
	Date et Indication	Date et Indication
Désignation de médicament orphelin	Janvier 2014 : LAL Février 2015 : LDGCB	Mars 2014 : LDGCB Avril 2016 : LMPGCB et LF Mars 2020 : LZMN et LZMEN
<i>Breakthrough therapy designation</i>	Juillet 2014 : LAL Avril 2017 : LDGCB	Décembre 2015 : LNH (dont LDGCB, LMDGCB, LF)
<i>Priority review voucher</i>	Août 2017 LAL	-
AMM aux USA	30 août 2017 : LAL 1 mai 2018 : LDGCB	18 octobre 2017 : LDGCB, LMPGCB, LF

Aux États-Unis, le prix de Kymriah® est de 475 000 \$ par patient dans sa première indication, la LAL. Un contrat de performance a été conclu avec le laboratoire Novartis, avec un remboursement aux assureurs du médicament en cas d'absence de réponse 30 jours après le traitement.

Pour l'indication du LDGCB, Kymriah a été mis sur le marché à 373 000\$ sans accord de performance. Ce prix est aligné sur celui du Yescarta® qui a également été mis sur le marché à 373000\$ par patient, sans accord de performance, avec la même indication (135).

3.2 En Europe

En Europe, l'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® s'est effectuée presque en même temps. Ces thérapies répondent en Europe à la définition des MTI.

Afin de favoriser l'accès au marché de ces deux thérapies innovantes, l'EMA leur a attribué la désignation de médicaments orphelins et le statut PRIME. La désignation orpheline pour Kymriah® dans le traitement de la LAL lui fut accordé en 2014 et pour le traitement du LDGCB en 2016. Yescarta® a également reçu cette désignation en 2014 dans l'indication du LDGCB et en 2015 dans les indications suivantes : LAL, LLC, LPL, LMPGCB et LF.

C'est en juin pour Kymriah® et en mai pour Yescarta® de l'année 2016 que la désignation PRIME leur fut attribuée, respectivement pour les indications dans la LAL et le LDGCB. En juin 2018, via la procédure centralisée et avec l'évaluation et l'opinion favorable du CHMP et du CAT, l'EMA a recommandé l'autorisation de mise sur le marché de Kymriah® et Yescarta® (136). La décision de la CE a abouti *in fine* à leur autorisation de mise sur le marché en Europe via la procédure centralisée le 23 août 2018 (137).

Tableau 7 : Résumé de l'accès au marché de Kymriah® et Yescarta® en Europe

	Kymriah®	Yescarta®
	Date et Indication	Date et Indication
PRIME	Juin 2016 : LAL	Mai 2016 : LDGCB
Désignation de médicament orphelin	Avril 2014 : LAL Octobre 2016 : LDGCB	Décembre 2014 : LDGCB Octobre 2015 : LAL LLC, SLL, PMBCL, FL
AMM en Europe	Août 2018 : LDGCB et LAL	Août 2018 : LDGCB et PMBCL

L'AMM de ces deux thérapies est valable pour les pays Membres de l'UE, en revanche, ces derniers négocient leur prix et leur remboursement de manière indépendante.

3.2.1 En France

En France, afin d'accorder un accès précoce pour les patients de ces MTI, Kymriah® a pu bénéficier d'une ATU de cohorte débutée en juillet 2018 et arrêtée en mars 2019 dans les traitements de la LAL et le LDGCB. Yescarta® a également reçu une ATU de cohorte entre juillet 2018 et décembre 2018 dans le traitement du LDGCB seulement (138).

En décembre 2018, ces deux médicaments ont reçu un avis favorable de la CT pour leur prise en charge par la Sécurité Sociale. Kymriah® et Yescarta® ont reçu un SMR important et un ASMR III par la CT qui a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour Kymriah® dans le traitement de la LAL et pour Yescarta® dans le traitement des LDGCL et LMPGCB. En revanche pour Kymriah®, dans le traitement pour le LDGCB, l'avis favorable a octroyé un ASMR IV et un SMR important (129) (139).

Par le coût prévisionnel élevé et l'exemple de leur prix aux USA, deux avis d'efficience pour Kymriah® correspondant respectivement aux indications dans la LAL et le LDGCB furent publiés en mars 2019. Un avis d'efficience de Yescarta® concernant les indications dans le LDGCB et le LMPGCB fut également publié, en avril 2019 (140).

Avec l'aide des avis de la CT et du CEESP, le prix de chacune de ces MTI fut convenu entre le CEPS et l'entreprise concernée. Kymriah® a, d'après l'inscription au JO n°0299 du 29 décembre 2019, un prix limite de vente de 297666 euros hors taxe pour une injection. Concernant Yescarta®, l'inscription de son prix au JO n°0161 du 13 juillet 2019 a indiqué un prix de 327000 € hors taxes l'injection. Ces deux spécialités sont inscrites sur la liste en sus décrite dans l'article L 162-16-6 du code de la sécurité sociale (141) (142).

Pour Yescarta®, un accord fut conclu avec le CEPS concernant son prix avec des conditions d'efficacité en vie réelle, dont le détail n'est pas communiqué (143).

En revanche, la France a décidé pour Kymriah® de ne pas utiliser de contrat de performance.

Le remboursement de ces deux MTI dans le temps est conditionné par la collecte de données supplémentaires et soumis à de futures réévaluations (144).

En France, les CAR-T cells sont manipulées seulement dans des établissements autorisés comme décrit dans l'arrêté du ministère chargé de la santé du 28 mars 2019 limitant l'utilisation des CAR-T cells indiquées dans la LAL et le LDGCB.

Cet arrêté indique que seuls les établissements de santé répondant à plusieurs critères sont autorisés à effectuer le prélèvement des lymphocytes chez des patients éligibles au traitement et l'administration des CAR-T cells par la suite (120). De même, une notice de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation fut publiée le 22 juillet 2019 concernant les informations à recueillir lorsque Kymriah® ou Yescarta® sont prescrits (126). Des obligations de rapports périodiques actualisés de sécurité et de plan de gestion des risques sont également appliqués à Kymriah® et Yescarta® pour surveiller la sécurité du médicament. En effet, de nombreux effets indésirables graves induits par ces MTI conduisent à des hospitalisations. Ces médicaments sont donc très surveillés.

3.2.2 Au Royaume-Uni

AU RU, Kymriah® et Yescarta® n'ont pas bénéficié du EAMS et leur accès au marché anglais a été quelque peu chaotique. Dans un premier temps, en septembre 2018, lorsque Kymriah® a obtenu l'AMM en Europe, le NICE n'a pas recommandé Kymriah® pour le traitement du LDGCB. Son évaluation négative relève du manque d'études prouvant son efficacité à long terme ou comparant son bénéfice par rapport au traitement actuel, la chimiothérapie ainsi que son coût exorbitant. Le NICE reconnaît tout de même l'avantage clinique important de Kymriah® et sa décision n'était pas encore définitive à son sujet.

Le NICE attendait un niveau de preuve supplémentaire et de nouvelles négociations de prix (145). Ce n'est qu'en janvier 2019 que ce médicament a reçu la recommandation du NICE et que le prix de ce médicament dans l'indication du LDGCB fut enfin conclu. Son prix catalogue est de 282000 £ par patient. Novartis a négocié un accord commercial confidentiel en offrant la thérapie à un prix réduit avec le *NHS England*. La thérapie est disponible via le CDF (146) (147).

En revanche, d'une façon plus positive, le NHS a annoncé dès le mois de novembre 2018 que Kymriah® serait financé par le CDF pour les enfants et les jeunes adultes atteints de LAL d'après la recommandation positive du NICE. Le prix de Kymriah fut négocié à 282000 £ par patient et cet accord financier fut l'un des plus rapides de l'histoire du NHS. En décembre 2018, un *managed access agreement* a été publié et souligne l'existence d'un accord commercial négocié avec Novartis, dont les détails restent confidentiels.

Concernant Yescarta®, le NICE a également estimé dans un premier temps que la thérapie génique était trop chère pour faire partie des remboursements de routine du NHS. En août 2018 il a émis un avis positif sur l'efficacité de Yescarta® dans les indications du LDGCB et LMDGCB mais précise que le niveau de preuve pour évaluer son avantage par rapport à la chimiothérapie était insuffisant.

De même, le coût de Yescarta® dépasse les seuils de rentabilité calculé avec le QALY, donc estime que cette thérapie n'est pas assez rentable. Finalement, en octobre 2018, le NICE a décidé de fournir le traitement via le CDF du *NHS England*. Le prix catalogue de Yescarta® est d'environ 300000 £ et le *NHS England* a convenu avec les laboratoires Gilead Sciences un accord commercial dont les détails sont aussi confidentiels (148).

Concernant ces trois négociations, un *Managed Access Agreement* ou gestion d'un accord d'accès fut conclu avec le CDF. Ces accords comprennent une partie accessible au public concernant la collection de données et leur analyse afin de suivre en vie réelle le médicament et une autre partie avec les accords financiers et ceux basés sur la performance qui définissent le prix et les conditions exactes dans lesquelles le médicament est acheté. Cette dernière n'est pas disponible et reste confidentielle (149).

Le remboursement de ces deux médicaments est sous condition d'obtention de données supplémentaires collectées en vie réelle, soumises à de futures évaluations pouvant remettre en question ce remboursement (144).

3.2.3 En Allemagne

Les médicaments autorisés sur le marché allemand sont vendus à prix libres pendant les 12 premiers mois suivant leur lancement. Kymriah® et Yescarta® ont été lancés en Allemagne en septembre et octobre 2018 pour des prix respectivement de 320000 € et 327000 €. Durant cette période une *health technology assessment* ou évaluation des technologies de santé est entreprise ainsi qu'une recommandation de remboursement par le G-Ba, l'IQWIG et le GVK. Cette évaluation est utilisée pour négocier le prix plafond des médicaments avec le GKV.

Pendant la période de 12 mois, Novartis et Gilead ont provisoirement octroyés des remises basées sur les résultats pour Kymriah® et Yescarta® convenues avec différents assureurs maladie du pays dont deux d'entre eux : VDEK et GWQ ServicePlus couvrant à eux deux 60% des habitants du pays (144).

VDEK a signé avec Novartis et Gilead des accords fondés sur la performance, donc des contrats de paiement à la performance. Pour les deux médicaments, si le patient décède après avoir été traité par l'un d'eux, des remises seront appliqués aux assureurs.

D'après les enquêtes d'APMnews, "Gilead a également signé un accord de réduction basé sur les résultats de Yescarta®" avec VDEK pour une durée de deux ans à compter du premier semestre 2019. Le succès de la thérapie est mesuré par la durée de la survie du patient.

Concernant Novartis, un contrat basé sur la performance a également été signé pour Kymriah® incluant la survie des patients comme paramètre de résultat. Si le patient décède dans un délai défini après avoir été traité par Kymriah®, Novartis rembourse une partie du coût du médicament à l'assurance maladie. Les détails sont confidentiels (150).

GWQ ServicePlus, de son côté, obtiendra également des remises de la part de Novartis pour les patients étant décédés dans un certain délai (confidentiel) après un traitement par Kymriah®. Ce contrat prend place pour un an à compter de mars 2019.

D'après une étude publiée dans le *Journal of Market Access & Health Policy*, l'horizon temporel serait d'un an et le remboursement de 50% concernant les contrats signés avec Novartis.

Ces contrats pourront être renouvelés et modifiés par la suite et pourraient aboutir à de simples accords de rabais. D'autres assureurs allemands ont également signé des accords avec les deux laboratoires.

Enfin, en septembre et décembre 2019, la négociation nationale des prix de Kymriah® puis Yescarta® s'est achevée. Les prix négociés avec le GVK sont inférieurs au prix librement fixé initialement et restent confidentiels (144).

Traditionnellement, l'Allemagne évite les accords de type *managed entry agreement* ou d'autres formes de remise. Mais le prix élevé de ces deux MTI et l'incertitude concernant la survie globale des patients étaient tels que l'utilisation de ces accords ont dû être reconsidérés par les organismes payeurs (150).

Depuis avril 2019, Kymriah® a reçu le statut NUB, en tant que nouvelle option de traitement pour une durée d'un an (151).

3.3 Au Japon

Kymriah® au Japon fut approuvé le 26 mars 2019 via un processus classique de mise sur le marché (non accéléré), dans l'indication de la LAL et du LDGCB. Le dépôt de demande d'AMM au Japon avait été effectué en avril 2018. Il a initialement reçu la désignation de médicament orphelin, mais n'a pas reçu la désignation Sakigake, probablement car la demande n'a pas été la première dans le monde. Il n'a pas de surveillance post AMM particulière hormis la surveillance classique (152).

Novartis a négocié un prix de 33,49 millions de yens soit 305800 \$ pour le prix de Kymriah®. Ce dernier est pris en charge par l'assurance maladie et constitue en mai 2019 le prix le plus élevé jamais négocié au Japon pour un médicament. Aucun contrat de performance connu n'a été conclu à ce jour entre les autorités de santé japonaise et Novartis (153).

C'est la société japonaise Daiichi Sankyo qui a acquis les droits exclusifs pour développer, fabriquer et commercialiser Yescarta® au Japon en janvier 2017. Yescarta® a obtenu en octobre 2018 le statut de médicament orphelin au Japon pour le traitement des LNH dont le LDGCB, LMDGCB, LF transformé et le lymphome à cellule B de haut grade (154). Depuis, des essais cliniques ont été menés au Japon et une demande d'AMM a été soumise au MHLW en mars 2020 en vue d'obtenir son autorisation de mise sur le marché (155). Yescarta®, possède un net retard de sa mise sur le marché au Japon comparé à son concurrent direct Kymriah®.

D'après le sondage international de l'OCDE concernant l'utilisation du *managed entry agreements* dans les systèmes de santé, publié en décembre 2019, le Japon a indiqué ne pas utiliser ce type de contrat de performance (149).

3.4 Analyse comparative de la prise en charge de Kymriah® et Yescarta®

D'après le tableau 8 récapitulatif des AMM, prix et type de prise en charge de Kymriah® et Yescarta®, on peut observer leur mise sur le marché progressive selon diverses négociations dans leur prise en charge. Le fait que ces thérapies innovantes soient mises sur le marché en premier aux USA est très courant et permet quelques avantages pour les industriels, notamment la fixation de prix libres sur le premier marché touché, ce qui permet d'obtenir une base solide prix pour des négociations de prix dans le reste du monde par la suite. On observe donc que les prix de ces MTI aux USA restent supérieurs à ceux du Japon et des pays d'Europe. Dans ces derniers, c'est le RU qui possède les prix les plus bas et l'Allemagne les prix les plus hauts. Il y a également un an d'intervalle d'AMM entre les trois marchés mondiaux : USA, puis l'Europe et enfin le Japon.

Tableau 8 : Résumé des autorisations de mise sur le marché, prix et prise en charge aux États-Unis, en France, en Allemagne, au Royaume-Uni et au Japon de Kymriah® et Yescarta®

	Japon		Allemagne		Royaume-Uni		France		États-Unis	
	LDGCB	LAL	LDGCB	LAL	LDGCB	LAL	LDGCB	LAL	LDGCB	LAL
Kymriah®	Date AMM	Mars 2019	Août 2018		Août 2018		Août 2018		Mai 2018	Aout 2017
	Prix	305800 \$ (269045 €) ⁽¹⁾	320000 €		282000£ (319000 €) ⁽¹⁾		297666 €		373000 \$ (328168 €) ⁽¹⁾	475000 \$ (417909 €) ⁽¹⁾
	Prise en charge	Classique	Contrat de performance et NUB		Contrat commercial / CDF		Liste en sus		Classique	Contrat de performance
Yescarta®	Date AMM	-	Août 2018	-	Août 2018	-	Août 2018	-	Octobre 2017	-
	Prix	-	327000 €	-	300000 £ (317000 €) ⁽¹⁾	-	327000 €	-	373000 \$ (328168 €) ⁽¹⁾	-
	Prise en charge	-	Contrat de performance et NUB	-	Contrat commercial / CDF	-	Liste en sus	-	Classique	-

⁽¹⁾ basé sur le taux de change moyen en 2018 : 1 £ = 1,1305 € et 1 € = 1,13661 \$

La France et le Japon se méfient des contrats de performance et n'ont pas à ce jour contracté ce type de pacte avec Novartis pour ces thérapies, bien que la France l'ait réalisé avec Gilead pour Yescarta®. Le Japon, si souvent à la pointe de la technologie et de la modernité, ne se s'est pas encore penché sur ce type de contrat et n'a même pas encore Yescarta® autorisé dans ses hôpitaux, ce qui démontre un retard conséquent. C'est peut-être aussi dû à la stratégie du laboratoire, qui préférerait toucher en premier les marchés pouvant être plus rentables car plus larges, les USA et l'Europe ayant logiquement un nombre largement plus grand de patients que le Japon.

En France, d'après le rapport d'activité du CEPS de l'année 2018, l'expérience des contrats de performance laisse penser que la stabilité de leurs résultats ne contribue pas à maîtriser un aléa (le risque, qui n'aurait pu l'être par un autre moyen) à moindre coût et complexité. La Lettre d'orientation ministérielle de 2016 recommande d'utiliser ce type de contrat lorsqu'il existe un besoin médical non couvert, si leur mise en place est simple et si elle donne de bonnes garanties d'exécutions sans faire porter de risque à l'Assurance Maladie. Le CEPS demeure réservé quant à leur utilisation (157).

En ce qui concerne ces contrats, les USA, sont partagés car seul Kymriah® dans la LAL possède un contrat, alors qu'au RU et en Allemagne, des contrats type *managed entry agreements* ont été mis en place pour ces deux thérapies quelles que soient leurs indications. Le RU est en revanche un grand habitué de ces contrats de performance comparé à l'Allemagne. Ces pays partent du principe qu'il faut chercher à négocier lorsque le prix est élevé.

Au RU, cela permet peut-être de contrebalancer le fait que le prix des médicaments arrivant sur le marché anglais sont stables pendant 5 ans alors qu'en France et en Allemagne il est régulièrement réévalué en fonction des résultats obtenus. D'où le type de contrat plutôt "financier" pour le RU et "performance du médicament basé sur les résultats" pour l'Allemagne.

L'Allemagne est un des rares pays au monde où les fonds de l'assurance maladie sont excédentaires, cela indique que l'option du contrat de performance serait plus rentable, d'autant plus que les prix négociés font partie des plus élevés en Europe. L'Allemagne, qui est l'un des pays contrôlant le mieux son budget de la santé, a également mis en place des contrats de performance avec un prix fixé de Yescarta® plus élevé que Kymriah®.

La politique de chaque pays est plus homogène au niveau du prix que de la prise en charge du médicament.

Concernant l'Espagne et l'Italie, ces deux pays sont aussi concernés par des contrats de paiement à la performance mais avec des contrats encore différents.

En Espagne, le prix de Kymriah® est de 320000 € contre 327000 € pour Yescarta®. Le paiement de ces thérapies est échelonné en deux versements et fondé sur les résultats individuels des patients. Le résultat pris en compte est la réponse complète et la survie du patient.

Il en est presque de même pour l'Italie qui a négocié un prix de 300000 € pour Kymriah® et 327000 € pour Yescarta®. Le contrat de performance négocié est le même que pour l'Espagne, à l'exception que le paiement se fait en trois versements et que le détail du résultat pris en compte par patient n'a pas été divulgué (144).

Ce nouveau type de contrat montre la pluralité des possibilités de contrats de financement basés sur la performance et les différentes stratégies des pays de l'UE.

Ces prix restent exorbitants, même après la négociation avec les autorités de santé et payeurs des différents pays, ce qui permet à Novartis et Gilead d'obtenir des chiffres de ventes exceptionnels. À partir des consultations des sites Novartis et Zonebourse, nous avons construit la figure 8 qui mentionne les ventes de Kymriah® et Yescarta® en 2018 et 2019.

D'après la figure 8, le CA de Kymriah® augmente de façon régulière et un peu plus vite que Yescarta® en 2019 mais reste toujours presque deux fois moins grand que lui. On observe une irrégularité des ventes par trimestre de Yescarta® comparé à Kymriah® entre 2018 et 2019.

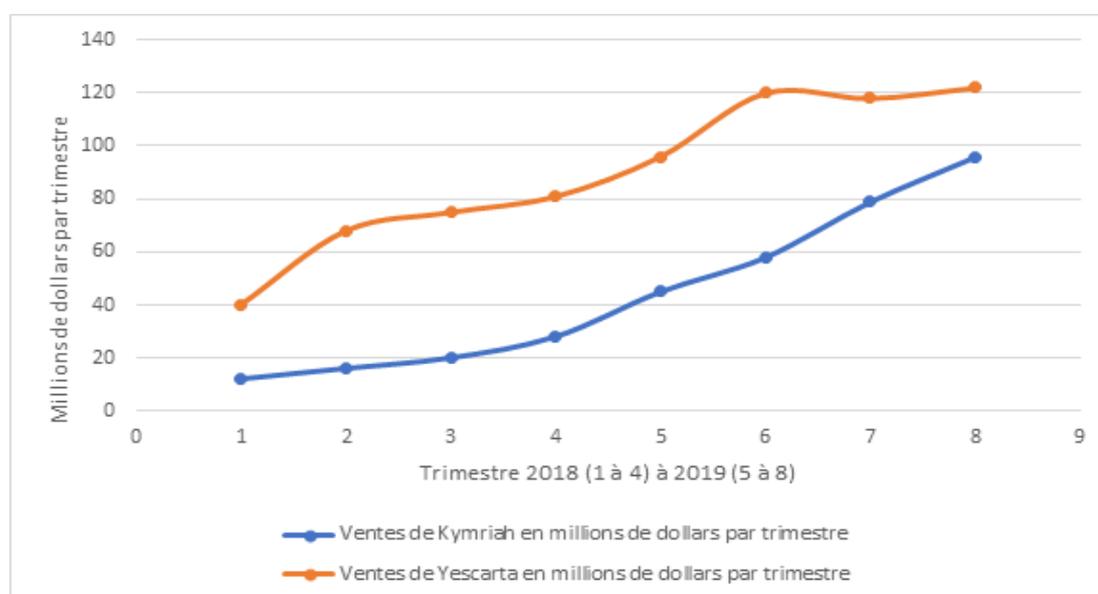


Figure 8 : Ventes de Kymriah® et Yescarta® entre 2018 et 2019 en millions de dollars

En effet, les ventes mondiales de Kymriah® se sont élevées à 76 millions de dollars en 2018, loin derrière Yescarta® qui a enregistré 264 millions de dollars la même année (156). En 2019, les ventes de Kymriah® se sont élevées à 278 millions de dollars dans un total de 20 pays contenant plus de 200 centres qualifiés pour administrer la thérapie. Concernant Yescarta®, les ventes ont généré 456 millions de dollars en 2019 (157).

On peut aisément critiquer ce revenu exorbitant, mais il faut prendre en compte les immenses coûts de recherche et développement, de production ainsi que les statuts de médicaments orphelins et d'innovation thérapeutique de ces deux MTI. Le prix est la récompense de tous ces efforts, il est peut-être aussi trop élevé, faute de meilleure concurrence sur le marché.

Le problème reste entier : est-ce que les organismes payeurs des différents pays du monde doivent financer entièrement ces médicaments ? Ils n'en sont encore tous pas forcément capables et le font souvent en accroissant leur déficit budgétaire. Il est pourtant nécessaire de reconnaître par un prix l'effort de recherche et développement des thérapies innovantes, coûtant entre un et deux milliards de dollars et souvent ayant peu de temps pour obtenir un retour sur investissement rapide avant que le brevet devienne public. Peut-être que les contrats financiers, basés ou non sur la performance du produit sont un avenir prometteur pour pallier ce problème.

4. Utilité du paiement à la performance avec les CAR-T cells, revue de la littérature

4.1 Introduction

Depuis de nombreuses années, la thérapie contre le cancer repose principalement sur la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Le concept des immunothérapies est une option qui a fait ses preuves au vu de la durée des réponses des patients. Les CAR-T cells sont une nouvelle option prometteuse.

Kymriah® et Yescarta® font partie des médicaments les plus chers du monde mais ne sont pas dans le top 10 des plus onéreux. Les CAR-T cells ciblent pour le moment les maladies du sang mais de nombreux essais cliniques pour une indication dans d'autres cancers sont en cours, plus particulièrement dans les tumeurs solides. Les CAR-T cells ont potentiellement un avenir prometteur s'il y a un élargissement de leur indication. Donc finalement, même en étant moins cher que les médicaments du top 10 mondial (qui traitent des maladies rares pour la plupart), les CAR-T cells auront possiblement un impact plus grand en termes de nombre de patients traités si leur indication continue à s'élargir. Pourtant, puisque de nombreux effets indésirables leur sont attribués, sont-elles plus rentables que les traitements classiques de première et deuxième ligne ? Est-ce qu'un contrat de performance est pertinent pour ce type de traitement ?

L'évaluation et l'AMM de Kymriah®, dans l'indication du LDGCB en 3^e ligne de traitement, pour des patients déjà en rechute ou réfractaires aux traitements précédents reposent sur des essais cliniques de phase II non comparatifs (dont l'essai pivot JULIET). Ces études cliniques ont montré un taux de réponse complète d'environ 39,8% et un taux de survie globale estimée à 51,6% sur quatorze mois, mais des effets indésirables de grade 3 ou plus dans 90% des cas, nécessitant souvent une hospitalisation en soins intensifs (158).

Dans l'indication de la LAL, Kymriah® a montré dans l'essai clinique ELIANA multicentrique de phase II que le taux de survie globale était d'environ 76% 12 mois après le traitement. Des patients ont eu une rémission complète qui fut maintenue pour 40% des patients. Les effets indésirables graves (de grade 3 ou 4) ont entraîné un séjour en réanimation pour 73% d'entre eux (159).

Concernant Yescarta®, les données des essais cliniques (dont l'étude pivot ZUMA-1) ont montré un taux de survie estimé à 18 mois et 50% de réponse complète au traitement. Aussi, 95% des patients ont eu des effets indésirables graves de grade supérieur ou égal à 3 parfois conduisant à une hospitalisation en réanimation (160).

Ces résultats d'essais cliniques prouvent que, même en troisième ligne de traitement, lorsque le pronostic de ces patients est mauvais, un espoir de rémission complète existe. Ces données encourageantes seront complétées par la suite, grâce à un suivi sur 15 ans des patients ayant reçu ces traitements et des essais cliniques de phase III.

Kymriah® et Yescarta® sont des thérapies très complexes à utiliser, très réglementées mais aussi avec des résultats prometteurs, ce qui est très intéressant à étudier. Leur prix exorbitant concerne une seule injection de CAR-T cells. Bien sûr, ce coût englobe tout le processus de fabrication, la logistique ainsi que la recherche et le développement effectués pour mettre au point cette thérapie. Mais pour obtenir le coût global du traitement, il faut également ajouter le prix de l'hospitalisation du patient, voir la gestion des effets indésirables grave nécessitant des soins intensifs, ce qui fait grimper la note du traitement d'un patient dans sa prise en charge globale.

Payer un prix élevé pour un bénéfice potentiellement immense mais un risque élevé, mènent les organismes payeurs à chercher de nouvelles formes de financement, tels que le paiement à la performance. Afin d'étudier la nécessité d'utiliser le paiement à la performance concernant les médicaments Kymriah® et Yescarta® et au vu de la littérature disponible, une analyse de différentes études de coût-efficacité impliquant ces médicaments est proposée.

4.2. Matériel et Méthodes

De prime abord, il aurait été intéressant d'analyser des études examinant la pertinence du paiement à la performance pour le traitement des cancers en comparant un traitement de référence et celui des CAR-T cells. Mais en utilisant les mots clés « payment for performance » et « CAR-T cells » en même temps, aucune étude n'apparaît dans le moteur de recherche PubMed. En modifiant les mots-clés, par « performance price Kymriah », des études de *cost effectiveness* ou coût efficacité sont proposées, comparant Kymriah® avec un traitement de référence pertinent. Il en est de même pour Yescarta®. Ces études conclues sur la rentabilité de ces CAR-T cells par rapport au comparateur font pour la plupart référence au bien-fondé de l'utilisation du paiement à la performance pour les financer.

En choisissant par la suite les mots-clés « cost effectiveness » suivi de « Kymriah » ou « Yescarta » 17 et 8 études respectivement sont révélées. Au vu de leur titre et de la lecture de leur contenu une sélection de plusieurs études s'opère.

Elles sont choisies par leur similarité du point de vue de leur contenu et de leur méthode d'analyse mais également pour leur disponibilité. En effet, seul le résumé est disponible pour certaines études et ce dernier ne révèle parfois pas toutes les informations nécessaires pour effectuer cette analyse.

Toutes les publications choisies mettent en avant l'évaluation de l'ICER entre Kymriah® ou Yescarta® *versus* un comparateur. Ce dernier est le standard de soin utilisé dans la LAL ou le LDGCB. L'ICER, calculé à partir du QALY, constitue dans ces études, un indicateur de rentabilité pour l'utilisation des CAR-T cells.

Le QALY est utilisé dans de nombreuses évaluations économiques de médicaments dans le monde, par exemple par le NICE au RU ou la HAS en France. L'ICER sert de référence majeure dans la prise en charge des médicaments dans de nombreux pays. Il est donc un critère pertinent pour évaluer des médicaments innovants. Ces outils sont des indicateurs aidant au choix de l'utilisation du paiement à la performance.

Ces études résument de façon globale la probable rentabilité à long terme de ces thérapies innovantes dans différents pays. Elles concernent les différentes indications de Kymriah® et comparent Kymriah® et Yescarta® dans leur indication commune. Cela permet d'obtenir une vue d'ensemble de la rentabilité de ces médicaments et de comprendre ainsi les choix de certain pays concernant leur prise en charge. Dans le but d'établir une comparaison, des critères communs à toutes ces études ont été choisis et plus particulièrement les paramètres susceptibles de faire varier l'ICER. Chaque étude précise donc le type de CAR-T cells, le comparateur utilisé, l'horizon temporel et le surcoût des CAR-T cells par rapport au traitement standard (englobe le prix du médicament et le prix des soins annexes). L'ICER permet de conclure sur la rentabilité de la thérapie innovante avec un seuil acceptable fixé au préalable à ne pas dépasser. Certaines études concluent sur la pertinence de l'utilité des contrats de performance avec ces thérapies innovantes. La conclusion de ces études sur la rentabilité est un paramètre clé à considérer ainsi que leur possible déduction sur l'utilisation du paiement à la performance.

In fine, dix études publiées entre mars 2018 et avril 2020 ont été sélectionnées. Elles permettent d'effectuer l'analyse globale de l'impact du coût du traitement des CAR-T cells et leur rentabilité à partir d'un seuil prédéfini de « volonté de payer », ainsi que la perspective de l'utilisation du paiement à la performance.

4.3 Résultats

Les tableaux 9 et 10 rassemblent les critères de sélections des 10 études permettant l'analyse. Les études sont classées de E1 à E10.

Toutes sont américaines, sauf E5 qui est une étude néerlandaise où le prix de Kymriah y est de 320000 € et E6 qui est anglaise.

De E1 à E6, les études concernent Kymriah® indiqué dans la LAL (tableau 9). Les comparateurs utilisés sont la greffe de CSH, la clofarabine en monothérapie, la clofarabine combinée, le blinatumomab et la chimiothérapie de sauvetage (médicaments non précisés dans l'étude).

En fonction du comparateur, le montant de surcoût du traitement par Kymriah diffère mais reste cohérent entre les différentes études. Par exemple, E2, E3 et E5 utilisent la clofarabine et le surcoût est aux alentours de 330000 \$.

Le prix utilisé pour Kymriah® est de 475000 \$ (prix américain) pour les études de E1 à E4, de 320000 € pour E5 (soit 367150 \$) et 282000 £ (soit 319000 €) pour E6. Cette différence de prix a un impact direct sur l'ICER, on constate que ceux des études E5 et E6 sont plus petits que ceux des autres études, ce qui est cohérent avec la différence de prix.

L'horizon temporel varie et est extrapolé jusqu'à 5 ans voire un horizon de vie. Si le surcoût de Kymriah® est grand (dépend du comparateur utilisé) et que l'horizon temporel est petit, ou que le pourcentage de survie globale (SG) ou de survie sans progression (SSP) diminue avec le temps, l'ICER va augmenter et Kymriah® sera moins rentable.

À l'unanimité, de E1 à E6, ces études ont conclu que Kymriah® était rentable dans l'indication de la LAL car l'ICER par QALY était en dessous de 150000 \$ par QALY ou 100000 \$ voire même 50000 \$ par QALY, seuils fixés du montant maximal à ne pas dépasser dans ces études (seuil de « volonté de payer »).

L'étude E4 précise l'ICER par QALY en fonction du pourcentage hypothétique de patient avec une SSP cinq ans (20% et 40%) après le traitement, on constate qu'il varie très fortement. La rentabilité de Kymriah® repose sur le pourcentage de patient avec une SSP cinq ans après le traitement. Ces études se sont toutes basées sur l'essai clinique en cours nommé ELIANA.

Elles ont également toutes révélé des limites similaires à propos de leur analyse. En effet, un suivi plus long des patients serait nécessaire pour confirmer la validité des résultats car la survie à long terme est hypothétique.

Aussi, le comparateur choisi, tel que la clofarabine est moins pertinent que le blinatumomab qui a montré des résultats cliniques meilleurs. Enfin, le fait que les études se soit appuyées sur des données d'ELIANA, une étude de phase deux à un seul bras (donc non randomisé) rend plus difficile d'établir la place de Kymriah® et sa comparaison avec les multiples options thérapeutiques.

Quatre de ces études sont spontanément favorables à l'utilisation du paiement à la performance dans la prise en charge de Kymriah®, les autres ne l'ont pas mentionné (161) (162) (163) (164) (165) (166).

Tableau 9 : Études de coût-efficacité de Kymriah® versus un comparateur dans la leucémie aigüe lymphoïde

	CAR-T cells	Comparateur	Horizon temporel	Indicateur de résultat	Surcoût par rapport au comparateur	ICER par QALY	Rentabilité par rapport au comparateur	Paiement à la performance	
E1 (161)	Kymriah®	Greffe de cellules souches	1 an	Survie globale	528200 \$	64600 \$	Oui	Favorable	
E2 (162)		Clofarabine	1 an	Survie globale	329498 \$	45871 \$	Oui	Non opposition	
E3 (163)		Clofarabine	5 ans	40% de survie globale	330000 \$	46000 \$	Oui	Favorable	
E4 (164)		Blinatumomab	40% de survie sans progression	5 ans	40% de survie sans progression	317000 \$	61000 \$	Oui	Favorable si le seuil de temps de rémission est de 7 mois
			20% de survie sans progression	5 ans	20% de survie sans progression	291000 \$	151000 \$		
E5 (165)		Clofarabine	5 ans	8 à 40% de guérison	295626 €	27443 €	Oui	Non opposition	
	Clofarabine combinée	5 ans	8 à 40% de guérison	273494 €	28611 €				
	Blinatumomab	5ans	8 à 40% de guérison	209270 €	23229 €				
E6 (166)	Chimiothérapie de sauvetage	Long terme	Guérison	-	48265 \$	Oui	Favorable		
	Blinatumomab	Long terme	Guérison	-	29501 \$				

E7 et E8, (tableau 10) sont des études concernant Yescarta® indiqué dans le LDGCB et ayant comme comparateur la chimiothérapie. Cette dernière n'est pas précisée dans l'étude E8, ce qui laisse supposer une influence différente sur l'ICER.

Ces études ont en commun comme horizon temporel la survie globale sur un horizon de vie. Le surcoût de Yescarta® est supérieur de 20000 \$ pour E7 sur E8, ce qui peut expliquer en partie un ICER par QALY largement supérieur comparé à E8. Les deux études se sont basées sur l'essai clinique ZUMA-1, E8 a pris en compte également l'essai clinique SCHOLAR-1 ce qui peut également expliquer la différence notable d'ICER entre ces deux études.

Les limites des études précisent que l'hypothèse de la survie à long terme doit être vérifiée par des données collectées en vie réelle, que l'étude utilisée n'était pas comparative (car de phase II, donc moins pertinente qu'une phase 3) et que la survie des patients a été sous-estimée dans l'étude E7. Cela peut aussi expliquer les différences d'ICER par QALY dans les deux études.

Yescarta® apparaît comme rentable dans E7 et E8 car peut atteindre un ICER par QALY inférieur à 150000 \$ (seuil fixé dans l'étude). La thérapie présente des gains de survie positifs mais en revanche incertains sur une horizon de vie, c'est pourquoi le paiement à la performance est suggéré à la fin de l'étude E8 car cela pourrait améliorer la rentabilité de Kymriah® même avec des résultats modestes à long terme (167) (168).

Concernant les études E9 et E10 (tableau 10), Kymriah® et Yescarta® sont comparés à la chimiothérapie dans l'indication du LDGCB pour E9 et Yescarta® uniquement comparé à la chimiothérapie dans E10.

L'horizon temporel est le même pour les deux études, c'est-à-dire une SSP à 5 ans après le début du traitement (concernant entre 35 et 42% des patients).

Le surcoût de traitement par rapport à la chimiothérapie diffère de 20000 \$ également pour Yescarta® entre E9 et E10, ce qui peut expliquer l'ICER par QALY particulièrement élevé de ces deux études pour Yescarta®. Kymriah®, dans l'indication du LDGCB est moins rentable que Yescarta® d'après l'étude E9. Cette dernière indique que cette conclusion de valeur économique inférieure est prématurée et doit être vérifiée à l'avenir car elle pourrait être due à la sélection des patients, l'administration différente du traitement ou chacun de leurs mécanismes d'action présents dans les différentes études analysées (ZUMA-1, SCHOLAR-1 et JULIET).

E10 est un rapport de l'*Institute for clinical and economic review*, un organisme de recherche indépendant à but non lucratif qui évalue des produits de santé afin d'aider les autorités de santé et les entreprises à interpréter leur valeur thérapeutique ajustée à leur prix.

Ces deux études arrivent à la conclusion que ces médicaments ne sont pas rentables, mais qu'ils le seraient si le prix diminuait jusqu'à 200000 à 250000\$ ou que la survie à long terme était améliorée. Yescarta® cependant dans les deux études est en dessous du seuil maximal critique de 150000\$ par QALY, ce qui suppose qu'une volonté de payer jusqu'à ce seuil permettrait à Yescarta® d'être rentable.

Elles sont donc favorables à un système de paiement à la performance qui permettrait de rendre plus rentables et abordables ces thérapies dans l'indication du LDGCB (169) (170).

Tableau 10 : Études de coût-efficacité de Kymriah® et Yescarta® versus un comparateur

	CAR-T cells	Comparateur	Horizon temporel	Indicateur de résultat	Surcoût par rapport au comparateur	ICER par QALY	Rentabilité par rapport au comparateur	Paiement à la performance
E7 (167)	Yescarta®	Chimiothérapie	24 mois	-	403000 \$	896600 \$	Oui	Non opposition
			Horizon de vie		351000 \$	82400 \$ à 230000 \$		
E8 (168)	Yescarta®	Chimiothérapie de sauvetage	Horizon de vie	Survie globale	380184 \$	55100 \$	Oui	Favorable
E9 (169)	Yescarta®	Chimiothérapie de sauvetage	5 ans	40% de survie sans progression	482000 \$	129000 \$	Non sauf si réduction de prix de 373000 \$ à 200000 - 250000 \$	Favorable
E10 (170)	Yescarta®	Chimiothérapie	5 ans	42% de survie sans progression	462043 \$	136078 \$	Non	Favorable

4.4 Discussion

D'après l'étude E9, avec leurs prix actuels, Kymriah® et Yescarta® devraient augmenter les dépenses de santé aux USA de 12 et 9 milliards de dollars respectivement au cours des cinq premières années. Si leur prix était réduit à 250000 \$ et 200000 \$ respectivement, les dépenses de santé aux USA augmenteraient plutôt de 8 et 5 milliards. Si des contrats de performance sont mis en place pour ces deux médicaments avec une volonté de payer les prix actuels uniquement pour une réponse complète initiale, les dépenses de santé augmenteraient de 7,5 et 4 milliards de dollars respectivement. C'est considérable mais toujours plus bénéfique par rapport à une réduction de prix, du point de vue des payeurs.

Dans ce cas de figure, les entreprises ont tout intérêt à mettre en avant l'efficacité de leur médicament et faire valoir une politique plus éthique, basée sur la confiance en acceptant des contrats de performance plutôt que de baisser leur prix, quitte à être un peu moins rentables.

L'ICER surprenant de Kymriah® dans la LAL peut expliquer en partie pourquoi son autorisation au RU fut la plus rapide de son histoire en matière de fixation de prix. En effet, d'après les études E1 à E6, cette thérapie innovante est supposée rentable car passe sous le seuil historique de 50 000 £ par QALY. Mais le RU a tout de même mis en place un contrat de performance comme pour Kymriah® et Yescarta® dans l'indication du LDGCB même si leur rentabilité diffère, d'après ces études.

Les différents critères choisis peuvent influencer cette différence. Par exemple, l'horizon temporel dans les études analysant Yescarta® est plus long, cela peut expliquer en partie un ICER plus grand dans l'hypothèse où la survie à long terme est moins performante qu'à court terme. Ces deux thérapies restent également très onéreuses, or, un contrat de paiement à la performance s'effectue autant pour la gestion de l'incertitude des résultats à long terme que pour un souci de maîtrise des dépenses de santé.

Les résultats de ces analyses peuvent expliquer en partie le fait que le NICE ait mis plus de temps à accepter de prendre en charge ces deux médicaments dans l'indication du LDGCB et l'a fait en mettant en place des contrats commerciaux et de performance.

L'indication actuelle du LDGCB est plus répandue que celle de la LAL, et le nombre de patients qui pourraient être traités par Yescarta® est plus élevé que Kymriah® (400 à 800 patients par ans contre 50 par ans en France). Cela pourrait expliquer qu'aux USA le prix de Kymriah® dans le LDGCB est plus faible que celui dans la LAL (d'après Novartis), en dehors du fait que les résultats cliniques ont été meilleurs dans la LAL que dans le LDGCB.

En réalité, en appliquant le contrat de performance dans la LAL aux USA et en prenant en compte les résultats d'un essai clinique indiquant 81% de rémission initiale, cela indique un prix de 385000 \$, proche de celui dans le LDGCB (373000 \$) (169).

La notion de preuve clinique est prépondérante dans la fixation des prix et la prise en charge des thérapies onéreuses, mais les hypothèses les concernant sont autant d'arguments plus ou moins en faveur de l'industriel. La fixation de leur prix est un débat sans fin, basée aussi en grande partie sur le niveau de volonté de payer des organismes payeur.

Globalement, pour une volonté de payer jusqu'à 150000 \$ par QALY, Kymriah® et Yescarta® sont, d'après ces études, rentables. Pourtant, si on analyse le rapport entre le prix et l'ICER à différents seuils on obtient les résultats suivants (figure 9) de l'*Institute for clinical and economic review*.

	Price	Net Price (with Mark-Up)	Price* to Achieve \$50,000 per QALY	Price* to Achieve \$100,000 per QALY	Price* to Achieve \$150,000 per QALY
Tisagenlecleucel (B-ALL)	\$475,000	\$575,000	\$636,894	\$1,162,563	\$1,688,232
Axicabtagene Ciloleucel (B-cell Lymphoma)	\$373,000	\$473,000	\$157,578	\$340,797	\$524,015

Payment assumed for tisagenlecleucel was payment for responders at one month. Payment assumed for axicabtagene ciloleucel was payment at infusion.

*Price needed to achieve the thresholds includes both the acquisition cost and associated mark-up.

Source : Institute for clinical and economic review : CAR-T cells therapy for B-cell cancers : effectiveness and value, 23 mars 2018

Figure 9 : Prix de Kymriah® et Yescarta® pour atteindre différents seuils en dollars par QALY

Cette figure montre que la corrélation entre ces deux médicaments est inversement proportionnelle. Pour atteindre un ICER à 150000 \$ par QALY, Kymriah® devrait coûter plus de trois fois son prix initial dans l'indication de la LAL, alors que Yescarta® devrait coûter deux fois moins cher pour obtenir un ICER à 50000 \$ par QALY. Cela explique aussi peut être le nombre largement supérieur d'étude de coût efficacité à propos de Kymriah® dans la LAL que Yescarta® dans le LDGCB dans la littérature et donc dans le tableau décrivant les études E1 à E10. Il n'est donc pas vraiment compréhensible qu'aux USA, Yescarta® ne bénéficie pas de contrat de paiement à la performance dans le LDGCB contrairement à Kymriah® dans la LAL. En France en revanche, le contrat de performance conclut pour Yescarta® semble en accord avec les résultats de cette analyse (170).

D'après les études coût-efficacité analysées, les critères choisis font varier fortement la rentabilité finale des médicaments. L'horizon temporel, la SG ou la SSP, le prix du médicament, le suivi à long terme des patients, le choix du comparateur, des études cliniques utilisées sont autant de paramètres susceptibles de faire varier la conclusion de rentabilité.

Les limites évoquées de ces études montrent une incertitude concernant les résultats obtenus. Ils devront être confirmés par des données actualisées dans le futur. Il est donc très difficile de conclure sur la rentabilité de Yescarta® et Kymriah® dans le LDGCB c'est pourquoi un contrat de performance serait approprié pour augmenter leur potentiel de rentabilité.

Kymriah® dans la LAL est rentable d'après ces études, mais son prix reste très élevé et même supérieur à celui de Yescarta® alors que ce sont deux CAR-T cells. C'est pourquoi ce prix justifierait la mise en place d'un contrat de performance, qui augmenterait la durabilité de sa rentabilité, même avec des preuves cliniques moins fortes.

L'analyse de ces études permet de conclure que dans l'ensemble, Kymriah® est rentable dans la LAL et moins dans le LDGCB. De même, Yescarta® n'est pas très rentable. Pourtant aux USA, un contrat de performance a été conclu uniquement pour Kymriah® et dans la LAL.

Ces études suggèrent que les organismes payeurs et les industriels devraient développer de nouveaux modèles de paiement qui permettraient de réduire le risque et l'incertitude autour de la valeur à long terme du médicament. Cela fournirait des garanties pour assurer des soins de grande valeur thérapeutique.

Le paiement à la performance est une incitation à la qualité pour les entreprises du médicament et peut être une façon d'améliorer leur réputation en prenant en charge es traitements n'ayant pas eu de résultats favorables.

C'est également une nouvelle façon de favoriser l'accès au marché des innovations en évitant aux organismes payeurs de déboursier des sommes astronomiques pour un patient n'ayant pas répondu positivement au traitement.

4.5 Conclusion

Le paiement à la performance peut paraître à première vue assez simple et juste. En réalité, pour certains, il déplace les termes de la négociation de prix sur le terrain des résultats obtenus grâce au traitement, ce qui est plus compliqué à évaluer.

L'effet d'un médicament est parfois différent dans les conditions de pratique médicale quotidienne de ce qu'ils étaient lors des essais cliniques. Les contrats de performance fondés sur les résultats de santé ont été créés pour se prémunir de ce risque. En effet la sélection de la population incluse dans les essais cliniques est plus restrictive que celle dans les conditions de vie réelle. Aussi, ces contrats sont souvent utilisés avec des médicaments autorisés sur la base d'essais cliniques de phase II avec souvent moins de 100 participants, ce qui ne reflète pas non plus complètement la population qui recevra le traitement. Aussi, l'observance du traitement est toujours meilleure pendant un essai clinique, ce qui ne reflète pas la pratique médicale quotidienne (52).

Pourtant, les accords d'accès au marché entre l'industrie pharmaceutique et les payeurs de soin de santé se sont multipliés ces dernières années. Les études analysant l'utilité de ces accords (contrats commerciaux ou de performance) suggèrent qu'il est ainsi possible de réduire l'incertitude de la valeur clinique des médicaments et rassurer les organismes payeurs qui réaliserait ainsi des économies. Mais leur élaboration reste très difficile, notamment les critères choisis pour définir la performance qui engendreraient le paiement. Plusieurs possibilités existent telles que la réponse au traitement, la SG, la SSP, le taux de biomarqueurs présents spécifiquement, le taux de maladie résiduelle et cela sur un horizon temporel défini ou non, d'un mois, six mois ou plusieurs années avec la prise en compte de l'amélioration de la qualité de vie ou non.

La mise en place de ces critères est difficile et les négociations du contrat d'autant plus compliquées. Aussi, des "faux négatifs" ou "faux positifs" lors des analyses de la réponse au traitement sont un risque à prendre en compte. De même, la dégradation de l'état de santé du patient ou sa mort ne sont pas toujours liés à sa maladie, mais peuvent être dues à des facteurs environnementaux, ce qui nécessite une enquête précise quant au lien de ces événements avec le traitement initial.

Tous ces risques, et d'autres, peuvent être définis dans le contrat pour déterminer qui financera le traitement du patient dans ces cas (171).

Une étude de l'OCDE sur les contrats d'accès au marché explique qu'il est difficile d'évaluer leur impact. Peu de pays ont analysé leur expérience avec ces contrats et leur caractère confidentiel fait obstacle à une évaluation extérieure. Même si conclure ces contrats permet de réduire l'incertitude concernant la performance des médicaments, la mise en place de ces contrats nécessite toute une organisation avec une collecte de données du patient, ce qui complique sa prise en charge en la rendant toujours plus onéreuse.

Un partage international entre les différents organismes payeurs pourrait aider à la prise de décision et à l'analyse de la rentabilité de ces contrats, mais cela n'est pas encore le cas. Il faudrait déjà pouvoir avoir recours aux données des résultats d'études cliniques réalisées dans le cadre de contrats de performance, qui sont souvent confidentiels. Cela pose un problème éthique car les informations sur la performance d'un médicament devraient être divulguées (tout en respectant la protection des données personnelles) pour assurer la pertinence des soins de santé et favoriser son efficacité (149).

L'UE pourrait s'intéresser à cette problématique afin de permettre de partager ces informations confidentielles entre les pays européens et ainsi avoir un meilleur contrôle sur les prix des médicaments en se basant sur ces contrats de performance plutôt que sur les prix publics officiels.

En théorie, sur la base de ce travail, le paiement à la performance est rentable sous conditions. La contribution de ce contrat repose sur les critères choisis dans son élaboration et l'efficacité du médicament sur le terrain, en vie réelle, à long terme. Ce sont autant de choix incertains, d'hypothèses à vérifier qui font de ces contrats une sorte de "pari" négocié dans lequel chacun des protagonistes prend des risques, mais où l'industriel, qui connaît mieux son produit peut être amené à être avantagé. Cela explique les réticences de certains payeurs tels que la France dans son utilisation, notamment dans l'exemple de Kymriah® et Yescarta® qui présentent un mécanisme d'action innovant, mais avec peu de recul.

L'impact budgétaire de ces médicaments est tellement fort qu'un contrat commercial basé sur des remises, des limites de ventes, (par exemple décrit dans les Accords-cadres) est peut-être plus sûr en termes de prévisions de coût plutôt qu'un contrat de performance où les résultats ont le risque d'être aléatoires. Au vu des déficits croissants de nombreux organismes payeurs dans différents pays, le risque à prendre n'est pas à prendre à la légère. Il peut tout de même être bénéfique pour les payeurs si le médicament n'obtient pas l'effet escompté en vie réelle, le paiement à la performance permet ainsi de réduire le risque de payer "pour rien".

Les contrats de performance permettent également d'accélérer l'accès au marché des médicaments innovants puisque la négociation du prix d'un médicament reste très longue pour de nombreux pays du monde.

Il existe une multitude de possibilités concernant les contrats de performance, ce qui individuellement les rend très différents et donc leur étude globale complexe. Ils restent cependant une option de choix face à l'arrivée des thérapies toujours plus onéreuses, impactant grandement le budget alloué à la santé. Le prix de ces MTI dépendent du seuil maximal de "volonté de payer" pour une thérapie innovante. Leur légitimité à long terme doit cependant être confirmée dans l'avenir.

Conclusion

La performance du système de santé français peut s'améliorer au travers des différentes réformes de santé mais également par l'utilisation du paiement à la performance. Ce dernier s'applique de façon large en France, par exemple avec la ROSP des médecins, celle des pharmaciens ou les contrats de paiement à la performance pour des médicaments innovants.

On constate également que, dans les différents pays étudiés, il existe une large variété de mécanismes d'accès au marché de l'innovation, qui contribuent à la performance de leurs systèmes de santé. Tous se rejoignent dans des objectifs éthiques et économiques d'accès au marché des thérapies innovantes.

Cependant, les prix exponentiels des médicaments innovants mettent ces pays dans une situation délicate. En effet les systèmes publics de prise en charge de ces thérapies ont des ressources limitées alors que les innovations onéreuses affluent sur le marché pharmaceutique mondial. Accélérer la venue de ces innovations accélère également leur financement. La négociation des prix de ces médicaments est très difficile et le débat d'autant plus complexe. De ce fait, des contrats commerciaux, sous forme de remises et de rabais, sont mis en place. Ainsi, les prix restent toujours négociés et négociables mais ceux publiés ne sont jamais réellement pratiqués.

Le critère d'efficience dans la détermination du prix des médicaments innovants est indispensable pour éclairer la décision des autorités de santé. Ce critère est appliqué dans d'autres domaines de la santé, tels que la prise en charge des patients à l'hôpital et la pratique médicale des professionnels de santé.

Les MTI sont amenés à prendre une place de plus en plus importante dans les systèmes de soin et le cas des CAR-T cells Kymriah® et Yescarta® en est un parmi d'autres. Leur prix élevé est un débat sans fin, très controversé et pourtant nécessaire pour encourager les entreprises pharmaceutiques à continuer leurs recherches.

Une revue de la littérature a permis de constater qu'un paiement à la performance peut augmenter la rentabilité de Kymriah® et Yescarta® du point de vue de l'organisme payeur, sous certaines conditions. Pourtant, l'utilisation de ce type de contrat est assez hétérogène entre les différents pays étudiés, ce qui prouve la méconnaissance globale de leur utilité.

Aujourd'hui, Kymriah® et Yescarta® permettent de potentiellement guérir à long terme des patients en une seule injection de médicament. Cela permet de passer d'un statut de maladie chronique à une maladie absente. Le laboratoire ne dispose donc pas de revenu assuré à long terme comparé à un médicament prescrit régulièrement pour une maladie chronique. Le retour sur investissement s'effectue en une seule fois pour les CAR-T cells, ce qui peut expliquer en partie son prix très onéreux, en dehors de l'investissement colossal du laboratoire dans sa recherche et son développement.

Kymriah® et Yescarta® sont autorisés en troisième ligne de traitement mais des essais sont en cours pour savoir s'ils présentent un intérêt en deuxième voire première ligne de traitement, ce qui deviendrait une contrainte financière encore plus importante.

L'efficacité d'un médicament dans les essais cliniques peut être différente en pratique réelle car les critères d'inclusion des patients sont moins rigoureux. Cela amène les organismes payeurs à remettre en question leur efficacité dans la réalité de la pratique médicale, et donc leur prix. Afin de pallier ce risque et de satisfaire chaque partie prenante dans la fixation d'un prix, des contrats de paiement à la performance ont émergé depuis plusieurs années. Ces contrats partagent les risques fondés sur la performance du médicament. L'enjeu actuel n'est plus de définir le juste prix mais la juste architecture des prix pour satisfaire les acteurs impliqués dans l'accès au marché des médicaments.

Les CAR-T cells, de façon hétérogène dans les différents pays étudiés, ont plus ou moins bénéficié de ces contrats de paiement à la performance. Ces contrats sont très difficiles à mettre en place, ne serait-ce que pour le choix des critères de performance permettant de déclencher le paiement du médicament par l'organisme payeur. Ils ont néanmoins montré leur utilité dans cette étude, même si des données futures pourraient remettre en question cette utilisation.

Il serait judicieux d'étudier à long terme les résultats des contrats de performance afin de mieux apprécier leur valeur ajoutée comparée à la prise en charge classique de ces thérapies par des accords commerciaux. Pour cela, il serait nécessaire d'enlever la confidentialité de ces contrats, au moins entre les différentes autorités de santé mondiales pour permettre une analyse réelle, profonde et efficiente des contrats de paiement à la performance. Cela permettrait *in fine* à ce mode de financement de l'innovation de faire partie intégrante ou non des systèmes de prise en charge des médicaments dans le monde.

Références bibliographiques

1. Girault A, Minvielle É. Performance et qualité des établissements de santé [Internet]. Performance et innovation dans les établissements de santé. Dunod; 2015 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/performance-et-innovation-dans-les-etablissements--9782100710973-page-91.htm?contenu=resume>
2. Insee. Définition de l'innovation | Insee [Internet]. 2020 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1182>
3. Ministère des Solidarité et de la Santé. Les 3 champs de l'innovation en santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/innovation-en-sante/article/les-3-champs-de-l-innovation-en-sante>
4. Safon M-O. Les réformes hospitalières en France [Internet]. Centre de documentation de l'Irdes; 2019 [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-des-reformes-hospitalieres-en-france.pdf>
5. BNDS. définition de la Tarification à l'activité - T2A [Internet]. 2020 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.bnds.fr/dictionnaire/t2a.html>
6. Or Z, Renaud T. Principes et enjeux de la tarification à l'activité à l'hôpital (T2A). Inst Rech Doc En Économie Santé. 2009;(23):29.
7. Andréoletti C, Equipe de la MT2A. La tarification des établissements de santé, rappel des enjeux, des modalités, des schémas cibles et transitoires [Internet]. 2020 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rappel_des_enjeux_des_modalites_des_schemas_cibles_et_transitoires.pdf
8. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Tarifs MCO et HAD | Publication ATIH [Internet]. 2020 [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/tarifs-mco-et-had>
9. Direction Générale de l'Offre de Soins. Financement des établissements de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante>
10. CAPI, Contrat d'amélioration des pratiques individuelles - Définition - BNDS [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.bnds.fr/dictionnaire/capi.html>
11. L'Assurance Maladie. Le CAPI : une dynamique au bénéfice des patients [Internet]. 2010 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/dp_CAPI.pdf
12. Ministère des Solidarités et de la Santé. La loi HPST à l'hôpital : les clés pour comprendre [Internet]. 2010 [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf

13. Couty É, Kouchner C, Laude A, Tabuteau D. La loi HPST : REGARDS SUR LA RÉFORME DU SYSTÈME DE SANTÉ [Internet]. [cité 20 déc 2020] p. 21. Disponible sur: <https://www.press.es.ehesp.fr/wp-content/uploads/2016/03/9782810900220.pdf>
14. Agence Régionale de Santé. Qu'est-ce qu'une agence régionale de santé [Internet]. 2019 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/quest-ce-quune-agence-regionale-de-sante>
15. Agence Régionale de Santé. Les contrats pluriannuels d'objectifs et de moyens [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ars.sante.fr/les-contrats-pluriannuels-dobjectifs-et-de-moyens-1>
16. Agence Nationale d'Appui à la performance. ANAP -Qui sommes-nous ? [Internet]. 2020 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.anap.fr/l-anap/qui-sommes-nous/>
17. L'Assurance Maladie. La rémunération sur objectif de santé publique en 2018 [Internet]. 2018 [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CNAM_-_Dossier_de_presse_Rosp_2017_-_25_Avril_2018.pdf
18. WOZNIAK L. Rosp : 4915 euros en moyenne par généraliste [Internet]. Les Généralistes-CSMF. 2019 [cité 4 févr 2020]. Disponible sur: <https://lesgeneralistes-csmf.fr/2019/04/29/rosp-4915-euros-en-moyenne-par-generaliste/>
19. L'incitation financière pour l'amélioration de la qualité (IFAQ) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_493937/fr/l-incitation-financiere-pour-l-amelioration-de-la-qualite-ifaq
20. Ministère des Solidarités et de la Santé. Ma santé 2022, un engagement collectif - dossier de presse [Internet]. 2018 [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ma_sante_2022_pages_vdef_.pdf
21. Dujardin-Lascaux V. [Actualités Législatives] Ma Santé 2022 – Parution de la loi Santé – Loi n° 2019-774 du 24 juillet 2019 relative à l'organisation et à la transformation du système de santé – Centre National de Ressources et d'Appui aux CLSM [Internet]. 2019 [cité 10 avr 2020]. Disponible sur: <http://clsm-ccoms.org/2019/07/26/actualites-legislatives-ma-sante-2022-parution-de-la-loi-sante-loi-n-2019-774-du-24-juillet-2019-relative-a-lorganisation-et-a-la-transformation-du-systeme-de-sante/>
22. Cleiss. Le système de santé en France [Internet]. Le Cleiss. 2020 [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/systeme-de-sante-en-france.html>
23. CEPS-Anne.T. CEPS (Comité économique des produits de santé) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
24. European Medicines Agency. Le système européen de réglementation des médicaments [Internet]. European Medicines Agency; 2016 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_fr.pdf
25. Accès au marché [Internet]. Leem - Les entreprises du médicament. 2019 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>

26. Marette S, Service communication et information de la HAS. Rapport d'activité 2017 [Internet]. Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP); 2018 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/rapport_activite_ceesp_2017.pdf
27. Ministère des Solidarités et de la Santé. Agrément aux collectivités [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/agrement-aux-collectivites>
28. Ministère des Solidarités et de la Santé. Médicaments rétrocedés - rétrocession [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>
29. Ministère des Solidarités et de la Santé. La liste en sus [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/>
30. Advanced therapy medicinal products: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
31. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
32. ATU - Réglementation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-Reglementation/\(offset\)/8](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-Reglementation/(offset)/8)
33. Procédures d'évaluation anticipée « fast-tracking » [Internet]. Commission de la Transparence; 2020 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf
34. Code de la sécurité sociale - Article L162-17-6 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006741371>
35. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé; 2015 [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf
36. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les Recommandations Temporaires d'Utilisation : Principes généraux [Internet]. 2020 [cité 6 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

37. Agence européenne des médicaments (EMA) [Internet]. Union Européenne. 2016 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr
38. A propos de l'Agence [Internet]. European Medicines Agency; 2019 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf
39. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
40. Leem. La réglementation du médicament [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>
41. Lechat P. Procédure d'AMM, Autorisation de mise sur le marché [Internet]. 2011 [cité 12 févr 2020]; Afssaps. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/amm-assises-Lechat.pdf>
42. Réquillart H. En quête d'un nouveau modèle. Pharmaceutiques. nov 2019;271:22-3.
43. Ministère des Solidarités et de la Santé. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevs/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>
44. INAHTA [Internet]. [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: www.inahta.org
45. Multi-HTA [Internet]. EUnetHTA. [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: <https://eunetha.eu/services/early-dialogues/multi-hta/>
46. Olaizola M. La rémunération du pharmacien d'officine : historique, comparatif, à l'horizon 2020 [Internet]. de Bordeaux; 2017 [cité 10 févr 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01566440/document>
47. Leem. Economie - Chiffre d'affaires [Internet]. Leem - Les entreprises du médicament. 2019 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/chiffre-daffaires>
48. Besset P. ROSP génériques : baisse de 45 % officialisée [Internet]. FSPF - la fédération des pharmaciens d'officine. 2020 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.fspf.fr/fspf-services/brevs/rosp-generiques-baisse-45-officialisee>
49. L'Assurance Maladie. Focus sur les montants de la Rosp 2018 [Internet]. 2019 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/focus-sur-les-montants-de-la-rosp-2018>
50. Sécurité Sociale. Les comptes de la sécurité sociale, résultats 2018, prévisions 2019 et 2020 [Internet]. 2019 sept [cité 11 avr 2020] p. 171. Report No.: volume 1. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2019/CCSS_RAPPORT-SEPT2019-tome%201.pdf
51. Nouguez É, Benoît C. Gouverner (par) les prix. La fixation des prix des médicaments remboursés en France. Rev Francaise Sociol. 2017;Vol. 58(3):399-424.

52. Launois R, Ghabri S, Fiestas Navarrete L, Le Moine J-G, Ethgen O. Paiement à la performance et fixation conditionnelle du prix du médicament [Internet]. La documentation française; 2014 [cité 20 janv 2020]. 156 à 178. (Revue française des affaires sociales). Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2014-4-page-156.htm>
53. de Pourville G, Mongrédien L. L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats [Internet]. Collège des Economistes de la santé; [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ces-asso.org/sites/default/files/Contrats_de_partage_des_risques.pdf
54. APMnews. APMnews - Celgene a conclu un accord « efficace ou remboursé » avec le CEPS pour Imnovid* [Internet]. APM News. 2015 [cité 25 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/0/257840/celgene-a-conclu-un-accord-efficace-ou-rembourse-avec-le-ceps-pour-imnovid>
55. Laboratoire Roche. Le projet PRM (Modèles de Remboursement Personnalisé) : une réponse pour faciliter l'accès aux innovations thérapeutiques pour les patients [Internet]. Roche #nejamaisrenoncer. 2018 [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://nejamaisrenoncer.roche.fr/engagements/le-projet-prm-modeles-de-remboursement-personnalise-une-reponse-pour-faciliter-lacces-aux-innovations-therapeutiques-pour-les-patients/>
56. Appel à contribution pluridisciplinaire sur : « fixer le prix des médicaments : enjeux, outils, défis et prospectives » [Internet]. Revue française des affaires sociales; 2018 [cité 24 janv 2020]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rfas_2018-3_aac_fixer_le_prix_des_medicaments.pdf
57. ICH Official web site : ICH [Internet]. 2020 [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ich.org/page/history>
58. Le Cleiss. Le système de santé britannique [Internet]. Le Cleiss. 2020 [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: https://www.cleiss.fr/docs/systemes-de-sante/royaume_uni.html
59. Negellen S, et Al. Annexe 9 : monographie Royaume-Uni, analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse en cancérologie dans différents pays ainsi que les procédés permettant d'accélérer sa mise a disposition [Internet]. Institut National du Cancer; 2018 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Innovation-medicamenteuse-en-cancerologie-Etude-internationale-sur-la-definition-et-l-acces-a-l-innovation>
60. MHRA. About us - The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency regulates medicines, medical devices and blood components for transfusion in the UK. [Internet]. GOV.UK. 2020 [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency/about>
61. La revue française des affaires sociales. La régulation du médicament au Royaume-Uni | Cairn.info [Internet]. Cairn.info. 2007 [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2007-3-page-257.html>
62. MHRA. The Review Panel (MHRA) [Internet]. GOV.UK. 2020 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/groups/the-review-panel-mhra>

63. Millet L. Le prix des médicaments : des spécificités nationales dans un marché global [Internet]. Institut Montaigne. 2019 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/blog/le-prix-des-medicaments-des-specificites-nationales-dans-un-marche-global>
64. National Institute for Health and care excellence. Budget impact test | NICE technology appraisal guidance | NICE guidance | Our programmes | What we do | About [Internet]. NICE. NICE; 2020 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/budget-impact-test>
65. Barham L. Three NICE thresholds for cost-effectiveness: does that make sense? - [Internet]. 2016 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://pharmaphorum.com/views-and-analysis/three-nice-thresholds-for-cost-effectiveness-does-that-make-sense/>
66. Publication du Bilan économique du Leem (édition 2018) [Internet]. 2019 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/publication-du-bilan-economique-du-leem-edition-2018>
67. Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) 2014: payment percentage for 2018 [Internet]. Department of Health; 2017 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/668673/PPRS_Payment_percentage_2018.pdf
68. NHS patients to get faster access to pioneering treatments [Internet]. GOV.UK. 2019 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/nhs-patients-to-get-faster-access-to-pioneering-treatments>
69. National Institute for Health and care excellence. 4 Patient access schemes, commercial access agreements and flexible pricing | Guide to the processes of technology appraisal | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2018 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg19/chapter/patient-access-schemes-commercial-access-agreements-and-flexible-pricing>
70. YHEC - York Health Economics Consortium - Managed Access Agreement [Internet]. YHEC. 2016 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://yhec.co.uk/glossary/managed-access-agreement/>
71. Richardson T. Market Access focus: The changing landscape of patient access to new medicines [Internet]. Pharmafield. 2018 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: https://pharmafield.co.uk/in_depth/market-access-focus-the-changing-landscape-of-patient-access-to-new-medicines/
72. NICE. Managed Access Agreement : Olaparib tablets for maintenance treatment of BRCA-mutated platinum sensitive relapsed ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer, after response to platinum-based chemotherapy [TA620] [Internet]. Cancer Drug Fund; 2020 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta620/resources/managed-access-agreement-pdf-7025932189>
73. Patient access schemes [Internet]. Specialised Medicine. [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.specialisedmedicine.co.uk/patient-access-schemes/>
74. NICE. Final appraisal determination : Olaparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive, BRCAmutation-positiveovarian, fallopian tube and peritoneal cancer

- afterresponseto second-lineor subsequentplatinum-based chemotherapy [Internet]. 2015 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA381/documents/final-appraisal-determination-document>
75. April international. L'organisation du système de santé en Allemagne [Internet]. APRIL International. 2020 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://fr.april-international.com/fr/sante-des-expatries/l-organisation-du-systeme-de-sante-en-allemand>
76. Negellen S, et Al. Annexe 1 : Monographie Allemagne - Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse en oncologie dans différents pays ainsi que les procédés permettant d'accélérer sa mise à disposition [Internet]. Institut National du Cancer; 2018 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Innovation-medicamenteuse-en-cancerologie-Etude-internationale-sur-la-definition-et-l-acces-a-l-innovation>
77. Gonzalez L, Héam J-C, Mikou M, Ferretti C, Cuvilliez J, Jabri K. Les dépenses de santé en 2018 - Résultats des comptes de la santé [Internet]. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques; 2019 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cns2019.pdf>
78. Leridon B. Réforme du système de santé : un « miracle » financier allemand ? [Internet]. Institut Montaigne. 2016 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/blog/2016/09/13/R%C3%A9forme-du-syst%C3%A8me-de-sant%C3%A9-%3A-un-%C2%AB-miracle-%C2%BB-financier-allemand>
79. Federal Institute for Drugs and Medical Devices. BfArM - About us [Internet]. 2020 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.bfarm.de/EN/BfArM/_node.html
80. Gemeinsamer Bundesausschuss. About the Federal Joint Committee [Internet]. 2020 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.g-ba.de/english/>
81. Daudigny Y, Deroche C, Guillotin V. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. Sénat. 2018 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html#toc157
82. France-science. Le système de santé aux Etats-Unis [Internet]. 2020 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://france-science.com/Le-systeme-de-sante-aux-Etats-Unis.html>
83. Negellen S, et Al. Annexe 6 : Monographie Etats-Unis - Analyse comparative portant sur la définition et l'identification de l'innovation médicamenteuse en oncologie dans différents pays ainsi que les procédés permettant d'accélérer sa mise à disposition [Internet]. Institut National du Cancer; 2018 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: ecancer.fr
84. OCDE. Dépenses de santé et financement [Internet]. Organisation de coopération et de développement économiques. 2020 [cité 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=SHA&Lang=fr>
85. Orpha.net. Les médicaments Orphelins aux Etats Unis d'Amérique [Internet]. Orpha.net. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/consor/cgi->

bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATIO
N_ABOUTORPHANDRUGS_USA#labelling

86. Rabbie D. Tacking Advanced Therapy Medicinal Product (ATMPs) to Market [Internet]. 2018 juill [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://ct.catapult.org.uk/sites/default/files/publication/DanRabbie_Taking%20Advanced%20Therapy%20Medicinal%20Products%20%28ATMPs%29%20to%20Market_29Jun18.pdf
87. Bloomfield C. CIGNA and Merck Sign Performance-Based Contract [Internet]. 2009 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20090423005503/en/CIGNA-Merck-Sign-Performance-Based-Contract>
88. Reuters. Actonel makers paying insurer to fix fractures. Reuters [Internet]. 14 avr 2009 [cité 20 mars 2020]; Disponible sur: <https://in.reuters.com/article/actonel-idINN1445718320090414>
89. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. déc 2019 [cité 1 avr 2020]; Disponible sur: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/performance-based-managed-entry-agreements-for-new-medicines-in-oecd-countries-and-eu-member-states_6e5e4c0f-en;jsessionid=zTvxcxUr3TysM3pQcWGLhIPp.ip-10-240-5-68
90. Cleiss. Le régime Japonais de sécurité sociale [Internet]. Cleiss. 2019 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: https://www.cleiss.fr/docs/regimes/regime_japon_salaries.html#financement
91. Pharmaceutical and Medical Devices Agency. Services of PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. PMDA. 2020 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/outline/0006.html>
92. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Drug Reviews [Internet]. PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2020 [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/0001.html>
93. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency annual report FY 2018 (April 2018 to MArch 2019) [Internet]. Japan: PMDA; 2019 [cité 23 mars 2020] p. 33. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000232603.pdf>
94. Japan Health Policy NOW. Health Policy Players [Internet]. 2020 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <http://japanhpn.org/en/players/>
95. Mamiya H. Update of Drug Pricing System in Japan [Internet]. 2018 juill 3 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000335166.pdf>
96. Combes F, Fauchet P. La santé au Japon [Internet]. Comité Japon des Conseillers du Commerce Extérieur de la France; 2018 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000335166.pdf>
97. Yamate M. Update of Drug Pricing System in Japan [Internet]. 2018 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000221888.pdf>

98. Wei N, Flecke J, Li H. NHI Price Revision 2020 : Drug Pricing System in Japan [Internet]. Simon-Kucher. 2020 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.simon-kucher.com/fr/blog/potential-rule-changes-2020-nhi-price-revision>
99. Fukuda T. Drug Pricing in Japan [Internet]. National Institute of Public Health; 2018 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: https://www.ispor.org/docs/default-source/conference-ap-2018/ispor_ap-ip1-20180909-fukuda.pdf?sfvrsn=84310438_0
100. Takayama A, Narukawa M. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement in Japan: For Faster, More Complete Access to New Drugs. *Ther Innov Regul Sci*. mai 2016;50(3):361-7.
101. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Advanced Efforts; To Further Accelerate and Improve PMDA's Reviews [Internet]. PMDA - Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2020 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/advanced-efforts/0005.html>
102. MHLW, PMDA. Regulatory updates in Japan [Internet]. 6th Joint Conference of Japan and Taiwan on Medical Products Regulation; 2018 oct 11 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000226208.pdf>
103. Pharmaceutical and Medical Devices Agency. Profile of services [Internet]. PMDA; 2019 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000221139.pdf>
104. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Strategy of SAKIGAKE by MHLW | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency [Internet]. 2020 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/advanced-efforts/0001.html>
105. Ministry of Health, Labour and Welfare. Overview of Orphan Drug/Medical Device Designation System [Internet]. MHLW. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/orphan_drug.html
106. Inoue S. Regulatory Updates from MHLW/PMDA [Internet]. 5th Joint Conference of Taiwan and Japan on Medical Products Regulation; 2017 déc 1 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.pmda.go.jp/files/000221880.pdf>
107. Direction Générale du Trésor. Faits marquants de l'économie japonaise en 2019 [Internet]. Direction générale du Trésor. 2020 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.tresor.economie.gouv.fr/Articles/2020/01/29/une-annee-2019-en-demi-teinte-pour-l-economie-japonaise>
108. Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE). Les dépenses de santé devraient dépasser la croissance du PIB à l'horizon 2030 - OCDE [Internet]. OCDE. 2019 [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/fr/presse/les-depenses-de-sante-devraient-depasser-la-croissance-du-pib-a-l-horizon-2030.htm>
109. Inserm. Thérapie cellulaire - Greffer des cellules souches pour soigner durablement [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-cellulaire>
110. Inserm. Thérapie génique - Une recherche de longue haleine qui porte ses fruits [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2018 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/therapie-genique>

111. Inserm. Sans Mario, c'est quoi les CAR-T ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2020 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/c-est-quoi/sans-mario-c-est-quoi-car>
112. Laboratoire Novartis. Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit - Kymriah [Internet]. 2020 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kymriah-epar-product-information_fr.pdf
113. Laboratoire Gilead. Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit - Yescarta [Internet]. 2020 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fr.pdf
114. Galetto R. CAR-T cells : aspects médicaux socio-économiques et éthiques. Académie Nationale de Médecine; 2018 p. 1421-30. Report No.: 7.
115. Hartmann J, et Al. Clinical development of CAR T cells — challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med.* sept 2017;9(9):1183-97.
116. Zhang C, et Al. Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537294/>
117. Favier R. Traitement des cancers par les cellules CAR-T : une révolution médicale face aux défis de l'accès au marché. Université de Limoges; 2017.
118. Xu J, et Al. Toward precision manufacturing of immunogene T-cell therapies. *Cytotherapy.* 1 mai 2018;20(5):623-38.
119. Wang J, et Al. Current development of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Stem Cell Investig* [Internet]. 3 déc 2018 [cité 14 avr 2020];5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327156/>
120. Legifrance. Arrêté du 28 mars 2019 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocyte T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues indiqués dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B et/ou du lymphome à grande cellule B, à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L.1151-1 du code de la santé publique [Internet]. *Journal Officiel*; 2019 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000038353958
121. cancer.ca. Qu'est-ce que la leucémie aiguë lymphoblastique? - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. 2020 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/acute-lymphocytic-leukemia/?region=qc>
122. Le Guyader-Peyrou S, et Al. Estimation nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019 juill p. 23-44. Report No.: volume 2-Hémopathies malignes.
123. Hoelzer D, et Al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. 2016 [cité 30 avr

- 2020]. Disponible sur: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31639-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31639-4/pdf)
124. Commission de la Transparence. Commission de la Transparence - Avis du 8 janvier 2020 -blinatumomab Blincyto 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion [Internet]. 2020 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17807_BLINCYTO_PIC_EI_pediatrie_AvisDef_CT17807.pdf
125. Laboratoire Tillomed. Résumé des caractéristiques du produit - CLOFARABINE TILLOMED 1 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publiques des médicaments. 2020 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68439477&typedoc=R>
126. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Nouveaux Recueils - Traitements de type CAR-T cells [Internet]. 2019 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_atih-371-6-2019_car-t-cells.pdf
127. Laboratoire Amgen. VIDAL - BLINCYTO 38,5 µg pdre p sol diluer et sol p sol p perf - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. VIDAL. 2020 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/blincyto-164454-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm
128. Laboratoire Amgen. Annexe I : résumé des caractéristiques du produit - Blincyto [Internet]. 2020 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_fr.pdf
129. Commission de la Transparence. Commission de la Transparence -Avis du 12 décembre 2018 - Tisagenlecleucel [Internet]. 2018 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf
130. Food and Drug Administration. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. FDA. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/>
131. Drugs.com. Kymriah (tisagenlecleucel) FDA Approval History [Internet]. Drugs.com. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/kymriah.html>
132. Société de leucémie et lymphome du Canada. Sous-types de LNH [Internet]. Société de leucémie et lymphome du canada. 2016 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.slcanada.org/lymphome/lymphome-non-hodgkinien/diagnostic/sous-type-de-lnh>
133. Ridley D. Priority Review Vouchers [Internet]. Priorityreviewvoucher.org. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: <https://priorityreviewvoucher.org/>
134. Laboratoire Gilead. Package insert - Yescarta [Internet]. FDA. FDA; 2019 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/about-fda/page-not-found>
135. APMnews - Kymriah*, première thérapie CAR-T homologuée en Europe [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur:

<https://www.apmnews.com/freestory/10/324318/kymriah%2C-premiere-therapie-car-t-homologuee-en-europe>

136. European Medicines Agency. First two CAR-T cell medicines recommended for approval in the European Union [Internet]. EMA; 2018 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/first-two-car-t-cell-medicines-recommended-approval-european-union_en.pdf
137. Commission Européenne. Note journalière - Décision adoptées par la commission par la procédure de délégation [Internet]. CE; 2018 [cité 16 avr 2020]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/2/2018/FR/SEC-2018-366-28-FR-MAIN-PART-1.PDF>
138. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des ATU arrêtées [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/\(offset\)/6](https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/(offset)/6)
139. Commission de la Transparence. Commission de la Transparence - Avis du 5 décembre 2018 axicabtagene ciloleucel [Internet]. 2018 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf
140. Commission d'évaluation économique et de santé publique. Avis d'efficience rendus par la CEESP [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3149875/fr/avis-d-efficience
141. Journal Officiel. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale [Internet]. Code de la Sécurité Sociale, 0299 du 26 décembre 2019. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000039668553&categorieLien=id>
142. Journal Officiel. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale | Legifrance JOFR n°0161 du 13 juillet 2019, texte n°120 [Internet]. 2019 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000038758420&categorieLien=id>
143. Coulomb D. 327 000 euros pour Yescarta, le CAR-T cell de Gilead | Le Quotidien du médecin [Internet]. Le quotidien du médecin. 2019 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/cancerologie/327-000-euros-pour-yescarta-le-car-t-cell-de-gilead>
144. Jørgensen J, et Al. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries. J Mark Access Health Policy [Internet]. 15 janv 2020 [cité 24 avr 2020];8(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/>
145. National Institute for Health and care excellence. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies [Internet]. NICE; 2018 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta567/documents/appraisal-consultation-document>

146. PMLiVE. CAR-Ts go head-to-head after NICE clears Kymriah in DLBCL [Internet]. PMGroup Worldwide Limited; 2019 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://www.pmlive.com/pharma_news/car-ts_go_head-to-head_after_nice_clears_kymriah_in_dlbcl_1277038?SQ_DESIGN_NAME=2
147. National Institute for Health and care excellence. NICE recommends another revolutionary CAR T-cell therapy for adults with lymphoma | News and features | News [Internet]. NICE. NICE; 2019 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-another-revolutionary-car-t-cell-therapy-for-adults-with-lymphoma>
148. Pagliarulo N. Gilead reaches deal for Yescarta coverage in England [Internet]. BioPharma Dive. 2018 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.biopharmadive.com/news/gilead-yescarta-coverage-nhs-england-cancer-drugs-fund/538999/>
149. Wenzl M, Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OCDE countries [Internet]. Organisation for Economic Co-operation and development; 2019 [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/health/health-systems/HWP-115-MEAs.pdf>
150. Privolnev Y, Webster R. CAR T-Cell Therapies In The EU5: What Can We Expect From Payers? [Internet]. 2019 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.cellandgene.com/doc/car-t-cell-therapies-in-the-eu-what-can-we-expect-from-payers-0001>
151. Ohlenbusch S. Novartis seeking more « innovative payment models » for CAR-T Kymriah in Germany [Internet]. APM Health Europe. 2019 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.apmhealthurope.com/freestory/0/63585/novartis-seeking-more%2013innovative-payment-models%2013for-car-t-kymriah-in-germany>
152. Nagai S. Flexible and Expedited Regulatory Review Processes for Innovative Medicines and Regenerative Medical Products in the US, the EU, and Japan. Int J Mol Sci [Internet]. aout 2019 [cité 24 avr 2020];20(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696404/>
153. Kyodo. Health insurance in Japan to cover new cancer therapy that costs ¥33 million | The Japan Times [Internet]. Japan Times. 2019 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.japantimes.co.jp/news/2019/05/15/national/science-health/japans-health-insurance-cover-new-cancer-therapy-costs-%c2%a533-million/#.XuXqY8A6-UI>
154. Inacio P. Axicabtagene Ciloleucel Gets Japan's Orphan Drug Designation to... [Internet]. Lymphoma News Today. 2018 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://lymphomanewstoday.com/2018/10/12/axicabtagene-ciloleucel-gets-japans-orphan-drug-designation-to-treat-some-non-hodgkins-lymphomas/>
155. Daiichi-Sankyo. Daiichi Sankyo Submits Application for CAR T Therapy Axicabtagene Ciloleucel for Treatment of Patients with Certain Relapsed/Refractory B-cell Lymphomas in Japan - Media & Investors - Daiichi Sankyo [Internet]. Daiichi-Sankyo. 2020 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007108.html

156. Umekawa T. Novartis gets approval to sell Kymriah in Japan for \$306,000. Reuters [Internet]. 15 mai 2019 [cité 27 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.reuters.com/article/us-novartis-kymriah-japan-idUSKCN1SL057>
157. Gilead. Gilead Sciences Announces Fourth Quarter and Full Year 2019 Financial Results [Internet]. 2020 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/2/gilead-sciences-announces-fourth-quarter-and-full-year-2019-financial-results>
158. Haute Autorité de Santé. KYMRIAHA (tisagenlecleucel), anti-CD19 CAR T [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891692/en/kymriah-tisagenlecleucel-anti-cd19-car-t
159. Maude SL, et Al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. février 2018;378(5):439-48.
160. Haute Autorité de Santé. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: https://has-sante.fr/jcms/c_2888882/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19
161. Sarkar RR, et Al. Cost-Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Pediatric Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 14 déc 2018 [cité 4 mai 2020]; Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551196/?from_term=acute+leukemia+price&from_pos=4
162. Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 30 nov 2018;2018(1):25-34.
163. Whittington MD, et Al. Long-term Survival and Value of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Leukemia. *JAMA Pediatr*. 01 2018;172(12):1161-8.
164. Lin JK, et Al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 13 sept 2018;36(32):3192-202.
165. Thielen FW, et Al. Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol* [Internet]. 14 avr 2020 [cité 6 mai 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ejh.13427>
166. Walton M, et Al. Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in People Aged up to 25 Years: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. oct 2019;37(10):1209-17.
167. Whittington MD, et Al. Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma. *JAMA Netw Open*. 1 févr 2019;2(2):e190035-e190035.
168. Roth JA, et Al. Cost-effectiveness of axicabtagene ciloleucel for adult patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma in the United States. *J Med Econ*. déc 2018;21(12):1238-45.

169. Lin JK, et Al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 3 juin 2019;37(24):2105-19.
170. Whittington MD, et Al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell therapy for B-Cell Cancers: Effectiveness and Value [Internet]. Institute for Clinical and Economic Review; 2018 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/07/ICER_CAR_T_Final_Evidence_Report_032318.pdf
171. Jarosławski S, Toumi M. Market access agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts. *BMC Health Serv Res*. 8 oct 2011;11:259.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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.

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

PAIEMENT A LA PERFORMANCE : FINANCEMENT ET ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS INNOVANTS EN FRANCE ET DANS LE MONDE, ÉTUDE DE CAS DES CAR-T CELLS

La notion de performance garde une place prépondérante dans le monde de la santé. De nombreux mécanismes sont en place dans différents pays du monde pour accueillir au mieux et le plus rapidement possible les innovations médicales. À l'heure où les médicaments innovants arrivent de plus en plus vite sur le marché pharmaceutique, leurs prix croissants deviennent un véritable fardeau pour les organismes payeurs. De nombreux outils de régulation financière des médicaments existent à cet effet. Mais l'incertitude de l'efficacité de ces médicaments innovants met à mal le budget des organismes payeurs qui prennent un véritable risque en les finançant. Les CAR-T cells Kymriah® et Yescarta® font partie de ces médicaments innovants et onéreux. L'étude de leur accès au marché en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Japon témoigne d'une grande diversité de considération et de prise en charge de l'innovation dans le monde. Les contrats de paiement à la performance, fondés sur le partage des risques pour financer les médicaments onéreux, dont les CAR-T cells, pourraient être une alternative pertinente et rentable de prise en charge des médicaments à l'avenir. Cette conclusion s'appuie sur l'analyse de 10 études coût-efficacité de Kymriah® et Yescarta® permettant de conclure sur leur rentabilité et l'utilité des contrats de paiement à la performance.

PAYMENT-FOR-PERFORMANCE : FINANCING AND ACCESS TO THE MARKET OF INNOVATIVE DRUGS IN FRANCE AND THE WORLD, CASE STUDY OF CAR-T CELLS

The concept of performance retains a prominent place in the world of health. Numerous mechanisms are in place in different countries of the world to welcome medicinal innovations as quickly as possible. At a time when innovative medicines are arriving faster on the market, their rising prices are becoming a real burden for paying agencies. Many tools for financial regulation of medicines exist for this purpose. But the uncertainty of the effectiveness of these innovative drugs impacts the budget of the paying agencies which takes a real risk by funding. CAR-T cells Kymriah® and Yescarta® are among these innovative and expensive drugs. The study of their access to the market in France, Germany, the United Kingdom, the United States and Japan shows a great diversity of consideration of prices and reimbursement of innovation in the world. Pay-for-performance contracts based on the risk sharing to finance expensive medicines, including CAR-T cells, could be a relevant and laudable alternative to the cost of medicines in the future. This conclusion is based on the analysis of 10 cost-effectiveness studies of Kymriah® and Yescarta®, allowing us to conclude on their profitability and the usefulness of performance-based payment contracts.

DISCIPLINE

Sciences Pharmaceutiques – Industrie – Droit Pharmaceutique

MOTS-CLÉS

Paiement à la performance – Médicaments Innovants – CAR-T cells – Accès au marché International – prix et remboursement

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Laboratoire de Droit et Economie Pharmaceutiques

146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux CEDEX