



# Régulation des dépenses pharmaceutiques et accès au marché des médicaments oncologiques en Europe

Alix Anastassia Stratis

## ► To cite this version:

Alix Anastassia Stratis. Régulation des dépenses pharmaceutiques et accès au marché des médicaments oncologiques en Europe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03366209

**HAL Id: dumas-03366209**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03366209>**

Submitted on 5 Oct 2021

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

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

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

**Année 2021**

**Thèse n°96**

THESE POUR L'OBTENTION DU

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

Présentée et soutenue publiquement

Par STRATIS Alix Anastassia

Née le 17 juin 1995 à Athènes (GRECE)

Le 24 septembre 2021

**REGULATION DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES  
ET ACCES AU MARCHE DES MEDICAMENTS  
ONCOLOGIQUES EN EUROPE**

Sous la direction du

Dr. Maria-Laura Silva et du

Pr. Jérôme Wittwer

Membres du jury :

AULOIS GRIOT Marine

SILVA Maria-Laura

WITTWER Jérôme

Président du jury

Co-directeur de thèse

Co-directeur de thèse

# Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des abréviations.....	5
Liste des annexes.....	8
Liste des tableaux.....	9
Liste des figures.....	10
Introduction.....	11
<b>Partie I : Politiques juridiques et économiques d'accès au marché des médicaments dans l'Union Européenne .14</b>	
<i>Chapitre I : Cadre général pour la mise sur le marché des médicaments et mesures économiques nationales pour permettre leur accès.....</i>	<i>14</i>
1.1 Préambule.....	14
1.2 Dispositions juridiques mises en place pour l'accès au marché des médicaments en Europe.....	16
A. Procédure centralisée.....	16
B. Médicaments orphelins.....	18
C. Médicaments de Thérapie Innovante.....	18
D. Le programme Priority Medicines (PRIME).....	19
1.3 Outils de maîtrise des dépenses pharmaceutiques.....	21
A. Contrats financiers.....	21
B. Contrats de performance.....	23
C. Fixation du prix à l'indication.....	24
<i>Chapitre II : Application des mesures économiques dans le domaine de l'oncologie.....</i>	<i>29</i>
2.1 Préambule.....	29
2.2 Prédilection des contrats innovants pour l'oncologie.....	33
A. Utilisation de traitements en combinaison.....	33
B. Indications multiples.....	34
C. Incertitudes du bénéfice clinique.....	35
2.3 Exemples et efficacité des outils de maîtrise des dépenses pharmaceutiques.....	37
A. Exemples et bilan des contrats financiers.....	37
B. Exemples et bilan des contrats de performance.....	39
C. Niveau d'utilisation dans l'Union Européenne et le Royaume-Uni.....	44
2.4 Axes d'amélioration des contrats innovants.....	49
A. Mise en place d'un paiement ex post de l'industriel.....	49
B. Questions autour de la confidentialité des données.....	49
C. Importance des registres pour la collecte de données.....	52
<b>Partie II : Facteurs conditionnant l'accès des médicaments en oncologie.....</b>	<b>54</b>
<i>Chapitre I : Regard sur l'accès des médicaments antinéoplasiques en Europe.....</i>	<i>54</i>
1.1. Préambule.....	54
1.2. Un accès multidimensionnel.....	54
A. Disponibilité.....	54
B. Abordabilité (ou capacité à payer).....	56
C. Accessibilité.....	58
1.3. État des lieux de l'accès des antinéoplasiques en Europe.....	61
A. Accès de 109 paires de produits- indication : résultats de l'étude de l'OCDE.....	62
B. Accès de 32 paires de produits – indication, inclus dans la liste des médicaments essentiels : résultats de l'étude de l'OCDE.....	63
C. Temps jusqu'à l'accès de 31 paires de produits-indication approuvés depuis 2014 dans le monde : résultats de l'étude de l'OCDE.....	65
D. Temps jusqu'à l'accès et programmes d'accès précoce.....	71

<i>Chapitre II : Cas pratique : l'accès au marché du nivolumab</i> .....	78
2.1 Preamble .....	78
2.2 Accès du nivolumab : généralités, statut juridique et dispositions économiques .....	79
A. Caractéristiques du nivolumab.....	79
B. Points de contrôle immunitaire.....	81
C. Impact sur les dépenses .....	82
2.3 Accès du nivolumab : application des critères de l'OCDE .....	85
A. Disponibilité.....	85
B. Abordabilité (ou capacité à payer) .....	88
C. Accessibilité .....	93
<b>Conclusion</b> .....	<b>94</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>96</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>103</b>
<b>Serment de Galien</b> .....	<b>111</b>

## Remerciements

Tout d'abord, je souhaite remercier mes co-directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Jérôme Wittwer, Professeur d'Économie à l'Université de Bordeaux, merci pour votre soutien et vos précieux conseils tout au long de la rédaction, qui m'ont fortement motivée dans l'accomplissement de ce travail.

Madame le Docteur Maria-Laura Silva, Maître de Conférences en Droit et Économie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux, je vous remercie, ainsi que toute l'équipe pédagogique du Master SJEMPS, pour votre aide précieuse lors du master qui m'a amené sur la voie du Market access et de la médico-économie. Je vous remercie également d'avoir accepté de m'accompagner dans la réalisation de cette thèse.

Je souhaite exprimer mes remerciements les plus sincères à Madame le Professeur Marine Aulois-Griot, Professeur de Droit et Économie Pharmaceutiques à l'Université de Bordeaux, de me faire l'honneur de présider mon jury.

Je tiens évidemment à adresser un immense merci à :

Mes parents qui ont toujours été à mes côtés. Merci de votre soutien inconditionnel.

Mes cousins Monique et Bruno pour leurs encouragements constants et leurs conseils depuis ma première année d'études jusqu'à aujourd'hui.

Mes amies, Élise, Léna, Camille, Carla et Virginie qui ont été et sont toujours les plus belles rencontres de mes années d'études. Mon amie Audrey qui me soutient dans tous les projets que j'entreprends. Mes amis Erasmus, Aggeliki, Danica, Ilan, Vincent B. et Vincent S. et mes amis de Barcelone, Charlyn et Valentin.

## Liste des abréviations

AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco

ALD : Affection longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATIH : Agence technique de l'information hospitalière

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

ATUn : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

BfArM : German Federal Institute for Drugs and Medical Devices

BMS : Bristol-Myers Squibb

CAT : Committee for Advanced Therapies

CBNPC : Cancer Bronchique Non à Petites Cellules

CDF : Cancer Drugs Fund

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CEESP : Commission d'évaluation économique et de santé publique

CEPS : Comité économique des produits de santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

COMP : Comité des médicaments orphelins

CSMS : Commission sociale et médico-sociale

CT : Commission de la Transparence

DCP : Decentralized Procedure

DCSi : Dépense courante de santé au sens international

EAMS : Early Access to Medicines Scheme

EMA : European Medicines Agency

EME : Évaluation médico-économique

EUnetHTA : European network for Health Technology Assessment

EURIPID : European prices database

FDA : Food and Drug Administration

G-BA : Gemeinsamer Bundesausschuss

GHM : Groupe Homogène de Malade

GHS : Groupe Homogène de Séjour

INCa : Institut National du Cancer

IQWiG : Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IRP : International Reference Pricing

JORF : Journal Officiel de la République Française

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MEA : Managed-entry agreements

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MO : Médicament Orphelin

MRP : Mutual Recognition Procedure

MTI : Médicaments de Thérapie Innovante

NHS : National Health Service

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PLFSS : Projet de loi de financement de la sécurité sociale

PPA : Parité de pouvoir d'achat

PPI : Prix par indication

PRIME : Priority Medicines

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat

RSA : Risk-sharing agreements

RSA : Résumé de Sortie Anonymisé

RSS : Résumé de Sortie Standardisé

SEESP : Service Évaluation Économique et Santé Publique

SG : Survie Globale

SGB V : Sozial-GesetzBuch V

SMR : Service Médical Rendu

SNIIR-AM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

UCD : Unité Commune de Dispensation

UE : Union Européenne



## **Liste des annexes**

Annexe 1 Antinéoplasiques inclus dans la Liste des Médicaments Essentiels de l’OMS  
(Source : WHO, 2019)

Annexe 2 : Tableau mettant en lumière la modification des délais entre l’AMM et la prise en charge lorsque les programmes d’accès précoce sont considérés en France et au Royaume-Uni par rapport à l’analyse de l’OCDE

## Liste des tableaux

Tableau 1 Exemples de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) autorisés au sein de l'UE (Source : EMA, 2021) .....	19
Tableau 2 Molécule sujette au prix par indication avec différenciation des noms de marque (Source : EMA, Legifrance) .....	26
Tableau 3 Exemples de contrats financiers pratiqués dans le domaine de l'oncologie (Source : EMA, 2021) .....	38
Tableau 4 Exemples de contrats de performance pratiqués dans le domaine de l'oncologie (Source : EMA, 2021) .....	41
Tableau 5 États où des contrats innovants sont utilisés ou l'ont été dans le passé (Source : OCDE, 2019).....	45
Tableau 6 Bénéfices et inconvénients théoriques du partage de risques (Adapté de : Gonçalves et al., 2018).....	48
Tableau 7 Critères proposés par l'OCDE et alternatives pour mesurer les trois dimensions de l'accès aux médicaments.....	60
Tableau 8 Récapitulatif du nombre de paires de produits-indication inclus dans l'analyse de l'OCDE en fonction du type de cancer ou du traitement de support considéré .....	61
Tableau 9 Temps entre la première AMM et l'AMM accordée dans l'Union Européenne dans l'indication considérée (Adapté de OCDE, 2020) .....	66
Tableau 10 Temps (en mois) entre la date d'obtention d'AMM dans l'UE et la décision de prise en charge en France et au Royaume-Uni (Adapté de OCDE, 2020) .....	69
Tableau 11 Aperçu des programmes d'accès précoce en France .....	73
Tableau 12 Aperçu des programmes d'accès précoce au Royaume-Uni .....	74
Tableau 13 Aperçu des programmes d'accès précoce en Allemagne .....	75
Tableau 14 Temps entre la date d'obtention d'une autorisation d'utilisation précoce et la date de décision de prise en charge en France et au Royaume-Uni via l'ATU et l'EAMS respectivement .....	76
Tableau 15 Place dans la stratégie thérapeutique du nivolumab en France (Source : Avis de la CT, HAS).....	80
Tableau 16 Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire commercialisés dans l'Union Européenne (Adapté de InfoCancer, 2021) .....	81
Tableau 17 Temps entre la première AMM et l'AMM accordée dans l'Union Européenne dans l'indication considérée du nivolumab.....	85
Tableau 18 ATU nominatives (ATUn) ou de cohorte (ATUc) accordées pour le nivolumab par indication (Source : Avis de la CT, HAS).....	86
Tableau 19 Détail des avis publiés par la HAS concernant la prise en charge du nivolumab dans le traitement du mélanome (Source : Avis CT, HAS).....	88
Tableau 20 Détail des avis publiés par la HAS concernant la prise en charge du nivolumab dans le traitement du CBNPC (Source : Avis CT, HAS).....	90
Tableau 21 Évolution des prix limite de vente hors taxes par UCD pour le nivolumab (Source : JORF).....	92

## Liste des figures

Figure 1 Une taxonomie simplifiée des contrats innovants (Source : OCDE, 2019) .....	15
Figure 2 Évolution des dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (Médecine Chirurgie Obstétrique), selon le secteur d'établissement (Source : INCa, 2020).....	30
Figure 3 Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (MCO) en 2019 (Source : INCa, 2020).....	31
Figure 4 Nombre de contrats d'innovation pour les paires produit/indication par chapitre de DCI-10 dans 14 pays de l'OCDE (Source : OCDE, 2019) .....	33
Figure 5 Processus de prise en charge des médicaments oncologiques via le CDF au Royaume-Uni (Source : NHS, 2016) .....	40
Figure 6 Nombre de pays dans lesquels les informations sont publiées, non publiées et confidentielles d'après des entretiens avec des experts de 12 pays de l'OCDE qui utilisent des contrats basés sur la performance (Source : OCDE, 2019) .....	50
Figure 7 Reste à charge des ménages selon la fonction de la dépense de santé en 2018 en parité de pouvoir d'achat (PPA) en euros par habitant (Source : OCDE, Eurostat, OMS, Système international des comptes de la santé) .....	58
Figure 8 Pourcentage de paires produits-indication approuvés et pris en charge en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne sur 109 paires (Source : OCDE, 2020).....	62
Figure 9 Pourcentage de paires produits-indication approuvés et pris en charge en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne sur 32 paires de la liste des médicaments essentiels (Source : OCDE, 2020).....	64
Figure 10 Immunothérapie : exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 (Source : e-cancer.fr) .....	79
Figure 11 Frise chronologique de l'accès au marché du nivolumab dans le monde, dans l'Union Européenne et en France .....	86
Figure 12 Top 5 des médicaments sous ATU, administrés aux patients hospitalisés, tirant le plus l'évolution des remboursements à la hausse en 2016 (Source: Comptes de la sécurité sociale, rapport de septembre 2017).....	87

## Introduction

La part des dépenses pharmaceutiques représente un pourcentage variable du budget global des dépenses de santé dans les pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et de l'Union Européenne (UE). En 2016, elle variait entre 7% (au Danemark) et 41% (en Bulgarie) (1). Cependant, l'augmentation des prix des nouveaux médicaments, et en particulier des médicaments en oncologie, rend plus difficile la prévision des dépenses en santé et augmente davantage la pression sur les budgets des systèmes de santé.

Au sein de l'UE le fardeau que représente le cancer a été estimé à 3,1 millions de nouveaux cas de cancer et 1,4 millions de morts par cancer en 2018. Les coûts directs de santé du cancer s'élevaient la même année à 103 milliards d'euros, dont 31% pour des dépenses pharmaceutiques (2). Malgré le fait que les taux de survie s'améliorent pour ces pathologies, l'augmentation attendue de la prévalence dans le cancer va amplifier la charge sur nos systèmes de santé. Aussi, la part que représentent les dépenses pharmaceutiques est elle aussi amenée à augmenter par rapport à l'enveloppe globale allouée pour les dépenses en santé.

En 2018, il y a eu quinze nouvelles substances actives thérapeutiques en oncologie et une nouvelle substance active pour soins de soutien qui ont été lancées aux États-Unis (1). Ce chiffre représente un vrai record dans cette aire thérapeutique et confirme la tendance d'accélération de l'accès au marché des innovations disponibles. En effet, la R&D actuelle est focalisée dans le domaine de l'oncologie puisqu'il y a près de 100 biothérapies de nouvelle génération qui sont actuellement en phase de développement avancée. Dans ces essais cliniques il est intéressant de remarquer que de plus en plus d'indications sont étudiées par molécule. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que l'arsenal thérapeutique dont nous disposons s'enrichisse fortement dans les années à venir mais encore faut-il que les payeurs puissent se permettre de se les procurer.

Face au prix des traitements en oncologie, même les pays les plus riches du monde ont exprimé des inquiétudes quant à l'accès à ces nouveaux médicaments au coût élevé (3). Dans la stratégie décennale française (2021-2030) de lutte contre les cancers, une des principales mesures en matière de soins, est de permettre un accès à l'innovation pour tous (4). En effet, la consultation citoyenne de 2018 a révélé une forte préoccupation de la population à ce sujet. La stratégie mise en place par l'état repose en

partie sur « la rénovation des modèles d'évaluation et de financement des médicaments afin de permettre une diffusion plus rapide de l'innovation ».

Le coût important des médicaments s'explique en partie par le fait que les essais cliniques sont nombreux, longs, et de plus en plus complexes à réaliser. Ils sont longs puisque le développement d'un nouveau médicament prend entre 10 et 15 ans. Les essais sont aussi complexes car le choix des critères d'éligibilité des patients, des critères de jugement principaux ou encore des sites de réalisation des essais doivent être les plus pertinents possibles et répondre aux attentes des payeurs qui diffèrent en fonction du pays. De plus, cette phase clinique représente un gros risque d'investissement pour le laboratoire. Par exemple, pour les essais cliniques de phase 3 on observe une diminution des taux de réussite de 29% entre 2016 et 2018 par rapport à ceux enregistrés pour la période 2015-2018 (1).

L'ensemble de ces développements a créé de multiples défis pour les pays dans l'atteinte et le maintien d'un accès pérenne aux médicaments oncologiques pour leur population. C'est pour cette raison que les états essaient de réaliser des évaluations médico-économiques (EME) précises et approfondies. En parallèle, ils prennent des mesures complémentaires pour limiter l'impact sur les budgets, qui sont pour la plupart déjà déficitaires.

L'EME des produits en oncologie est très complexe à cause des spécificités liées aux traitements et à la prise en charge de la maladie (5). Tout d'abord, le bénéfice clinique apporté en vie réelle par ces médicaments reste souvent incertain et patient-dépendant. Par ailleurs, les molécules antinéoplasiques sont souvent utilisées pour traiter différents types de cancers. Les autorisations de mise sur le marché accordées dans ces cas, contiennent plusieurs indications ou sont sujettes à des extensions d'indications. Le bénéfice peut alors varier fortement d'une indication à l'autre et présenter un défi majeur lorsqu'un prix unique doit être défini par spécialité pour un ensemble d'indications.

De plus, dans le traitement du cancer, des combinaisons de différents traitements sont souvent utilisées (6). En théorie, le prix devrait être fixé de manière à refléter les contributions respectives du bénéfice apporté par chaque constituant. Toutefois, on remarque qu'en pratique il n'y a pas de consensus sur la méthode à appliquer. L'EME et la définition du prix pour ces molécules se complexifient de façon supplémentaire quand les molécules utilisées en association ne sont pas commercialisées par le même laboratoire. En outre, la présence des biomarqueurs, sur lesquels les laboratoires pharmaceutiques s'appuient, doivent être pris en compte lors du développement et de

l'évaluation par les autorités de ces produits. Ces biomarqueurs sont précieux car ils peuvent servir à identifier les patients répondeurs ou résistants aux traitements, prédire l'évolution d'une maladie ou déterminer l'atteinte de la cible par la molécule (7).

Face aux spécificités des médicaments utilisés en oncologie par rapport à d'autres traitements, cette analyse a pour objectifs :

- de comprendre les modalités de mise sur le marché des médicaments tant d'un point de vue juridique qu'économique, dans le domaine particulier de l'oncologie, notamment à travers les politiques de maîtrise des coûts et
- d'analyser les facteurs impactant l'accès des médicaments oncologiques et trouver une manière pratique de mesurer le degré d'accès à travers l'application des facteurs proposés par l'OCDE.

Pour ce faire, dans une première partie nous décrirons le cadre juridique de mise sur le marché des médicaments et analyserons les outils dont disposent les payeurs pour faire face aux dépenses pharmaceutiques. Nous donnerons des exemples d'application de ces mesures dans les pays européens et regarderons leur efficacité lorsque les données disponibles le permettent.

Puis, dans une deuxième partie, nous étudierons les facteurs qui conditionnent l'accès des médicaments en oncologie et analyserons les résultats de l'analyse la plus récente de l'OCDE à ce sujet (5). Enfin, nous aborderons la question d'un point de vue plus pratique en prenant l'exemple du nivolumab utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancers.

## **Partie I : Politiques juridiques et économiques d'accès au marché des médicaments dans l'Union Européenne**

### **Chapitre I : Cadre général pour la mise sur le marché des médicaments et mesures économiques nationales pour permettre leur accès**

#### **1.1 Préambule**

Le développement d'un médicament, de la molécule à sa commercialisation, nécessite dix à quinze ans de recherche. Ces travaux, essais précliniques, cliniques et étapes de développement industriel, sont strictement encadrés par la loi. Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Cette autorisation peut être délivrée par l'intermédiaire de procédures nationales de reconnaissance mutuelle appelée *Mutual Recognition Procedure* (MRP) ou décentralisée appelée *Decentralized Procedure* (DCP). L'AMM peut être aussi délivrée au niveau de l'UE et permet au médicament grâce au caractère supranational de la décision, d'être commercialisé dans l'ensemble des états membres de l'Union. Dans cette analyse nous allons développer uniquement la procédure d'octroi en place au niveau de la Communauté européenne et les mesures incitatives qui émergent dans son sillage, car les produits oncologiques ne peuvent être évalués qu'en procédure centralisée.

Suite à la délivrance de l'AMM, l'industriel commence ensuite les processus de négociations avec les payeurs pour définir les conditions de prise en charge des spécialités. Les payeurs utilisent plusieurs outils afin de réguler les dépenses pharmaceutiques. Dans cette première partie nous détaillerons certains des différents schémas auxquels peuvent recourir les payeurs afin de maîtriser les coûts et attribuer un prix qui récompense le bénéfice clinique apporté en vie réelle. Nous aborderons notamment les différents types de contrats innovants et la possibilité de fixation d'un prix par indication. Le choix de développer spécifiquement ces mesures a été fait en raison du recours croissant des industriels ces dernières années à l'utilisation de ces options et à leur mise en avant lors des discussions avec les payeurs.

Les contrats innovants, aussi appelés plus largement contrats de performance, sont un ensemble d'instruments utilisés pour réduire l'impact de l'incertitude quant au

bénéfice clinique et des prix élevés lors de l'introduction de nouveaux médicaments. Ils ont pour but de gérer l'impact budgétaire côté payeurs ou atteindre un niveau souhaité de rentabilité côté industriel. Il est important de noter qu'il existe plusieurs appellations utilisées pour définir les différents accords et qu'elles varient de pays en pays. En anglais on parle parfois de Managed-entry agreements (MAE).

Il en existe deux grands types : il y a les contrats financiers (*Financial agreements*), qu'on appelle aussi de Cost-Sharing Agreements, où la nature du risque est financière. On a ensuite les contrats de performance à proprement parler (*Outcome-based agreements*), appelés également Risk Sharing Agreements (RSA), où le risque est d'ordre médical. Comme leur nom l'indique, ils permettent de partager les risques entre le titulaire de l'AMM et les payeurs. Il existe aussi des contrats qui peuvent combiner des éléments des contrats financiers et de performance, mais ils restent minoritaires. Un schéma qui récapitule les types de contrats est présenté dans la Figure 1 (8).

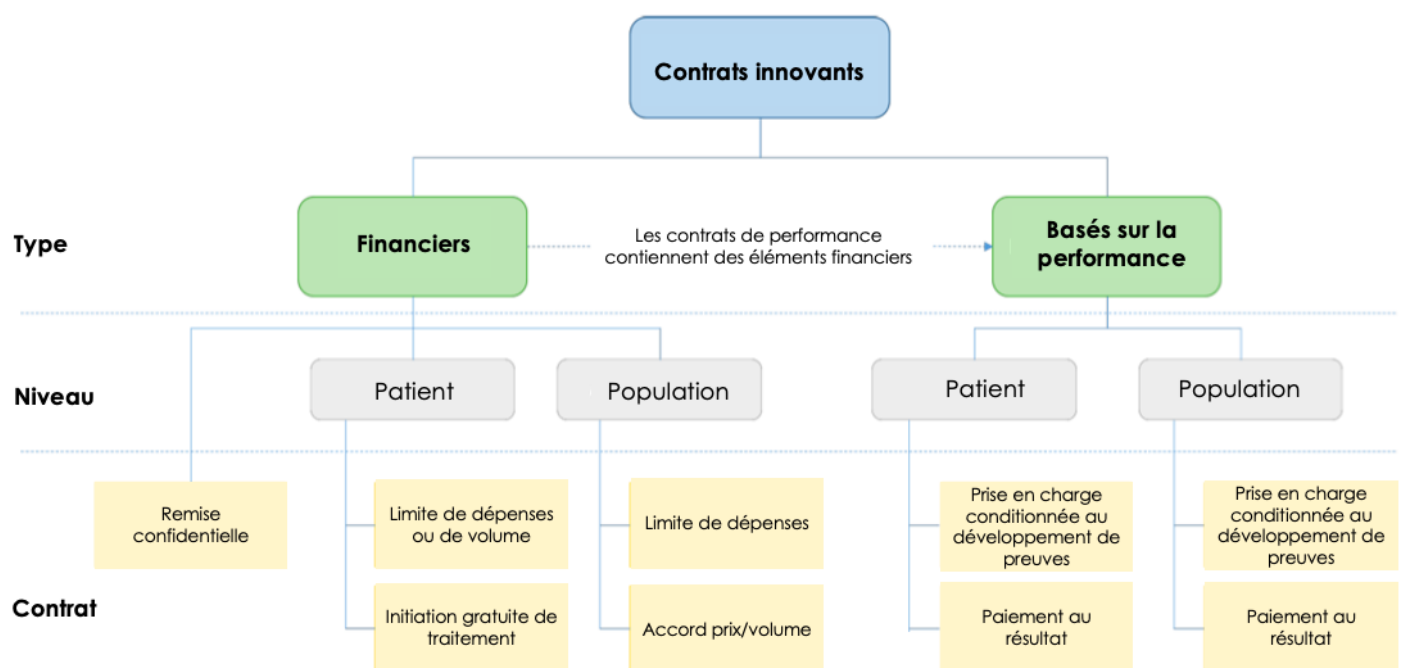


Figure 1 Une taxonomie simplifiée des contrats innovants (Source : OCDE, 2019)



## 1.2 Dispositions juridiques mises en place pour l'accès au marché des médicaments en Europe

### A. Procédure centralisée

L'European Medicines Agency (EMA) est chargée de fournir un avis scientifique sur l'octroi des AMM à l'échelle de l'UE pour les médicaments, y compris les nouveaux médicaments anticancéreux, pour lesquels la procédure d'évaluation centralisée est obligatoire.

En effet, le Règlement européen n°726/2004/CE définit le champ d'application obligatoire et facultatif pour l'enregistrement d'un médicament par procédure centralisée (9). La délivrance de cette autorisation porte sur l'étude du rapport bénéfice – risque et sur des critères de qualité, sécurité et efficacité. La procédure centralisée est facultative :

- Pour les médicaments contenant une nouvelle substance active,
- Pour les médicaments représentant, selon le demandeur, « une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique » ou lorsque la délivrance de l'AMM présente « pour les patients ou du point de vue de la santé animale, un intérêt au niveau communautaire ».

Pour ces médicaments l'industriel aura donc le choix de faire appel à une procédure centralisée ou à des procédures décentralisées ou de reconnaissance mutuelle pour l'enregistrement de son produit.

De plus, l'annexe au règlement précité, décrit les médicaments à usage humain devant être autorisés par la Communauté Européenne (champ d'application obligatoire).

Il s'agit des :

- Médicaments issus d'un procédé biotechnologique (ADN recombinant, expression contrôlée de gènes codant pour des protéines biologiquement actives, méthodes à base d'hybridomes et anticorps monoclonaux),
- Médicaments de thérapie innovante (MTI),
- Médicaments contenant une nouvelle substance active dans le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise, du cancer, de maladies neurodégénératives, du diabète, de maladies virales, de maladies auto-immunes et autres dysfonctionnement immunitaires,
- Médicaments désignés comme orphelins.

La revue des dossiers d'AMM est effectuée par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui doit émettre un avis sous 210 jours et le transmettre ensuite à la Commission Européenne qui va délivrer l'autorisation finale. L'AMM centralisée est valide pour une durée initiale de cinq ans à l'issue de laquelle elle peut être renouvelée pour ensuite être valable sans limitation de durée. Une fois accordée, l'autorisation est valide dans l'ensemble des pays membres de l'UE ainsi que en Islande, en Norvège et au Liechtenstein.

Les autorités compétentes reconnaissent depuis longtemps la nécessité de stimuler l'innovation et d'accélérer la mise à disposition de médicaments dans les aires thérapeutiques où les besoins ne sont pas satisfaits. La réglementation européenne a permis depuis plusieurs années d'aller dans ce sens. En permettant d'accélérer les étapes réglementaires d'accès au marché à travers :

- l'AMM conditionnelle : article 14 (7) du règlement n°726/2004/CE,
- l'AMM sous circonstances exceptionnelles : article 14 (8) du règlement n°726/2004/CE ou encore
- l'évaluation accélérée : article 14 (9) du règlement n°726/2004/CE.

L'AMM conditionnelle, qui est spécifique à l'AMM centralisée, peut être accordée pour les médicaments indiqués dans des maladies invalidantes graves mettant la vie en danger. Pour ces pathologies, où aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement n'est autorisée, on parle de besoins médicaux non satisfaits. L'AMM peut dans certains cas de figure être alors délivrée si le rapport bénéfice – risque est évalué comme étant favorable. La durée de validité de cette autorisation est d'un an et peut être renouvelée.

L'AMM sous circonstances exceptionnelles peut être octroyée sous réserve de certaines conditions. Le demandeur doit démontrer qu'il n'est pas en mesure, pour des raisons objectives et vérifiables, de fournir des informations complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament. Si l'AMM est accordée, son maintien sera lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.

La procédure accélérée peut être quant à elle demandée par l'industriel si le médicament présente un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique. Le délai pour que l'avis du CHMP soit publié est alors réduit de 210 jours à 150 jours.

### B. Médicaments orphelins

Environ 30 millions de personnes vivant dans l'UE souffrent d'une maladie rare (10). Afin d'inciter au développement et faciliter la mise à disposition de solutions thérapeutiques pour ces pathologies, l'EMA a mis en place le statut de médicament orphelin. Il s'agit d'un statut optionnel que doit demander l'industriel pour pouvoir obtenir la désignation de médicament orphelin (MO). Les critères de désignation sont développés à l'article 3 du règlement n°141/2000/CE (11). Les demandes de désignation sont examinées par le Comité des médicaments orphelins (COMP) de l'EMA et peuvent être octroyées si la candidat médicament répond à deux conditions :

- Il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic d'une maladie mettant en jeu le pronostic vital ou d'une maladie débilitante de façon chronique dont la prévalence dans l'UE ne dépasse cinq sur 10 000 ou s'il est peu probable que la commercialisation du médicament génère des rendements suffisants pour justifier l'investissement nécessaire à son développement ;
- Aucune méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de l'affection concernée n'est autorisée ou, si une méthode existe, le médicament apportera un bénéfice notable aux personnes touchées par l'affection.

Les facteurs à prendre en considération pour l'application de l'article 3 du règlement n°141/2000/CE sont décrits dans le règlement n°847/2000/CE (12).

Le comité émet un avis dans les 90 jours suivant la réception d'une demande valide. Les promoteurs qui obtiennent la désignation de MO bénéficient d'une assistance à l'élaboration de protocoles et d'une exclusivité commerciale supplémentaire. En effet, une fois sur le marché, les états membres ne pourront accepter d'autres demandes d'AMM ou d'extension d'AMM pour un médicament similaire pendant une période de dix ans dans la même indication thérapeutique.

### C. Médicaments de Thérapie Innovante

En 2007, la réglementation a évolué dans l'UE en définissant une nouvelle classe de médicaments biologiques, les MTI ou *Advanced Therapy Medicinal Products* en anglais. Cette catégorie de médicament biologique a été introduite dans un premier temps par la directive européenne 2003/63/CE. Cette directive a ensuite été complétée par le règlement européen n°1394/2007 qui a permis une mise à jour de la définition et l'introduction de dispositions supplémentaires (13). Les MTI bénéficient au niveau

européen d'un comité d'évaluation dédié qui est le *Committee for Advanced Therapies* (CAT) car leur évaluation est plus considérée comme étant plus difficile (14). Le CAT va avoir pour mission principale d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité des MTI et suivre les développements scientifiques dans le domaine. L'avis du CAT sera ensuite soumis au CHMP lors de l'évaluation centralisée du dossier d'AMM.

Les avancées réalisées dans le domaine des biotechnologies sont à l'origine de l'émergence de différents groupes de MTI. En effet, ils peuvent être issus de la thérapie cellulaire somatique, de la thérapie génique ou de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire. En outre, certains MTI peuvent contenir un ou plusieurs dispositifs médicaux, faisant partie intégrante du médicament, qu'on appelle MTI combinés. Les applications de ces innovations sont nombreuses surtout dans le domaine de l'oncologie et de l'hématologie. Le Tableau 1 présente des exemples de MTI autorisés dans le domaine du traitement de certains types de cancers en Europe.

*Tableau 1 Exemples de Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) autorisés au sein de l'UE (Source : EMA, 2021)*

<b>Nom produit® (molécule)</b>	<b>Titulaire/ Date AMM</b>	<b>Indication</b>	<b>Classification MTI / MO</b>
Kymriah® (tisagenlecleucel)	Novartis Août 2018	-Leucémie aigue lymphoblastique à cellules B -Lymphome diffus à grandes cellules B	MTI de thérapie génique / MO
Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma Août 2018	-Lymphome diffus à grandes cellules B -Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B	MTI de thérapie génique / MO
Imlygic® (talimogene laherparepvec)	Amgen Octobre 2015	-Mélanome	MTI de thérapie génique

#### *D. Le programme Priority Medicines (PRIME)*

L'EMA a lancé le 7 mars 2016 le nouveau programme PRIME dans le but de renforcer le soutien aux médicaments qui ciblent un besoin médical non satisfait. Le « besoin médical non satisfait » est défini à l'article 4 du règlement européen n°507/2006 comme étant une affection pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement autorisée dans la Communauté ou, même si

une telle méthode existe, pour laquelle le médicament concerné apportera un avantage thérapeutique majeur aux malades » (15).

Par l'intermédiaire de PRIME, l'agence européenne offre ainsi un soutien précoce, proactif et amélioré aux industriels afin d'optimiser les plans de développement et accélérer davantage les évaluations afin que les patients puissent bénéficier des nouvelles thérapies encore plus rapidement (16). Ce dispositif est construit sur le cadre réglementaire existant et donne accès à l'évaluation accélérée et aux réunions précoces réglementaires ou *Scientific advice*. Les discussions précoces permettent ainsi d'améliorer les essais cliniques en produisant des données adéquates à l'évaluation ultérieure par les autorités.

Les informations disponibles sur le site de l'agence européenne, montrent que le domaine de l'oncologie est de loin celui avec le plus de demandes pour bénéficier du programme PRIME. De plus, c'est l'aire thérapeutique avec le plus grand nombre de demandes accordées. Au total, en oncologie, 27 spécialités ont pu bénéficier de PRIME et elle a été refusée à 79 candidats médicaments depuis la mise en place du programme. La liste des produits jugés éligibles à PRIME est disponible sur le site de l'agence européenne et est mise à jour régulièrement.

## 1.3 Outils de maîtrise des dépenses pharmaceutiques

### A. Contrats financiers

Les contrats financiers sont ceux qui sont majoritairement utilisés en Europe. Ils peuvent prendre la forme de remises confidentielles, être conçus en étant centrés sur la population cible du médicament ou sur le patient. Les contrats financiers conçus autour de la population cible peuvent prendre la forme d'enveloppes fixes ou d'accords prix-volume. Les contrats financiers centrés sur le patient peuvent se matérialiser par des remises ou la gratuité appliquées aux premières doses ou par des enveloppes fixes par patient.

#### - Remises confidentielles

Avec les remises confidentielles, une réduction du prix facial est convenue sans conditions dans un contrat confidentiel, prenant la forme d'une remise initiale au point de vente ou d'une remise remboursée ultérieurement par l'entreprise (8). Le prix facial correspond au prix public du médicament. Il s'oppose au prix net qui est le prix réellement payé par les caisses d'assurance maladie et qui est strictement confidentiel.

Plusieurs études ont montré que les contrats financiers qui se matérialisent par des remises confidentielles, sont la forme de contrats financiers les plus courants (17). Cela peut s'expliquer en partie à cause du système de référencement externe des prix. En effet, le prix listé par un pays donné peut influencer les prix dans une multitude d'autres pays à travers le système de l'International Reference Pricing (IRP). Il existe des pays, qui pour la fixation ou la réévaluation de leurs prix vont utiliser, parfois de façon exclusive, les prix publics pratiqués dans d'autres pays références. Par exemple en Grèce, les prix des médicaments sont calculés en faisant la moyenne des trois prix les plus bas pratiqués dans les pays de la zone euro (18).

L'avantage pour l'industriel lorsqu'une remise confidentielle est octroyée est qu'elle permet de contourner l'IRP. En effet, le niveau de rémunération perçu réellement par le laboratoire reste confidentiel et n'impacte pas les prix pratiqués dans d'autres pays. Les détails des accords conclus entre les laboratoires et les payeurs, dont le prix net ou la mise en place de remises, ne sont pas rendus publics. Par conséquent, les pays utilisant le référencement externe des prix pour fixer leur prix, ne pourront se baser que sur les prix publics du pays référencé. De cette manière, les laboratoires empêchent qu'un prix bas pratiqué dans un pays donné « contamine » et impacte les prix du médicament dans d'autres pays.

- Enveloppes fixées au niveau de la population

En premier lieu au niveau de la population, on retrouve des enveloppes qui encadrent le marché dans sa globalité ou dans des sous-ensembles de marché. Cette enveloppe représente la limite de ce qui peut être dépensé. On appelle cette limite le « *cap* ». Au-dessus de cette somme maximale, le laboratoire devra rembourser une partie ou l'ensemble du montant excédant. En France, le Comité économique des produits de santé (CEPS) a souhaité par l'application de cette mesure limiter l'inflation des coûts des innovations thérapeutiques. Pour les médicaments orphelins ou les indications orphelines de certaines spécialités, des enveloppes fermées de chiffre d'affaires ont été fixées. Ainsi le laboratoire s'engage à prendre en charge toute la population cible pour un coût de traitement moyen qui in fine peut être bien inférieur au prix facial. L'avantage de cette mesure est qu'elle permet l'entrée du produit sur le marché tout en maîtrisant les dépenses qu'il engendre (19). En effet, le *capping* permet aux payeurs de se prémunir d'un risque qui est d'éviter que le produit ne soit prescrit dans une indication qu'il n'a pas ou que les autorités ne souhaitent pas rembourser. Autre exemple avec la Suède, où un registre national financé par le gouvernement permet d'appliquer un contrat basé sur la fixation d'un plafond de dépenses par patient. Ce registre fournit des informations sur le volume et l'utilisation des produits de santé.

- Accords prix-volume

Il existe également des accords de type prix-volume (avec une corrélation négative des variables). Pour chaque tranche de volume un pourcentage différent de remise est négocié. Le prix donc va décroître plus le volume augmente. Les engagements prix-volume ont pour but d'inciter le laboratoire à limiter la prescription à la population cible définie par l'autorité d'évaluation. Par exemple, en France ce type de pratique est courante et en 2019 il représentait 41% des remises dues par les laboratoires (20).

- Remises ou gratuité des premières doses pour un patient

Au niveau d'un patient certains industriels peuvent accepter de fournir les premières doses d'un médicament gratuitement ou avec une remise. En particulier dans des maladies chroniques cela peut inciter le patient et le clinicien à changer de traitement. L'avantage pour l'industriel est qu'après la phase d'initiation, le patient se verra administré le médicament au niveau de prix ciblé par le laboratoire.

- Enveloppes fixées au niveau du patient

Dans d'autres schémas, on observe l'instauration d'un plafond de dépenses par patient. Comme pour ce qui a été décrit au niveau de la population, si la consommation de médicament dépasse le prix ou le volume prévu par patient, le laboratoire doit rembourser une partie ou l'ensemble de la différence.

### *B. Contrats de performance*

Les contrats paiement à la performance (ou contrats de performance) sont plus difficiles à mettre en œuvre que les contrats financiers et c'est pour cette raison qu'ils sont moins courants en Europe. Là aussi ils peuvent s'appliquer au niveau de la population ou au niveau du patient. La prise en charge peut être conditionnée au développement de preuves supplémentaires ou dépendre du résultat clinique du traitement.

- Financements conditionnés à la collecte de nouvelles données

Il existe des financements conditionnels qui sont subordonnés à la collecte de nouvelles données. Les données utilisées pour la mise en œuvre des contrats peuvent provenir de plusieurs sources telles que : les données collectées régulièrement à travers les registres, les essais cliniques en cours ou les données collectées spécifiquement pour l'exécution des accords (8). En effet, lorsque les preuves de l'AMM ne sont pas suffisantes, pour ne pas faire face à un refus d'admission au remboursement les deux parties essaient de trouver une solution. Pour l'industriel ce contrat permet une collecte d'informations mais à moindre coût et offre une voie rapide vers le financement. Alors que pour le payeur c'est un moyen de consolider les preuves en vie réelle tout en limitant les risques au niveau sociétal : risque de rembourser alors que le traitement n'est pas efficace ou risque de ne pas rembourser alors que le traitement est efficace. Dans ce type d'approche on parle de la démarche « payer pour voir ».

- Paiement au résultat

Il y a des cas où la pérennisation de la prise en charge dépendra de la réponse thérapeutique, on parle de « *Payment by result* ». Cela peut être le cas pour les médicaments anticancéreux qui représentent souvent un prix important et dont l'efficacité peut être patient-dépendante. Les autorités peuvent alors exiger que le laboratoire rembourse une partie ou l'ensemble du coût de l'anticancéreux si les patients ne répondent pas au traitement. C'est le système dit « satisfait ou remboursé ».



### *C. Fixation du prix à l'indication*

Il existe plusieurs théories de la valeur permettant de définir un prix (21),(22). Selon la théorie objective, la valeur d'un bien correspond au coût (objectif) de sa production. Le coût de production englobe le coût des matières premières mais aussi le travail humain nécessaire à sa fabrication. Dans ce cas, le prix du produit sera lié au coût des facteurs de production. Il existe également une théorie qu'on appelle subjective, selon laquelle la valeur d'un bien ou d'un service sera équivalente à la valeur nécessaire pour atteindre un niveau de résultats désiré par l'utilisateur. Alors, le prix sera lié à la valeur du résultat. Les décisions d'investissement publics font d'ailleurs l'objet d'évaluations qui sont scientifiquement fondées. En ce qui concerne le médicament, leur valeur est mise en avant par les industriels à travers la création de preuves scientifiques relatives à leur efficacité au regard du coût engendré. Ces données vont ensuite permettre aux payeurs de prendre une décision quant à la prise en charge par rapport au prix maximum qu'ils seront disposés à payer. Certains pays, comme la France, choisissent de ne pas fixer un seuil de ratio coût-efficacité de façon explicite à la différence du Royaume-Uni par exemple. La valeur des médicaments est donc liée au bénéfice ajouté qu'ils apportent et aux preuves apportées pour mettre en avant ce bénéfice. C'est donc bien la théorie subjective qui est utilisée dans le domaine du médicament ce qui explique en partie les prix élevés pratiqués par les laboratoires.

Pour les médicaments oncologiques, l'amélioration apportée sur des marqueurs importants de la maladie tel que la SG ou la SSP, le cas échéant, sont les critères préférés dans l'évaluation médico-économique (23). Dans les cas où il n'y a pas d'amélioration de la SG et où la SSP seule ne s'avère pas être un substitut approprié, une amélioration de la SSP accompagnée d'une amélioration de la qualité de vie peut être acceptée par les agences d'EME. Les données relatives à la qualité de vie sont considérées comme favorables dans certains pays mais leur utilisation reste encore minoritaire. Dans le futur les critères de qualité de vie pourraient devenir plus importants mais pour cela les niveaux de différence jugés significatifs pour affirmer une amélioration devront être établis.

Par ailleurs, le fait qu'il s'agisse d'une aire thérapeutique ou peu, voire pas, d'options thérapeutiques soient disponibles augmente davantage la disposition à payer. De plus, comme pour d'autres aires thérapeutiques, les industriels doivent effectuer de nombreux essais cliniques qui en plus d'être longs, complexes et coûteux à réaliser, ont des faibles pourcentages de réussite. Toutes ces raisons contribuent à ce que les prix

des médicaments soient fortement supérieurs aux coûts de production nécessaires à leur fabrication.

Les industriels parlent de plus en plus de « value-based pricing » car ils ont pour objectif de commercialiser des produits dont le prix soit le reflet de la valeur réelle du médicament. La fixation du prix à l'indication ou prix par indication (PPI) consiste à fixer des prix différents pour le même produit selon les indications ou dans des sous-populations de patients distinctes. En anglais on parle d'*Indication-Based Pricing* ou *Indication-Specific Pricing*. Elle peut être envisagée dans quatre cas de figure (24). Tout d'abord lorsque le bénéfice clinique est variable d'une indication à l'autre, un PPI permet de récompenser le laboratoire pour le bénéfice apporté dans chaque situation. On peut également envisager des prix différents lorsque les dosages sont distincts. En effet, dans ce cas le coût de traitement journalier sera impacté. Ensuite, les différentes tailles de population ciblées dans chaque indication doivent être prises en compte puisqu'elles peuvent influencer les volumes. Enfin, lorsque des thérapies sont utilisées en combinaison avec d'autres spécialités un PPI peut être considéré.

Face à la vague de nouvelles thérapies, souvent coûteuses et qui sont administrées dans plusieurs indications ou sous-populations de patients, cette possibilité offre plusieurs avantages. Pourtant dans la plupart des pays européens, un fabricant ne peut facturer qu'un seul prix par spécialité.

Il existe trois modalités pour fixer un PPI :

a. Différenciation des médicaments selon l'indication :

La société pharmaceutique établit des noms commerciaux distincts pour une même molécule en fonction de l'indication, ce qui permet une commercialisation à des prix différents.

b. Pas de différenciation avec un prix unique « pondéré moyen » :

Un prix unique est fixé après pondération de la taille estimée de la population pour chaque indication, avec rétrospective possible rapprochement par des remises basées sur l'utilisation réelle. Le nom de marque reste toujours le même.

c. Pas de différenciation avec des ajustements spécifiques par indication :

Pour le même médicament, des remises séparées par indication sont définies. Cela pourrait se matérialiser par différents contrats innovants en fonction de l'indication, entraînant des prix différents. Le nom de marque reste toujours le même.

La première modalité, où une différenciation est réalisée grâce à des noms commerciaux différents, peut être utilisée mais uniquement à l'initiative de l'entreprise pharmaceutique, lors de mise en œuvre de la stratégie de mise sur la marché pour la molécule. On retrouve un exemple intéressant dans le domaine de l'oncologie en France (25). En faisant le choix de donner un nom de marque différent pour l'indication de sclérose tubéreuse, en réalisant une nouvelle demande d'AMM, plutôt que de réaliser une demande d'extension d'indication de l'AMM existante, Novartis a ainsi pu bénéficier d'un prix presque trois fois supérieur à celui d'Afinitor®.

Tableau 2 Molécule sujette au prix par indication avec différenciation des noms de marque (Source : EMA, Legifrance)

Principe Actif	Nom de marque	Titulaire / Date d'AMM	Indication(s)	Prix liste en France**
Everolimus	Afinitor®	Novartis 02/08/2009	Cancer du sein, cancer du rein, tumeurs neuroendocrines	308,13 € (pour 5 mg) (26)
	Votubia®*	Novartis 02/09/2011	Sclérose tubéreuse	849,83 € (pour 5 mg) (27)

\* La spécialité a obtenu la désignation de médicament orphelin pour cette indication.

\*\* Les prix indiqués correspondent aux prix publics toutes taxes comprises en France.

La faisabilité de mise en place d'un prix par indication, avec les deux modalités suivantes, n'est pas la même selon les pays. Hormis quelques exemples, l'utilisation des PPI en Europe reste encore limitée. Néanmoins, des pays comme la France et l'Allemagne ont tendance à utiliser le modèle de fixation de prix selon lequel un prix unique est fixé après pondération de la taille estimée de la population (modalité b).

En France, c'est la Commission de la Transparence (CT), qui appartient à la HAS, qui est responsable de l'EME des médicaments (28). La CT détermine le niveau du service médical rendu (SMR) et celui de l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le SMR est évalué pour chaque indication et repose sur l'efficacité et les effets indésirables, la gravité de la maladie, le caractère préventif curatif ou symptomatique du médicament, la place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives et sur

l'intérêt de santé publique. En fonction de ces critères plusieurs niveaux de SMR sont définis et impacteront le taux de prise en charge par la collectivité :

- SMR majeur ou important
- SMR modéré
- SMR faible
- SMR insuffisant.

L'ASMR correspond au progrès thérapeutique apporté dans une indication par un médicament. Pour son appréciation la CT prend en compte les comparateurs, la qualité de la démonstration, la quantité d'effet, la pertinence clinique de l'effet supplémentaire et le besoin médical. C'est avec ces critères que l'ASMR pourra être défini et permettre ensuite la fixation du prix d'un médicament par le CEPS :

- ASMR I, majeure
- ASMR II, importante
- ASMR III, modérée
- ASMR IV, mineure
- ASMR V, inexistante.

Par ailleurs, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) qui fait aussi partie de la HAS, va dans certains cas participer à l'EME. Elle a pour mission de réaliser ou valider des études médico-économiques mais aussi établir et diffuser des recommandations médico-économiques (29). Plus précisément, elle va émettre un avis d'efficience pour les produits qui revendiquent une ASMR élevée (I à III) et qui sont susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de santé de l'assurance maladie.

Cette notion d'impact significatif a été défini dans un décret précisant que : « Le produit ou la technologie a ou est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie compte tenu de son incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades et, le cas échéant, de son prix » (30). Pour la HAS, si l'industriel ne revendique pas un tel impact, il suffit que le chiffre d'affaires annuel du produit toutes indications confondues soit supérieur ou égal à 20 millions d'euros (la deuxième année pleine de commercialisation) pour que la procédure soit enclenchée (31).

En prenant en compte les évaluations réalisées par ces instances, différents accords conventionnels seront négociés entre le CEPS et l'entreprise. S'il y a désaccord, le comité fixera le prix de façon arbitraire. De plus, le comité va également pouvoir fixer des différents niveaux de remises à partir d'un certain volume dans un certain nombre de cas ce qui permet de faire du PPI. Au final, trois éléments importants sont négociés par le CEPS : il y a le prix facial, le prix net et le volume qui va définir l'impact.

D'autres pays, comme l'Italie, ne vont pas différencier le prix en fonction de l'indication mais réaliser des ajustements à travers notamment l'utilisation de contrats innovants (modalité c). Il y a deux instances au sein de l'AIFA qui sont responsables de l'évaluation des candidats médicaments au remboursement. D'une part, la Commissione Tecnico Scientifica, commission scientifique technique, évalue la valeur thérapeutique d'un produit et donne des conseils sur le remboursement. D'autre part, le Comitato Prezzi e Rimborso, comité de prix et de remboursement, négocie avec les industriels en fonction des recommandations de la commission scientifique. Les discussions avec le comité portent non seulement sur les prix mais aussi sur les contrats innovants qui sont réalisés autour de chaque indication (32).

D'une part, en s'accordant sur un prix qui reflète la valeur d'un produit par indication, les payeurs ne risquent plus de payer trop cher un médicament dont la valeur ajoutée sera limitée ou nulle. D'autre part, les fabricants ne sont pas découragés de demander des extensions d'AMM pour des indications qui offrent une valeur supplémentaire par rapport aux indications existantes. Toutefois, quelques défis opérationnels pour la fixation d'un PPI, liés à la disponibilité des données et à la capacité de gérer des accords qui impliquent des prix de vente nets différents par indication, doivent encore être surmontés.

## **Chapitre II : Application des mesures économiques dans le domaine de l'oncologie**

### **2.1 Préambule**

L'émergence d'immunothérapies et de thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge du cancer (33). D'une part il y a les immunothérapies qui permettent de stimuler le système immunitaire qui va ainsi pouvoir éliminer les cellules tumorales. Il y a ensuite les thérapies ciblées qui vont viser les anomalies oncogéniques de façon spécifique. Ces traitements ont permis ainsi de réduire considérablement les effets secondaires importants liés à l'utilisation de chimiothérapies et améliorer la tolérance.

Les dépenses en médicaments oncologiques ont régulièrement augmenté au fil du temps, non seulement en raison de la hausse des prix de lancement, mais également en raison du nombre de patients traités qui croît. D'une part, à cause de la hausse de la prévalence et d'autre part en raison du fait que de nombreux cancers sont désormais considérés comme des maladies chroniques (34). Cela complique les besoins en soins de santé et les coûts associés avec de nombreux patients nécessitant un traitement à long terme et une prise en charge multidisciplinaire pour la gestion des effets secondaires.

En plus de prix de lancement élevés, l'érosion naturelle des prix n'est pas toujours observée dans la catégorie de médicaments oncologiques. Plusieurs études américaines relatent ce phénomène qui est particulièrement visible aux États-Unis mais qui peut aussi être identifié en Europe (35). L'une d'entre elles a étudié l'évolution des coûts mensuels moyens pour une cohorte de 24 médicaments anticancéreux injectables brevetés qui ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) entre 1996 et 2012 (36). Avec une période de suivi moyen de 8 ans, la variation en pourcentage du coût pour tous les médicaments était en moyenne de +25%. Cette augmentation après ajustement par rapport à l'inflation demeurait élevée et était égale à +18%.

L'augmentation des prix et des niveaux d'utilisation est visible et impacte les dépenses réalisées par les systèmes de santé. Regardons l'exemple français. L'Institut National du Cancer (INCa) publie sur son site une rubrique sur les données relatives aux dépenses en oncologie en France (37). On peut diviser les dépenses en trois catégories : celles liées aux anticancéreux de la liste en sus, celles des médicaments dispensés en rétrocession ou de ceux délivrés en officine.

La liste en sus est un dispositif dérogatoire destiné à garantir le financement de spécialités particulièrement onéreuses dont l'introduction dans les tarifs des Groupes Homogènes de Séjour (GHS) pour certaines de leurs indications n'est pas adaptée. Depuis plusieurs années, les dépenses des médicaments contre le cancer inscrits sur la liste en sus augmentent et progressent fortement surtout depuis 2017. Entre 2018 et 2019, le montant consacré aux anticancéreux a augmenté de 18,3% dans le secteur public pour dépasser les deux milliards d'euros et de 10,6% dans le privé (Figure 2).

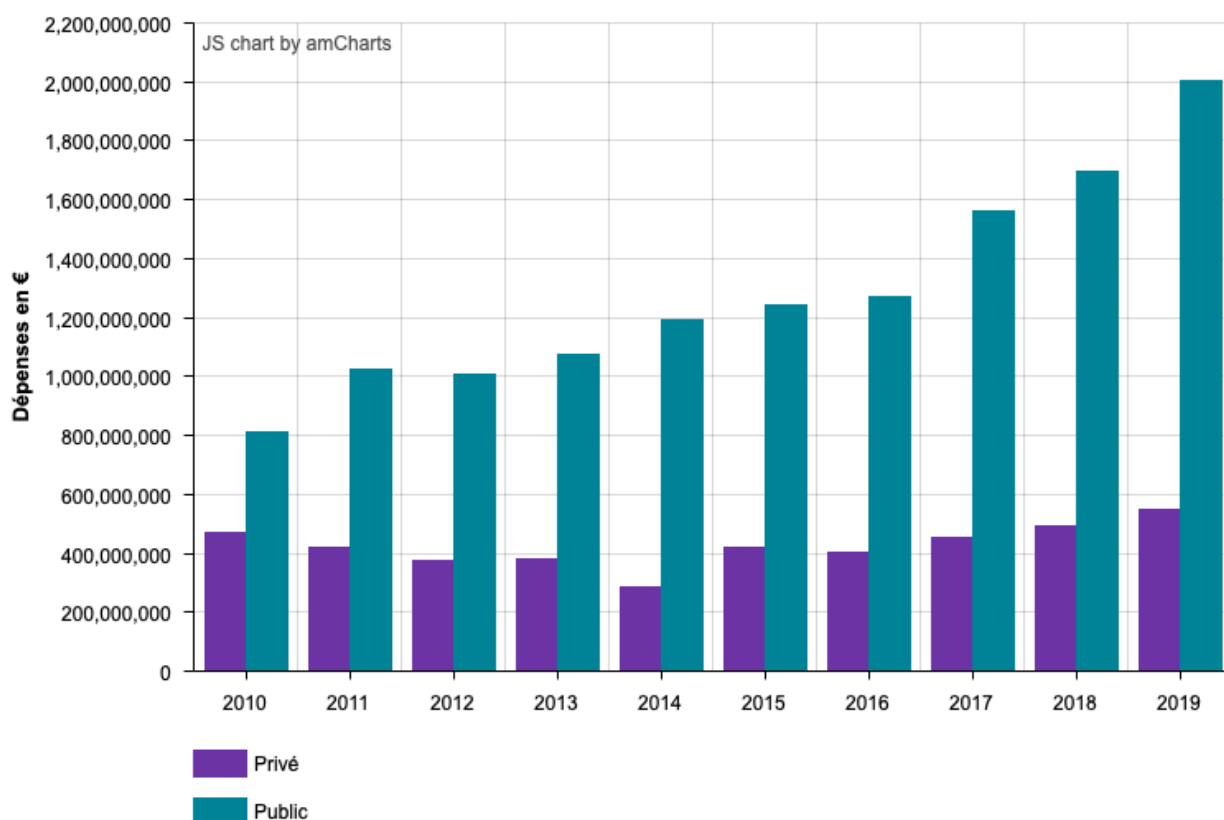
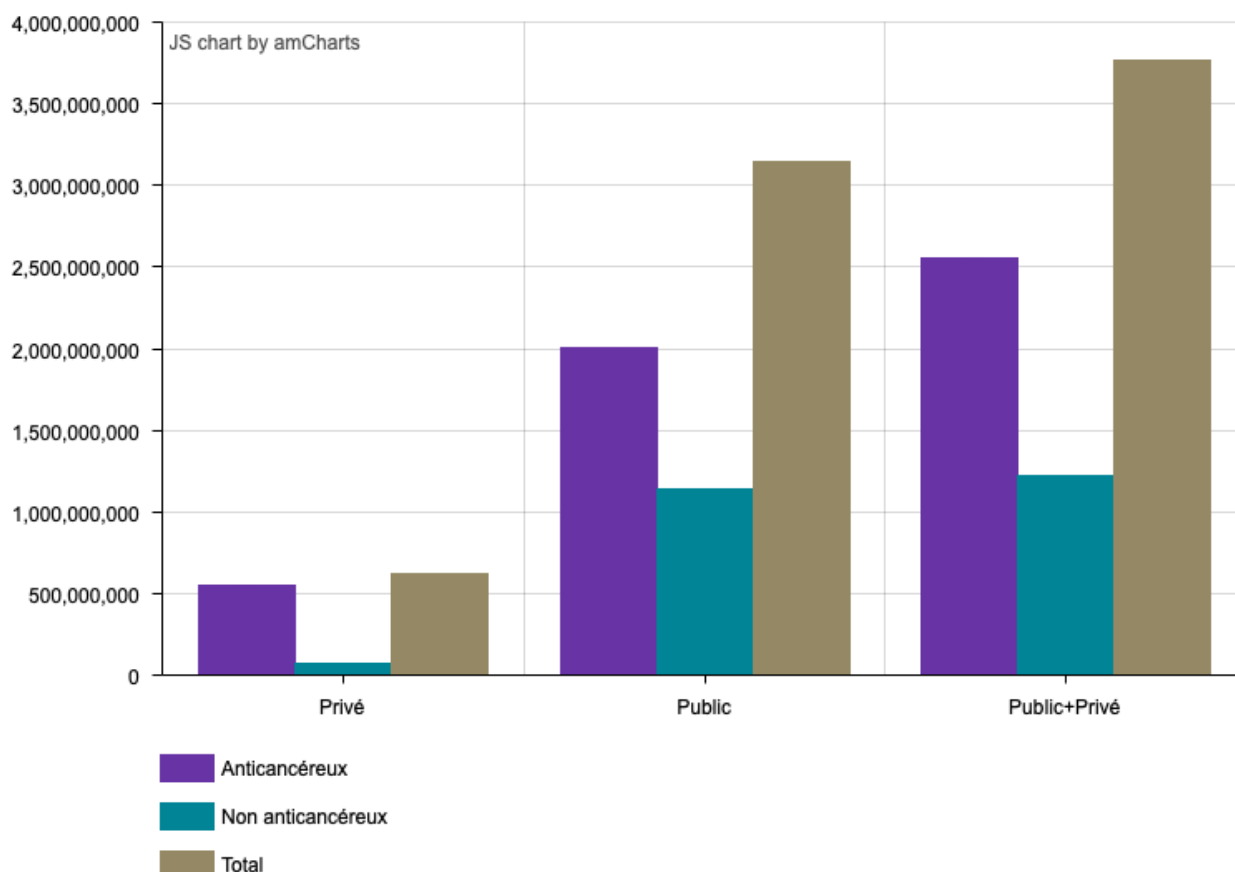


Figure 2 Évolution des dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (Médecine Chirurgie Obstétrique), selon le secteur d'établissement (Source : INCa, 2020)

Si on essaie de comparer la part des dépenses consacrées aux anticancéreux à l'ensemble des médicaments de la liste en sus, on se rend compte qu'elle s'élève à 88% dans le privé et à 64% dans le public (Figure 3). Le premier poste de dépenses dans le secteur public correspond aux immunothérapies suivi par les thérapies ciblées. Cela démontre que la prise en charge d'un patient atteint de cancer nécessite, dans la majorité des cas, la prescription d'un médicament très innovant et coûteux.



*Figure 3 Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier (MCO) en 2019 (Source : INCa, 2020)*

En ce qui concerne le remboursement des médicaments sur la liste de rétrocession, en 2019 le montant global était toutes spécialités confondues de 2,1 milliards d'euros (en baisse de 11% par rapport à 2018). A l'inverse des autres médicaments, les antinéoplasiques étaient les seuls en augmentation de 6,6% par rapport à 2018 et représentaient plus d'un quart du total des remboursements de la liste de rétrocession en 2019. La première place des dépenses en rétrocession est détenue par les immunothérapies qui représentent 81% du total des remboursements.

L'évolution des remboursements des médicaments anticancéreux délivrés en officine suit la même tendance. En 2019, les dépenses consacrées aux anticancéreux ont augmenté de 16,6% par rapport à l'année précédente et la part qu'ils représentent atteint 14% des dépenses réalisées la même année. Le premier poste de dépenses en officine est tenu par les thérapies ciblées dont la part ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. La part d'immunothérapies reste minime en ville et cela peut s'expliquer par le fait que la grande majorité de ces thérapies sont disponibles uniquement en milieu hospitalier.



Tout comme en France, à l'échelle mondiale, les coûts associés aux soins oncologiques sont plus élevés que pour n'importe quelle autre maladie (38). Ces coûts n'incluent pas uniquement le prix d'acquisition des traitements mais aussi les dépenses de diagnostic, de chirurgie, d'hospitalisation et de soins de fin de vie. Ces phénomènes ne sont pas prêts de s'atténuer et les innovations attendues vont mettre davantage à rude épreuve la soutenabilité financière de cette catégorie de dépenses.

## 2.2 Prédilection des contrats innovants pour l'oncologie

Plusieurs études publiées dans la littérature suggèrent que les contrats innovants sont courants pour les thérapies à coût élevé, en particulier les médicaments pour traiter le cancer et les maladies rares. Les agents antinéoplasiques constituent la classe thérapeutique avec le plus grand nombre de contrats innovants comme l'indiquent les données présentées dans la Figure 4.

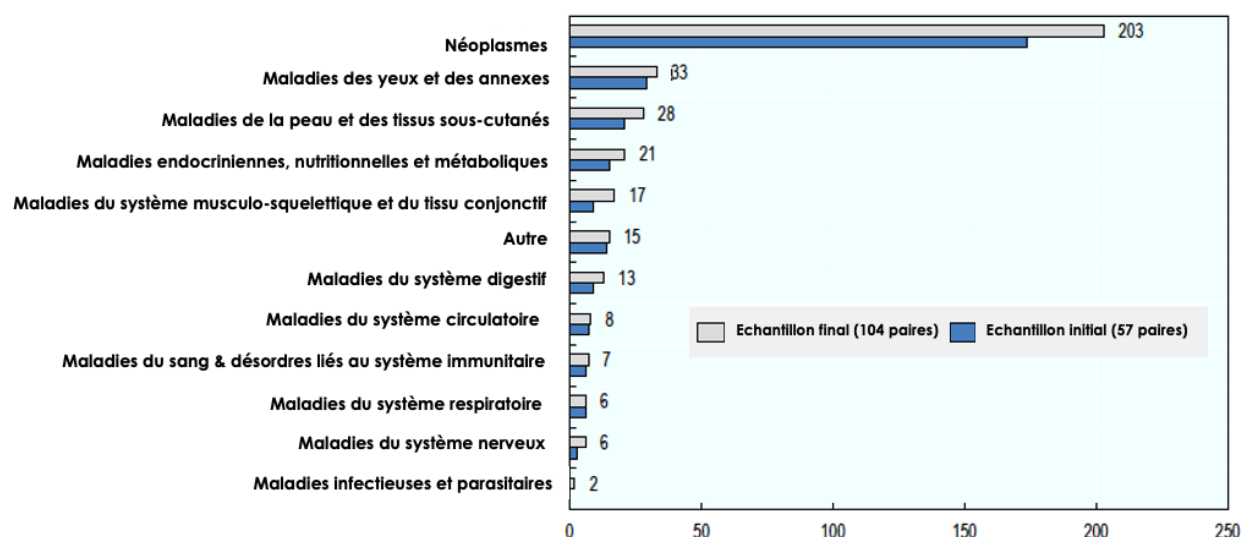


Figure 4 Nombre de contrats d'innovation pour les paires produit/indication par chapitre de DCI-10 dans 14 pays de l'OCDE (Source : OCDE, 2019)

L'utilisation des contrats de façon prédominante pour des médicaments dans le domaine de l'oncologie est due, en dehors du coût des thérapies élevé, aux spécificités de la prise en charge du cancer et des caractéristiques des produits.

### A. Utilisation de traitements en combinaison

Pour le cancer de plus en plus de combinaisons de médicaments sont testées et approuvées. Lorsque les différents médicaments peuvent être combinés dans une seule forme pharmaceutique, un comprimé par exemple, le calcul du prix de l'association apparaît relativement simple. Cependant, dans la plupart des cas, il n'est pas possible d'avoir la combinaison dans une seule forme pharmaceutique, et le prix devient substantiellement plus complexe à définir.

Par exemple, les médicaments Yervoy® (ipilimumab) et Opdivo® (nivolumab) du laboratoire BMS présentent de meilleurs résultats dans le cancer du rein lorsqu'utilisés simultanément par rapport au traitement de référence Sutent® (sunitinib) (39). En théorie, le prix devrait être fixé de telle façon afin que le bénéfice de chaque constituant

soit récompensé. Cependant, mettre cela en pratique s'avère être un exercice complexe.

Dans son rapport d'activité de 2017, le CEPS décrit les modalités de fixation de prix pour les associations thérapeutiques (40). Lorsque des associations impliquent des spécialités déjà évaluées et tarifées dans le cadre d'une monothérapie, des impacts budgétaires non anticipés initialement peuvent apparaître. L'émergence d'une nouvelle utilisation en association implique donc une réévaluation du prix. De plus, le coût de l'association doit suivre les mêmes règles de fixation de prix par rapport aux comparateurs disponibles. La doctrine consiste à dire que «  $1+1 = 1$  », cela implique que la combinaison va être traitée comme dans une évaluation classique entre la thérapie évaluée et celle de référence. En pratique, pour des options dont le niveau d'ASMR est équivalent, le coût net global de l'association ne peut être supérieur de plus de 10% au coût du traitement de référence.

De plus, dans le cas d'associations de médicaments de différentes sociétés, les défis de la fixation de prix sont importants. Lors du processus de négociation plusieurs facteurs seront pris en compte, tels que le nombre de médicaments dans la combinaison considéré comme innovant, la durée du brevet pour chacun des composants ou le taux de pénétration de chaque médicament.

Il est également important d'évaluer l'impact qu'aura l'association en termes de durée de traitement par rapport aux alternatives. En oncologie, il est courant qu'une nouvelle association apporte une plus grande survie et par conséquent une plus longue période de traitement. Les contrats de performance peuvent être d'une extrême importance dans ce contexte, car ils permettent de fixer des remises ou des limites sur les coûts de ces associations (41).

### *B. Indications multiples*

De nombreux médicaments actuellement disponibles, et bien d'autres dans les pipelines de l'industrie pharmaceutique, sont susceptibles d'être efficaces dans de multiples indications. Plus de 50% des principaux médicaments anticancéreux commercialisés en 2014 avaient plusieurs indications. En 2020, cette part était estimée à 75% (25). Ces données doivent être prise en compte car l'augmentation de la population-cible liée à l'ajout d'une nouvelle indication influence les termes selon lesquels un produit accède au marché.

C'est pour cela que la fixation d'un prix par indication ou la mise en place de contrats innovants par indication peuvent être des solutions intéressantes. Le médicament Opdivo® (nivolumab) est considéré comme innovant et est indiqué dans plus de dix indications oncologiques. Pour cette spécialité, on retrouve dans cinq pays européens, quatre contrats de performance distincts pour quatre indications dans lesquelles le médicament est autorisé. La Belgique, l'Angleterre, les Pays-Bas, le Portugal et la Suède, proposent des contrats innovants pour cet anticorps monoclonal dans les indications suivantes (8):

- Cancer non à petites cellules
- Mélanome
- Carcinome rénal
- Cancer tête et cou.

Cela permet à BMS, le laboratoire qui le commercialise, de percevoir des niveaux de rémunération et définir des conditions d'accès au marché distincts pour chaque indication. Pour le payeur, ces modalités de financement permettent de rémunérer le laboratoire en fonction de la valeur réelle apportée dans chaque indication.

### *C. Incertitudes du bénéfice clinique*

Plusieurs initiatives ont été mises en place au niveau européen pour permettre une mise à disposition plus précoce des médicaments. Cette accélération conduit à ce que certains produits arrivent sur le marché sans qu'il y ait des preuves suffisamment robustes du bénéfice sur la survie ou la qualité de vie (42). Ces incertitudes représentent un vrai défi pour les payeurs et pourraient être réduites si les industriels et les agences d'EMA collaboraient davantage dès les stades les plus précoces de développement clinique.

La conception des essais cliniques, notamment le choix de la population de l'étude et du comparateur, est cruciale (43). Dans le choix de la population, le stade d'évolution de la maladie peut influencer le résultat. Par exemple, le ramoxifene et l'Herceptin® (trastuzumab) se sont révélés être plus efficaces et coût-efficaces dans la prise en charge précoce du cancer du sein que dans des stades plus développés. Pour le choix du comparateur, la réalisation d'un essai contre placebo peut être envisagée mais la pratique clinique standard doit être privilégiée. Aussi, l'utilisation de biomarqueurs, surtout en oncologie, peut impacter fortement les résultats de l'étude.

La survie globale (SG) est considérée comme étant le *gold standard* pour la démonstration de l'efficacité dans les essais cliniques oncologiques. Toutefois, la mesure de la SG peut être rendue plus difficile à cause des cross-over. On utilise ces derniers pour faire face aux problèmes éthiques associés à l'utilisation de témoins placebo lorsque les données d'efficacité du traitement à l'étude sont considérées comme suffisantes. Ces cross-over peuvent conduire à des défis statistiques dans l'analyse de la SG et du rapport coût – efficacité. De plus, un temps de suivi long est nécessaire pour pouvoir prouver un gain significatif de SG (44). Dans les cas où la SG ne peut être utilisée, la survie sans progression (SSP) peut être choisie ou l'amélioration de la qualité de vie (23).

Tout cela prouve que les décisions prises sur un grand nombre de paramètres lors de la mise en place des essais cliniques oncologiques peuvent influencer fortement l'issue des études. C'est pour cette raison que les rencontres précoces (ou *early dialogue*) entre agences et industriels ont vu le jour (45). Ces dispositifs sont optionnels et sont réservés à des médicaments qui répondent à des critères de sélection prédéfinis. Ils permettent que le laboratoire reçoive des recommandations sur des questions liées au plan de développement clinique pour les spécialités.

Les bouleversements de prise en charge dans le traitement du cancer et l'incertitude du profil bénéfice-risque nécessitent par conséquent des modèles de financement alternatifs qui soient adaptés à ces particularités.

## 2.3 Exemples et efficacité des outils de maîtrise des dépenses pharmaceutiques

### A. Exemples et bilan des contrats financiers

Pour parler des contrats dans le domaine de l'oncologie, nous utiliserons des exemples provenant de différents pays européens et étudierons leur application dans ce domaine thérapeutique. Ces exemples sont parfois limités en raison de la confidentialité qui entoure ces données. Dans cette analyse nous avons inclus le Royaume-Uni malgré son départ de l'UE le 31 Décembre 2020 suite au Brexit.

Tout d'abord à l'exception de l'Italie, la majorité des accords innovants en Europe ont historiquement été de nature financière (17). Cela s'explique par le fait qu'ils se sont avérés moins coûteux à mettre en œuvre et moins difficiles à surveiller que les contrats de performance. On retrouve néanmoins en Italie des exemples de contrats financiers au niveau du patient. Dans le carcinome rénal, une remise est appliquée pour les premiers cycles de traitement par Sutent® (sunitinib) ou Votrient® (pazopanib) pour chaque patient éligible (46).

En Angleterre, au Pays de Galle et en Ecosse, les schémas « classiques » avec des remises prennent le dessus. Même si d'autres types de contrats financiers sont en théorie possibles, les différences au niveau de la chaîne de distribution des médicaments peuvent parfois impacter leur faisabilité. Par exemple, en Ecosse la délivrance de certains traitements en ville, qui sont délivrés ailleurs à l'hôpital, peut empêcher la mise en œuvre de mesures de régulation au niveau de la population ou du patient (comme la fixation de plafond de dépenses). Depuis janvier 2018 en Angleterre et au Pays de Galles pour Kisplyx® (lenvatinib) dans le carcinome rénal (CCR), une simple remise au point d'achat a été convenue de manière confidentielle entre le ministère de la Santé et l'entreprise (8). Un autre type de contrat financier consiste en la mise en place d'un capping. Toujours en Angleterre et au Pays de Galles on retrouve ce type de pratique pour le Revlimid® (lenalidomide) dans le traitement des syndromes myélodysplasiques (47). L'entreprise est rémunérée jusqu'à 26 cycles mensuels de traitement, mais doit fournir les produits gratuitement aux patients qui reçoivent plus de 26 cycles (Tableau 3).

Tout comme en Angleterre, en République Tchèque la majorité des contrats financiers sont des remises confidentielles. Ces remises sont appliquées afin d'atteindre le consentement à payer, ou seuil de ratio coût-efficacité limite fixé par le décideur, qui est égal à trois fois le PIB national tchèque.

Tableau 3 Exemples de contrats financiers pratiqués dans le domaine de l'oncologie (Source : EMA, 2021)

Type de contrat		Pays	Médicament (principe actif)	Titulaire/ Date AMM	Détails contrat
Remises confidentielles		Angleterre/ Pays de Galles	Kisplyx® (lenvatinib)	Eisai 25/08/2016	Au point d'achat
Au niveau du patient	Premières doses gratuites ou avec remise	Italie	Sutent® (sunitinib) Votrient® (pazopanib)	Pfizer 19/07/2006 Novartis 14/06/2010	Remise pour les premiers cycles
	Capping	Angleterre/ Pays de Galles	Revlimid® (lenalidomide)	BMS 14/06/2007	Gratuit > 26 cycles

Une étude de littérature a montré que ces réductions simples de prix sont majoritaires malgré le fait qu'elles présentent le moins de possibilités de partage de risque entre le payeur et le titulaire de l'AMM (17). Le moteur principal derrière ce choix est le système de référencement externe des prix ou IRP. Les contrats financiers permettent ainsi une fixation de prix différente entre les pays de façon confidentielle.

L'IRP mis en place dans plusieurs pays et l'existence de prix nets confidentiels expliquent en partie l'émergence des contrats financiers qui permettent de contourner ce système. Il est intéressant de remarquer qu'en Europe, les initiatives pour augmenter la transparence des prix des médicaments se multiplient. Depuis plusieurs années déjà, des associations de patients se sont exprimés en faveur d'une plus grande transparence des prix. La crise sanitaire générée par l'épidémie de Covid-19, a augmenté davantage la pression de l'opinion publique sur les responsables politiques qui sont appelés à se saisir du problème et répondre aux interrogations des citoyens par rapport aux contrats négociés avec les laboratoires (48). Le projet European prices database (EURIPID) qui a été établi en ligne avec le Directive de la Transparence 89/105/CE, est un exemple d'initiative pour améliorer le partage d'informations entre autorités compétentes concernant la prise en charge des médicaments (49). Il s'agit d'une collaboration volontaire à but non lucratif des autorités européennes de fixation de prix et de remboursement, pour un partage mutuel des informations sur les prix des médicaments. L'objectif est de créer une base de données en ligne, avec des informations complètes sur les prix, qui soit disponible pour les décideurs. En 2017, 25 pays européennes prenaient part à cette initiative (50). Toutefois, pour l'instant, les pays membres choisissent de ne pas partager les prix nets réellement payés sur cette base de données.

## *B. Exemples et bilan des contrats de performance*

Dans un contrat de performance, la prise en charge peut-être conditionnée au développement de preuves ou dépendre du résultat clinique. Nous allons dans cette partie, étudier des exemples de contrats en oncologie négociés en Europe pour illustrer ces différents sous-type de contrats de performance. Nous analyserons également l'efficacité de ces mesures lorsque des données provenant d'évaluations réalisées par les pays européens sont disponibles et le permettent.

### *- Exemple de financement conditionné à la collecte de nouvelles données*

A l'échelle de la population, au Royaume-Uni le Cancer Drugs Fund (CDF) mis en place en 2011 permet l'application de contrats type « payer pour voir » (51). Les dépenses du fonds sont passées de 200 millions de livres en 2012 à plus du double en 2015 ce qui a provoqué un débat et a abouti en 2016 à sa mise à jour. Son budget maximum s'élevait alors à 340 millions d'euros. Suite à cette réforme, pour toute nouvelle indication dans le domaine de l'oncologie faisant l'objet d'une demande d'AMM, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dispose des possibilités d'évaluation suivantes:

- « recommandé pour l'évaluation standard » ;
- « non recommandé pour l'évaluation standard » ;
- « recommandé pour l'utilisation au sein du CDF ».

Dès que le CHMP donne un avis positif sur la mise sur le marché d'un anti-cancéreux, le NICE prend une décision par rapport au type d'évaluation qu'il va pratiquer. Pour décider quels médicaments le NICE recommande pour une utilisation via le CDF, il faut pouvoir répondre « oui » à l'ensemble des questions suivantes (52):

1. Pourquoi le médicament n'est-il pas recommandé? Est-ce dû à une incertitude clinique?
2. Le médicament a-t-il le potentiel d'être coût-efficace au prix actuel?
3. La collecte de données pourrait-elle réduire l'incertitude clinique?
4. Les études en cours fourniront-elles des données utiles?
5. La collecte de données est-elle possible?

Lorsque l'AMM est obtenue, les médicaments recommandés pour l'utilisation via le CDF pourront être financés le temps que le NICE rende son évaluation finale. Pour ces médicaments un contrat est négocié qui détaille les modalités de collecte des données, la population éligible, les données attendues, le niveau de prix et de



remboursement. L'évaluation selon le processus CDF permet de collecter des données supplémentaires pendant deux ans au maximum. A l'issue de cette période, le NICE se positionnera en faveur d'une prise en charge standard par le National Health Service (NHS) si les données sont probantes ou à une absence de prise en charge (Figure 5) (53).

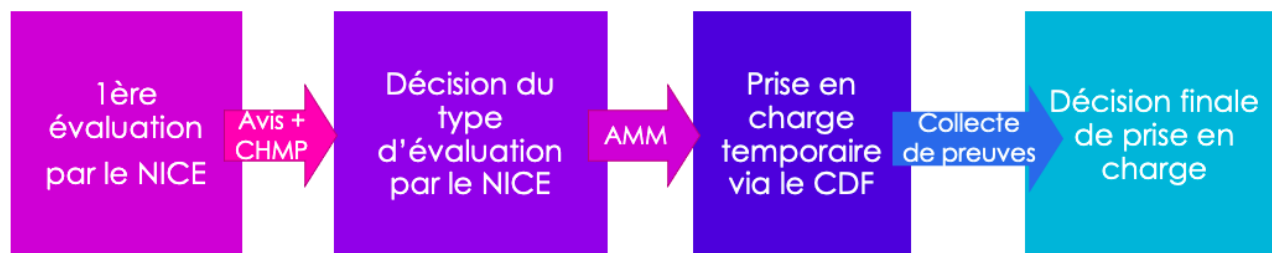


Figure 5 Processus de prise en charge des médicaments oncologiques via le CDF au Royaume-Uni (Source : NHS, 2016)

Actuellement et ce jusqu'en Février 2022, le médicament Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) est couvert grâce au CDF à condition que des preuves supplémentaires soient recueillies pour réduire l'incertitude entourant les estimations de survie (54). Ces preuves comprennent un essai de phase II et des données d'observation provenant d'un registre du cancer. À l'expiration de cet accord, en février 2022, le médicament sera réévalué par le NICE et si les preuves sont insuffisantes ou si le médicament est considéré comme n'étant pas cliniquement efficace ou coût-efficace, le médicament pourrait être retiré du CDF et ne plus être disponible au Service national de santé britannique. Dans ce cas, les patients continueront de recevoir le médicament aux frais de la société pharmaceutique jusqu'à ce que le médecin prescripteur juge approprié d'arrêter le traitement.

Dans une recherche visant à évaluer comment le CDF réformé a été utilisé depuis sa mise en œuvre, il a été montré que la collecte de données d'observation incontrôlée peut ne pas être un mécanisme approprié pour traiter une partie des incertitudes clés (55). En effet, dans l'évaluation des médicaments oncologiques les incertitudes sont souvent liées à des extrapolations de survie à long terme ou à l'absence de comparateur pour les essais simple-bras. En pratique donc, le CDF agit comme un mécanisme d'accès temporaire pour les traitements qui reçoivent une AMM basée sur des données d'essai précoce à bras unique jusqu'à ce que des données à plus long terme et / ou de phase III soient disponibles.

- Exemple de financement où le paiement est lié au résultat

Pour illustrer les contrats type « satisfait ou remboursé » nous avons choisi un exemple en Italie, pays leader dans l'utilisation du dispositif de paiement à la performance. C'est l'agence italienne du médicament, Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), qui gère les demandes de prise en charge pour certaines molécules onéreuses (56). Le pharmacien hospitalier doit adresser une demande pour chaque produit sous paiement à la performance à l'AIFA. L'agence constitue de cette façon un registre des patients traités. Si les résultats attendus ne sont pas au rendez-vous ou s'il y a des effets indésirables importants, le pharmacien hospitalier doit le signaler à son autorité régionale de santé et à l'AIFA. Dans ce cas un rabais de prix ou un retour de l'argent perçu pour le traitement est pratiqué. Ce type de contrat contient une clause de paiement à la performance mais permet aussi de mener une étude observationnelle de l'efficacité et de la sécurité du produit. Cela a été appliqué à Sprycel® (dasatinib) dans la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) où une remise de 50% sur le prix du premier cycle est effectuée pour les patients ne répondant pas au traitement.

Les exemples utilisés plus haut pour illustrer l'utilisation des contrats de performance sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 Exemples de contrats de performance pratiqués dans le domaine de l'oncologie (Source : EMA, 2021)

Type de mesure	Pays	Médicament (principe actif)	Titulaire/ Date AMM	Indication
Payer pour voir	Royaume-Uni via le CDF	Yescarta® (axicabtagene ciloleucel)	Kite Pharma 23/08/2018	Lymphome de Hodgkin
Satisfait ou remboursé	Italie	Sprycel® (dasatinib)	BMS 20/11/2006	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

Malgré l'ancienneté du dispositif en Italie, peu d'évaluations sont disponibles. La difficulté d'évaluation globale des mesures prises en Italie est liée au fait qu'à quelques exceptions près (province autonome de Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Lombardie, Piémont et Veneto), les autorités régionales gèrent leur propre formulaire pharmaceutique hospitalier sur la base des conseils de leurs commissions thérapeutiques régionales (32). Par conséquent, une question centrale qui se pose est de savoir si les régions, qui sont financièrement responsables des dépenses de santé,

sont vraiment en mesure de récupérer les remboursements des fabricants.

En 2013, l'AIFA a publié pour la première fois les sommes théoriques que les industriels devaient rembourser suite à la mise en place des contrats innovants. Le montant total s'élevait à 46,3 millions d'euros (57). Toutefois, un tiers de cette somme n'a pas pu être récupéré en raison de litiges avec les industriels dans 22% des cas ou de demandes trop tardives de la part des hôpitaux dans 11% des cas. In fine, seul 31,3 millions d'euros ont pu être collectés, ce qui équivaut à environ 5% des dépenses totales engagées pour les médicaments faisant l'objet de contrats innovants. Dans l'expérience italienne, les contrats de partage de coûts (avec les remises) semblent être plus efficaces dans la diminution des dépenses plutôt que les contrats de partage de risques ou contrats de performance. Malgré ces données, ces dispositifs sont toujours utilisés dans la péninsule. Plusieurs autres pays ont essayé d'appliquer des contrats de performance mais ont ensuite fait marche arrière ou ont apporté des modifications importantes aux dispositifs en place.

En Suède, une évaluation réalisée par deux universités en 2007 a révélé que les financements conditionnés à la collecte de preuves aboutissaient à des études qui étaient principalement de mauvaise qualité et n'étaient pas en mesure de répondre aux questions posées. Cela a conduit à un changement dans la conception de ces contrats. Dès lors, l'approche « satisfait ou remboursé » permettant de contrôler l'utilisation et le paiement sur la base des données d'utilisation est privilégiée (8).

Aux Pays-Bas plusieurs articles scientifiques se sont penchés sur l'évaluation des bénéfices des contrats de performance. Ce pays fait partie des pionniers dans la mise en œuvre des contrats innovants en Europe (58). Dès 2006, l'autorité nationale hollandaise en matière de santé a choisi un schéma de financement conditionnel pour les médicaments hospitaliers de coût élevé à travers une collecte de données complémentaires sur quatre ans. Afin d'être financées les spécialités devaient répondre à trois critères :

- Avoir un impact budgétaire supérieur à 2,5 millions d'euros par an ;
- Apporter une valeur thérapeutique ajoutée par rapport aux comparateurs disponibles ;
- Être coût-efficaces en comparaison aux protocoles utilisés.

Ce schéma de financement a été arrêté en 2012 et depuis il n'existerait plus de contrats de paiement à la performance aux Pays-Bas. En effet, comme en Suède les évaluations

réalisées ont conclu que ce type de mesure permettait un accès plus rapide de ces options thérapeutiques au marché mais les preuves générées n'étaient pas assez robustes pour répondre aux incertitudes. Cela peut s'expliquer par les faiblesses identifiées dans la conception et la mise en œuvre des contrats. De plus, l'application des accords de performance a été interrompue en raison de leur incapacité à faire face à la dynamique du marché, ce qui est particulièrement présent en l'oncologie (17). En effet, l'arsenal thérapeutique de ce domaine évolue très rapidement avec l'apparition rapide de concurrents.

L'évaluation de l'expérience en Belgique a été faite en 2017 par un organisme indépendant (59). Cette étude reconnaît que les contrats offrent l'avantage à court terme de prendre en charge des nouveaux médicaments à des prix confidentiels inférieurs, même si aucune valeur thérapeutique ajoutée n'a été reconnue pour 30% des contrats. Cette donnée remet donc en cause la nécessité d'un contrat dans ces cas. L'évaluation a également conclu que les contrats innovants fondés sur les performances ne réduisaient pas l'incertitude entourant les performances des produits en termes de rapport coût-efficacité. Il est important de préciser que la confidentialité de l'aspect financier des accords et la non-publication des résultats des analyses de données portaient préjudice à une évaluation solide de l'effet des accords sur l'incertitude autour de la performance des produits et des budgets de soins de santé.

En France, le recours aux contrats de performance est défini par l'article 12 de l'Accord-cadre entre le CEPS et le Leem : « Au cas où les modalités de fixation des prix de droit commun ne permettraient pas de trouver un accord, le prix de certains médicaments peut être fixé, à la demande du Comité ou de l'entreprise, conditionnellement au résultat de la performance constatée en vie réelle » (60).

Un retour d'expérience est relaté par le CEPS dans son rapport d'activité de 2019 (20). Le Comité a observé que ce type de contrat (appelé clause de performance ou de résultats) ne permettait pas de maîtriser l'aléa de l'utilisation en vie réelle et a émis des réserves « sur le fait de faire reposer la régulation sur ce type de mécanisme. » Ils ajoutent : « Ce type de contrat ne suffit pas à régler la question du niveau et de la dynamique du prix ».

Par ailleurs, une enquête réalisée par l'OCDE auprès de plusieurs experts du domaine semble confirmer l'expérience relatée par ces pays concernant les contrats de

performance. La démarche « satisfait ou remboursé » semble être un mode de régulation des budgets oncologiques efficace en limitant la prise en charge par les payeurs pour les patients non-répondants. Dans le cas de figure « payer pour voir », l'accès aux innovations est accéléré pour les patients dans les cas où l'efficacité en vie réelle ou le rapport coût-efficacité n'est pas encore établi. Toutefois, les questionnements existants peuvent parfois ne pas être résolus à l'issue de la période de collecte de données. Dans ces cas de figure un des objectifs principaux n'est pas atteint ce qui pose de sérieux problèmes.

De plus, ces experts relatent que la charge administrative liée à l'exécution de ces contrats (tel que la création de registres spécifiques pour la collecte de données) requiert des ressources matérielles et humaines importantes. Enfin, le haut degré de confidentialité qui entoure les conditions d'application et les données obtenues est, dans la majorité des cas, contreproductif.

On constate une fois de plus que l'aire thérapeutique de l'oncologie se prête bien à ce type de contrats, que ce soit pour les contrats « payer pour voir » ou « satisfait ou remboursé » : les produits devant répondre à un besoin médical non couvert.

### *C. Niveau d'utilisation dans l'Union Européenne et le Royaume-Uni*

L'application des contrats d'innovation est hétérogène d'un pays à l'autre (61). Tout d'abord, la variété des systèmes de santé et l'état économique de chaque pays européen impacte les procédures de fixation des prix et de remboursement. De plus, les différences liées aux infrastructures de collecte de données et chaîne l'application des contrats innovants.

Tel que présenté dans le Tableau 5, l'enquête de l'OCDE et des sources publiques indiquent qu'en 2019, les contrats innovants étaient ou avaient été utilisés dans au moins 22 pays parmi les 27 pays membres de l'UE et le Royaume-Uni (8).

Tableau 5 États où des contrats innovants sont utilisés ou l'ont été dans le passé (Source : OCDE, 2019)

EU-28	Financiers	Basés sur la performance	Notes
<i>Allemagne</i>	Non	Non	
<i>Autriche</i>	Oui	Absence données	
<i>Belgique</i>	Oui	Oui	
<i>Bulgarie</i>	Oui	Oui	Les contrats sont nécessaires pour tous les nouveaux médicaments couverts depuis 2015 et pour les médicaments brevetés couverts avant 2015 pour maintenir la couverture (Ferrario et al., 2017).
<i>Chypre</i>	Oui	Non	Une enquête de 2012 a retrouvé 5 contrats d'innovation (Ferrario and Kanavos, 2013)
<i>Croatie</i>	Oui	Oui	
<i>Danemark</i>	Oui	Non	
<i>Espagne</i>	Absence données	Oui	
<i>Estonie</i>	Oui	Oui	
<i>Finlande</i>	Oui	Non	Depuis 2017, des contrats financiers et basés sur le performance sont inscrits dans la loi.
<i>France</i>	Oui	Oui	
<i>Grèce</i>	Absence données	Absence données	
<i>Hongrie</i>	Oui	Oui	
<i>Irlande</i>	Absence données	Absence données	
<i>Italie</i>	Oui	Oui	
<i>Lettonie</i>	Oui	Oui	
<i>Lituanie</i>	Oui	Oui	
<i>Luxembourg</i>	Absence données	Absence données	
<i>Malte</i>	Oui	Absence données	Une enquête de 2012 a retrouvé 1 contrat d'innovation (Ferrario and Kanavos, 2013)
<i>Pays-Bas</i>	Oui	Oui	
<i>Pologne</i>	Oui	Oui	Des enquêtes ont révélé que des contrats sont utilisés mais sont confidentiels (Ferrario et al., 2017; Rotar et al., 2018).
<i>Portugal</i>	Oui	Oui	Une enquête de 2012 a retrouvé 84 contrats d'innovation (Ferrario and Kanavos, 2013)
<i>République Tchèque</i>	Oui	Oui	
<i>Roumanie</i>	Oui	Oui	
<i>Royaume-Uni</i>	Oui	Oui	
<i>Slovaquie</i>	Non	Non	Pas de contrats mis en place jusqu'en 2017 mais discussions pour intégration dans le cadre législatif (Ferrario et al., 2017).
<i>Slovénie</i>	Oui	Absence données	Les contrats sont obligatoires pour tous les nouveaux médicaments remboursés depuis 2005 (Ferrario et al., 2017).
<i>Suède</i>	Oui	Oui	
<b>Pays utilisant des contrats</b>	<b>22</b>	<b>17</b>	
<b>% de pays UE</b>	<b>79%</b>	<b>61%</b>	

L'Italie est le pays en Europe où l'utilisation des contrats innovants est la plus élevée et une de plus ancienne. Le premier contrat basé sur la performance a été signé en Juillet 2016 (62). La gestion complexe des schémas repose entièrement sur des registres en ligne gérés par l'AIFA. Selon les données présentées en mai 2018 par Mario

Melazzini, alors directeur général de l'AIFA, 49% des accords négociés étaient de type « satisfait ou remboursé », 32% étaient des accords de partage des coûts avec des remises et 13% étaient des accords financiers avec un plafonnement des coûts (32).

Dans le reste des pays, même si les données d'utilisation des contrats semblent indiquer un niveau élevé de mise en œuvre, une analyse plus approfondie montre qu'en réalité l'expérience accumulée reste encore assez faible.

En France, une des missions du CEPS est de gérer la négociation de prix des médicaments onéreux et innovants qui est le plus souvent accompagnée de clauses conventionnelles (19). On retrouve quelques exemples de contrats de paiement à la performance dans le domaine de l'oncologie. En 2015, un accord type « satisfait ou remboursé » a été passé pour Imnovid® (pomalidomide) indiqué dans la prise en charge du myélome multiple (63). Le laboratoire Celgene qui le commercialise, s'est engagé à rembourser l'Assurance – maladie pour les patients non répondants. En échange de sa mise à disposition à un prix rémunérateur (405 euros hors taxes par gélule) (27), l'industriel a créé un registre permettant d'avoir un système de suivi individuel pour chaque patient. Il est important de souligner que comme pour les autres clauses contractuelles, les termes qui constituent le contrat doivent être bien réfléchis et définis avec grande précision pour éviter toute contestation de remboursement par le laboratoire. Pour assurer l'objectivité du registre, son exécution a été déléguée à un organisme tiers et les résultats mesurés ont été déterminés par des experts indépendants du groupe de travail International sur le myélome. Le cas d'Imnovid® est particulièrement pertinent pour la mise en place d'un contrat puisqu'en 2019 les dépenses pour le remboursement de cette molécule s'élevaient à 128,5 millions d'euros. Cela en a fait la deuxième molécule ayant généré le plus de dépenses pour l'assurance maladie après le lenalidomide (281 millions d'euros) la même année (64).

Ce type de schéma a également été établi à Tecentriq® (atezolizumab) qui appartient à la classe des anticorps anti-PD-L1 et qui est indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde métastatique. Cette spécialité qui est commercialisée par le laboratoire Roche et dont l'usage est réservé au cadre hospitalier, bénéficie d'un prix basé sur un modèle de remboursement personnalisé ou *personalised reimbursement model* (PRM) (65). Le laboratoire Roche a mis en place un programme de recueil et d'analyse des données en

vie réelle issues de plus de 130 centres hospitaliers. L'infrastructure nécessaire au recueil de ces données a été créée par le laboratoire et les informations qu'elle apporte permettent de fixer un prix s'appuyant sur le bénéfice réel apporté aux patients. Comme pour Imnovid® (pomalidomide), l'accord prévoit que le laboratoire rembourse à l'assurance maladie les cycles administrés aux patients n'ayant pas bénéficié du traitement.

Le faible niveau apparent de mise en œuvre dans l'hexagone des contrats de paiement à la performance peut s'expliquer par plusieurs raisons (66). La France est le seul pays où pour tous les médicaments, sauf pour les produits destinés à être inscrits sur la seule liste collectivité, un accord de prix et donc d'un contrat entre le CEPS et l'industriel doit être effectué afin d'accéder au marché. Cela s'explique par le fait que la fixation du prix est un instrument de régulation insuffisant s'il n'y a pas également un contrôle des volumes. Un accord est donc toujours nécessaire pour l'inscription sur les listes de sécurité sociale, de rétrocession et en sus alors que dans les autres pays il n'y a accord que dans des cas le nécessitant (prix élevé, manque de données par exemple). De raisons supplémentaires relatives à l'utilisation réduite des contrats de performance seront décrites dans une des sections suivantes (voir Exemples et bilan des contrats de performance).

En fonction de la perspective des acteurs impliqués dans les contrats de partage de risques, les avantages et inconvénients varient (Tableau 6). Du point de vue des patients, à travers les contrats innovants, des médicaments pour lesquels des incertitudes demeurent sur leur niveau d'efficacité sont rendus accessibles plus rapidement. Ces médicaments pourraient ne pas être pris en charge différemment. De plus, grâce aux contrats de performance, les médecins disposent de thérapies innovantes récentes pour la prise en charge de leurs patients. Toutefois, le temps médical nécessaire pour collecter les données des patients doit être pris en compte et peut parfois être un obstacle au recueil méticuleux qui est nécessaire à la création de données robustes. Pour les payeurs les contrats permettent de rendre disponibles les médicaments, tout en continuant de générer des preuves qui par la suite seront utilisées pour rendre un avis définitif sur la prise en charge avec un risque davantage maîtrisé. Enfin, si on place du côté des industriels, ces outils de négociation permettent d'accéder plus rapidement au marché et donc aussi d'accélérer le temps pour atteindre un retour sur investissement. Par ailleurs, grâce aux contrats la génération de données en vie réelle peut être poursuivie à moindre coût, tout en générant des bénéfices.



Il s'agit de mesures qui du point de vue du laboratoire stimulent et encouragent l'innovation. Cependant pour les États, il est primordial de rechercher des moyens d'améliorer la conception et la mise en œuvre des contrats.

Tableau 6 Bénéfices et inconvénients théoriques du partage de risques (Adapté de : Gonçalves et al., 2018)

Perspective	Avantages	Inconvénients
Patients/ Société	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Accès à des médicaments innovants</li> <li>-Plus d'options de traitement et amélioration potentielle de la santé</li> <li>-Promotion des investissements pour l'innovation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Risque que le médicament ne présente pas les avantages attendus</li> <li>-Interruption de l'accès aux médicaments à la fin de l'accord</li> <li>-Questions relatives à la protection des données</li> </ul>
Médecins	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Meilleure connaissance et meilleure gestion des maladies</li> <li>-Accès à des médicaments innovants</li> <li>-Limite à l'impact budgétaire</li> <li>-Réduction de l'incertitude sur l'efficacité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Coûts / bureaucratie de mise en œuvre et de suivi de l'accord</li> <li>-Informatisation des données et suivi des patients complexe / coûteux</li> <li>-Complexité de la gestion des multiples accords</li> </ul>
Payeurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Collection de preuves supplémentaires (soutenant la décision de financement)</li> <li>-Gestion de l'incertitude (coût-efficacité et budget)</li> <li>-Thérapie destinée aux patients pouvant en bénéficier</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Difficulté à définir des indicateurs de performance facilement mesurables</li> <li>-Absence de système d'information intégré permettant la collecte de données au niveau local et national</li> <li>-Allocation importante de ressources dans la collecte, l'analyse et le suivi des données</li> </ul>
Industriels	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Accès de médicaments innovants au marché</li> <li>-Amélioration des performances du médicament en raison de son utilisation pour le patient cible</li> <li>-Innovation récompensée et R&amp;D est stimulée</li> <li>-Conditions d'accord confidentielles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Coûts / bureaucratie de mise en œuvre et de suivi de l'accord</li> <li>-Risque de ne pas démontrer l'efficacité présumée</li> <li>-Imprévisibilité financière, selon le type d'accord</li> <li>-Sélection biaisée des patients avec un pronostic plus défavorable</li> </ul>

## 2.4 Axes d'amélioration des contrats innovants

### *A. Mise en place d'un paiement ex post de l'industriel*

Un des problèmes qui a été notamment remarqué en Italie est lié au manque d'engagement des responsables de la collecte des données. Pour les contrats de performance basés sur la réponse thérapeutique par exemple, le rôle des professionnels de santé dans le processus de remboursement des sommes perçues par l'industriel pour des patients non-répondants est prépondérant. Pour remédier à l'absence de données, un nouveau mécanisme a été proposé en Italie appelé « success fee » (46). Il consiste en un paiement ex post au fabricant appliqué uniquement aux patients ayant bénéficié d'un effet bénéfique de la thérapie.

Le médicament est initialement fourni par l'entreprise sans coût initial pour le système de santé. Puis en fonction des caractéristiques de la maladie, des données d'essais cliniques disponibles et de la durée du traitement, les payeurs et le laboratoire pharmaceutique établissent un seuil temporel pour l'évaluation de l'efficacité. A l'issue de cette période, l'industriel ne se verra rémunéré que pour les patients chez qui le médicament aura fonctionné.

Dans l'approche traditionnelle de « satisfait ou remboursé » le remboursement du trop-perçu est effectué ex post par le fabricant au système de santé pour la population de non-répondants. Alors que dans l'approche du « success fee » le paiement est réalisé ex post par le système de santé au fabricant pour la population de répondants. Se focaliser sur la performance plutôt que sur la non-performance des produits semble être une stratégie bénéfique du point de vue des payeurs (17).

Cette pratique a été appliquée pour la première fois en Italie dans la négociation du prix d'Esbriet® (pirfénidone) dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. Après 165 à 195 jours de traitement, le centre de prescription devait notifier la société du succès ou de l'échec de la thérapie. L'absence de délivrance du certificat à l'entreprise de l'effet réel était interprétée comme un traitement réussi et l'argent devait être reversé au fabricant. Cette méthode responsabilise davantage les employés hospitaliers à la collecte et la notification rigoureuse des résultats.

### *B. Questions autour de la confidentialité des données*

Les entretiens réalisés avec des experts de nombreux pays relatent que les informations des accords sont soit confidentielles, soit, même si elles ne disposent pas

de clauses contractuelles liées à la confidentialité, elles ne sont pas publiées et ne sont pas facilement accessibles à des tiers. Les informations sur les produits et les indications pour lesquels des contrats innovants existent, ainsi que sur leur type (et parfois leur conception), sont publiques ou disponibles à des tiers sur demande dans la plupart des 12 pays de l'OCDE interviewés (Figure 6). Un certain nombre de pays, dont la Belgique, l'Angleterre, l'Estonie, la Hongrie, l'Italie et la Suède, publient régulièrement une liste des produits pour lesquels des contrats sont en cours.

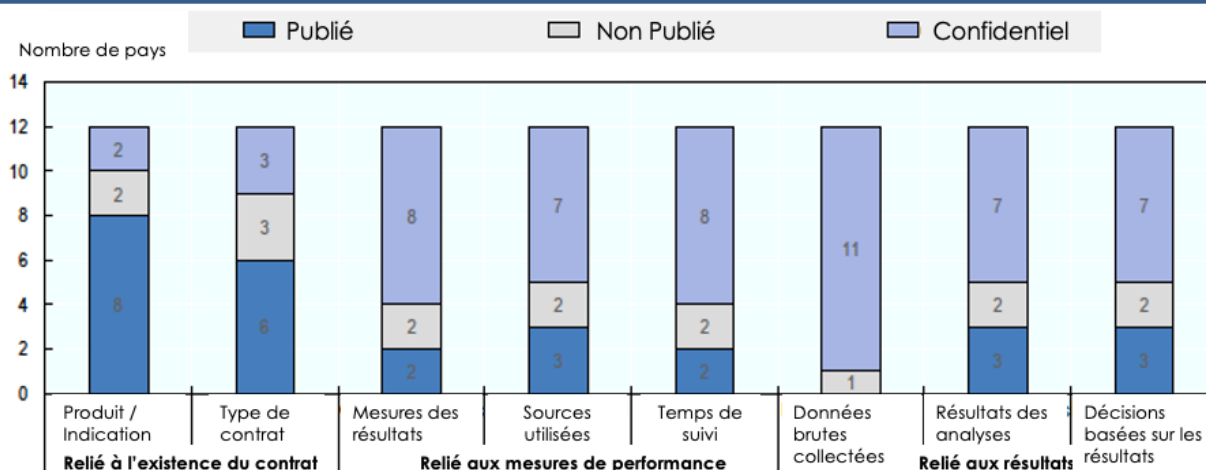


Figure 6 Nombre de pays dans lesquels les informations sont publiées, non publiées et confidentielles d'après des entretiens avec des experts de 12 pays de l'OCDE qui utilisent des contrats basés sur la performance (Source : OCDE, 2019)

- **Publié**: les informations sont facilement disponibles dans le domaine public (par exemple sur Internet)
- **Non publié**: les informations ne sont pas disponibles dans le domaine public, mais peuvent être partagées avec des tiers sur demande
- **Confidentiel**: les informations ne sont pas disponibles dans le domaine public et ne peuvent pas être partagées avec des tiers, même sur demande

Cependant, les détails sur le contenu des contrats liés à la performance, en particulier la façon dont la performance du produit est mesurée (à travers le choix du critère de jugement principal ou le temps de suivi par exemple), et les informations sur leurs résultats sont souvent confidentielles. Lorsqu'elles sont accessibles au public, elles sont disponibles uniquement dans le cadre de réévaluations et de la publication des décisions finales sur le prix et le remboursement. Par exemple, pour les anticancéreux qui sont couverts par le CDF en Angleterre, le NICE publie, après la fin du financement temporaire, une réévaluation dans laquelle le produit est soit recommandé, soit non recommandé pour une prise en charge par le NHS en fonction des données collectées.

Il existe également des pays où les exigences de confidentialité sont fondées sur la loi. En Belgique, par exemple, les contrats de performance sont constitués d'un contrat

public et d'une annexe au contrat qui est confidentielle. Les mesures de performance feront partie de l'annexe car elles sont directement liées aux mécanismes financiers.

D'autres pays sont beaucoup plus stricts comme la France où le secret des affaires rend confidentiel l'ensemble du contenu des contrats.

La confidentialité appliquée aux contrats innovants fait débat. En effet dans les contrats de type financier, ils sont pour certains « des baisses de prix déguisées, mis en œuvre d'un commun accord entre payeurs et industriels » (67). Dans le cas des contrats de performance, cette confidentialité peut être un obstacle au partage d'expériences entre instances de différents pays. Une coopération pourrait permettre un gain de ressources important et une amélioration des pratiques plus rapide. Le rapport de l'OCDE de Décembre 2019 sur les contrats de performance, détaille des effets néfastes supplémentaires provoqués par ce manque de collaboration (8). La non-divulgence des résultats de performance peut conduire à une duplication des efforts et à l'exécution d'études contraires à l'éthique car les effets des traitements auraient déjà été démontrés avec une certitude suffisante.

Le partage d'informations peut aider les payeurs à atteindre plusieurs objectifs. Toutefois, le degré du bénéfice apporté par ce partage dépend du niveau de similitudes entre les processus et les critères d'évaluation en place dans les différents pays. Aussi, pour pouvoir comparer les données il est nécessaire que les populations soient suffisamment similaires pour que les données puissent être généralisées. Les protocoles de prise en charge et comparateurs disponibles doivent également être proches. Actuellement, même dans les pays où les informations sont publiées, elles le sont souvent dans la langue locale, avec une terminologie et des définitions locales qui rendent difficile la compréhension des données par des tiers. Pour que le partage d'informations soit bénéfique, il est important de définir clairement les informations qu'il est possible de partager, leur forme et le canal pour l'échange.

La majorité des experts s'accorde sur le fait que les informations relatives aux performances ne devraient pas être confidentielles et que seules les informations commerciales, et en particulier les prix, devraient être protégées. Dans le même temps, d'autres experts se sont dits préoccupés par le fait qu'une plus grande transparence des futurs contrats pourrait rendre les négociations avec les entreprises plus difficiles et aller à l'encontre de l'objectif principal des payeurs qui est de donner accès à de nouveaux médicaments plus rapidement.

### *C. Importance des registres pour la collecte de données*

Les registres patients sont des systèmes organisés qui utilisent des méthodes observationnelles pour collecter des données uniformes concernant une population définie et qui sont suivies dans le temps. Ils ont quatre objectifs principaux : décrire l'histoire naturelle de la maladie, déterminer l'efficacité clinique et / ou le rapport coût-efficacité en vie réelle, évaluer la sécurité et mesurer ou améliorer la qualité des soins (68). Le cancer et les maladies cardiovasculaires sont les domaines où l'on retrouve le plus de registres patients.

Dans de nombreux pays, les infrastructures technologiques en place ne permettent pas toujours d'avoir un suivi des réponses thérapeutiques des patients après administration d'un médicament. Dans ces cas, la création d'un registre spécifique donne la possibilité aux payeurs de pallier le manque. En ce qui concerne la mise en place de registres dans le cadre de contrats de performance, le coût associé à la création et l'exécution d'un registre est élevé. En attribuant aux firmes pharmaceutiques la responsabilité de la collecte de données et de leur analyse, la charge administrative et financière pour les collectivités pourrait être ainsi limitée. De plus, les payeurs seraient ainsi moins hésitants à mettre en place ce type de financements innovants. Cela a été le cas en France par exemple lors de la négociation du contrat de type « satisfait ou remboursé » pour Imnovid®.

En Italie, l'AIFA a mis en place des registres qui collectent les données en vie réelle de médicaments à coût élevé et dont l'efficacité est incertaine ou variable en fonction des patients. En avril 2016, 127 registres étaient opérationnels et contenaient des informations sur près de 900 000 patients (69). La gestion des registres a été gérée jusqu'en Juin 2012 par un consortium à but non lucratif composé de 68 universités et 3 institutions (57). L'AIFA a demandé aux entreprises de payer à ce fournisseur des frais annuels pour chaque produit sous contrat innovant. La première année pour la mise en œuvre et la maintenance du registre et les années suivantes uniquement pour la maintenance du registre. Pour la première année ces frais pouvaient varier de 30 000 à 60 000 euros.

Le coût direct total de la gestion de ces registres serait d'environ 1 million d'euros selon ce que l'AIFA rapporte sur son site. Cela semble être une sous-estimation car d'autres coûts doivent également être pris en compte tels que l'assistance technique nécessaire à son fonctionnement. Enfin, un élément de coût à inclure est également le

temps que les consultants hospitaliers et les pharmaciens passent à compléter les formulaires.

Plusieurs initiatives ont été lancées en Europe pour améliorer la collecte et le partage de données. L'European Medicines Agency (EMA) supervise actuellement une initiative visant à créer un cadre à l'échelle de l'UE sur les registres de patients. Le but est de faciliter la collaboration entre les organisations qui établissent des registres et les utilisateurs potentiels des données des registres, tels que les agences de réglementation et les entreprises pharmaceutiques (70). De plus, l'EMA coopère depuis 2010 avec l'European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) pour créer des plans de génération des données post-AMM alignant les objectifs réglementaires à ceux de l'EMA (8).

Au vu de données présentées, il apparaît qu'une partie des mesures économiques appliquées dans le domaine de l'oncologie, notamment les contrats innovants, permettent de réguler les dépenses mais pas au niveau toujours espéré par les payeurs. Des efforts importants dans leur négociation, mise en œuvre, mais aussi de collaboration entre pays, sont encore nécessaires afin de les rendre plus efficace et envisager leur utilisation au long terme. Les industries, les payeurs et les patients ont beaucoup à gagner d'une utilisation plus réfléchie et efficiente des ressources publiques disponibles.

Nous allons maintenant nous intéresser à l'accès au marché des médicaments en oncologie. En effet, plusieurs facteurs peuvent impacter l'accès précoce, large et efficace des médicaments au marché. Dans cette prochaine partie nous essaierons de répondre à plusieurs questions qui découlent de ces faits. Quel est le réel impact des délais d'évaluation sur l'arrivée des médicaments au marché européen ? Est-ce que les patients atteints de cancer en Europe et leurs soignants disposent des outils nécessaires les plus adaptés pour combattre au mieux la maladie ?

# Partie II : Facteurs conditionnant l'accès des médicaments en oncologie

## Chapitre I : Regard sur l'accès des médicaments antinéoplasiques en Europe

### 1.1. Préambule

Selon le rapport de l'OCDE « Relever les défis de l'accès aux médicaments oncologiques » de 2020, l'accès aux médicaments peut être évalué sous trois dimensions principales : la disponibilité (*availability*), l'abordabilité (*affordability*) ou capacité à payer et l'accessibilité (*accessibility*) (5). De plus, l'accès limité au diagnostic, à des traitements abordables et efficaces et à des soins de haute qualité sont une partie des facteurs qui conduisent à des disparités de survie au cancer entre les pays. En effet, il est important de prendre en compte que l'utilisation optimale des anticancéreux dépend aussi de l'existence d'infrastructures et du fonctionnement efficace des services liés à l'oncologie tels que les analyses de laboratoire, l'imagerie, la chirurgie ou encore la radiothérapie (71). Nous allons étudier et comparer les données sur l'accès des médicaments dans trois pays clés de l'UE : l'Allemagne, la France et le Royaume-Uni.

### 1.2. Un accès multidimensionnel

#### A. Disponibilité

La disponibilité d'un produit est la première condition d'accès aux médicaments. Pour cela il est nécessaire qu'il y ait une AMM pour l'indication et qu'elle soit suivie du lancement du médicament par l'entreprise. Dans certains pays, les industriels peuvent choisir d'attendre une décision de financement par plusieurs payeurs avant le lancement. En termes de disponibilité l'OCDE a défini quatre indicateurs pour son évaluation :

- Si le médicament a une AMM ;
- Si le produit a été lancé ;
- Le temps écoulé entre l'AMM et le lancement ; et
- Le temps écoulé entre la première approbation / lancement et l'approbation / lancement dans un pays donné.

Le temps que l'industriel va mettre pour lancer le médicament est influencé par deux facteurs: la stratégie de lancement de l'entreprise et la performance des processus

de décision sur les questions réglementaires et de prise en charge. L'OCDE a choisi d'intégrer le temps d'approbation réglementaire dans la notion de disponibilité, alors que le temps nécessaire pour que le médicament soit pris en charge a été intégré à la notion de capacité à payer qui va être développée dans la prochaine section.

La date à laquelle un médicament a été lancé dans un pays donné est une donnée qui peut être difficile à collecter. Par conséquent, le temps entre la délivrance de l'AMM et le lancement est également un indicateur proposé par l'OCDE qui peut ne pas être facilement utilisable dans le cadre de recherches scientifiques.

En effet la stratégie de lancement, ou séquence de lancement (*launch sequence*), elle va dépendre du système de référencement de prix utilisé dans le pays. Il existe deux types de référencement : le référencement interne et l'externe que nous avons déjà évoqué auparavant avec l'IRP (71). Dans le référencement interne, les prix de lancement seront fixés en fonction du ou des compétiteurs de la même classe thérapeutique déjà présents sur le marché. Le référencement externe consiste à définir un prix selon le prix minimum, médian ou moyen du même médicament pratiqué dans des pays de comparaison spécifiques. Pour l'industriel, le prix de lancement est essentiel car dans la plupart des pays la réglementation interdit des augmentations de prix après lancement et même des réductions sont parfois imposées. Toutefois, il est important de prendre en compte les effets inattendus que peuvent avoir ces systèmes sur la disponibilité et donc l'accès à des nouvelles thérapeutiques. En effet, le référencement externe peut inciter les entreprises à retarder le lancement dans les pays référencés où les prix pratiqués sont plus bas, jusqu'à ce que les prix aient été établis dans les pays à prix plus élevés. Les pays à prix élevés qui font référence à des pays à prix plus bas, peuvent ainsi provoquer un retard de lancement et donc contribuer à des prix plus élevés dans les pays référencés. Parfois même, le laboratoire peut décider de ne pas lancer le produit dans un pays donné car les conditions d'accès ou de prix ne sont pas jugées assez intéressantes ou par crainte que les prix trop bas influent sur les prix pratiqués dans d'autres pays. Des exemples de non-lancement ont été identifiés à Chypre, en Grèce et en Norvège (5).

Il existe des pays européens où la disponibilité peut être parfois affectée par l'importation parallèle (51). Le traité de Rome de 1957, permet la libre circulation des marchandises, des capitaux, des services et des personnes au sein du marché commun. C'est ainsi qu'un médicament peut être importé puis distribué d'un État membre dans un



autre État membre, en dehors du réseau de distribution mis en place par le fabricant ou son distributeur agréé. Il s'agit d'une forme légale de commerce qui se manifeste des pays à bas prix vers ceux avec des prix plus élevés. On observe ce phénomène dans le marché intérieur de l'UE et cela peut s'avérer être une cause de pénurie de médicaments anticancéreux dans certains pays où les prix des médicaments sont plus faibles (tels que les pays de l'Est, la Grèce, le Portugal...).

#### *B. Abordabilité (ou capacité à payer)*

La notion d'abordabilité correspond à l'accessibilité d'un point de vue économique et peut être envisagée au niveau individuel, c'est-à-dire au niveau du patient, ou au niveau sociétal (système de santé). Pour la grande majorité des médicaments oncologiques, le financement par un tiers est essentiel afin de permettre l'abordabilité individuelle. Dans la plupart des pays européens, le médicament est considéré comme un bien méritoire, c'est-à-dire un bien auquel les citoyens doivent avoir accès quelle que soit leur capacité à payer. Cela explique le fait que la demande de médicaments remboursables ne soit pas influencée par le prix des médicaments. C'est pour cette raison qu'en Europe, on parle plus de la disposition à payer au niveau sociétal plutôt que de la disposition à payer de l'individu. En effet, la plupart des médicaments dans les pays de l'UE sont couverts par l'état ou les régimes d'assurance avec souvent des frais d'utilisation ou des co-paiements. Pour que les patients soient capables de payer pour un médicament, il faut d'une part qu'il soit pris en charge par le système et que d'autre part les co-paiements, lorsqu'ils appliquent, ne soient pas excessifs. L'abordabilité au niveau de la communauté dépend des valeurs sociétales et des priorités quant à l'allocation des ressources. Pour mesurer l'abordabilité, l'OCDE a sélectionné deux indicateurs :

- Le statut de prise en charge du médicament ; et
- La couverture dont bénéficie le patient.

Le statut de prise en charge peut être facilement vérifié dans les bases de données nationales des pays et peut être donc exploitée facilement pour évaluer l'abordabilité d'une spécialité donnée. En ce qui concerne la couverture dont bénéficie le patient, elle peut varier fortement entre les individus au sein d'un même pays, ce qui augmente fortement la complexité de l'analyse. La couverture santé va dépendre du ou des modèles d'assurance en vigueur. Il en existe plusieurs : le modèle d'assurance

substitutif, le duplicatif, le supplémentaire ou le complémentaire (72).

Dans le modèle d'assurance substitutive, l'assurance privée n'est pas obligatoire mais elle peut constituer la couverture de base pour une partie de la population. C'est le cas de l'Allemagne où 10,5% de la population est concernée par une substitution de la couverture maladie par un organisme privé. Certains de ces organismes publics sont financés dans certains, au moins partiellement, par le secteur public.

Lorsqu'il s'agit d'un modèle d'assurance duplicatif, également appelé système de santé parallèle, l'assurance privée s'ajoute à l'assurance publique pour faciliter l'accès aux soins ou encore améliorer la qualité des prises en charge. Par exemple, cela peut permettre une liberté de choix du praticien, un accès direct aux spécialistes ou encore la réduction des délais d'attente. Ce modèle s'applique en Espagne, où les assurés du domaine privé peuvent avoir accès à des réseaux de médecins et hôpitaux privés.

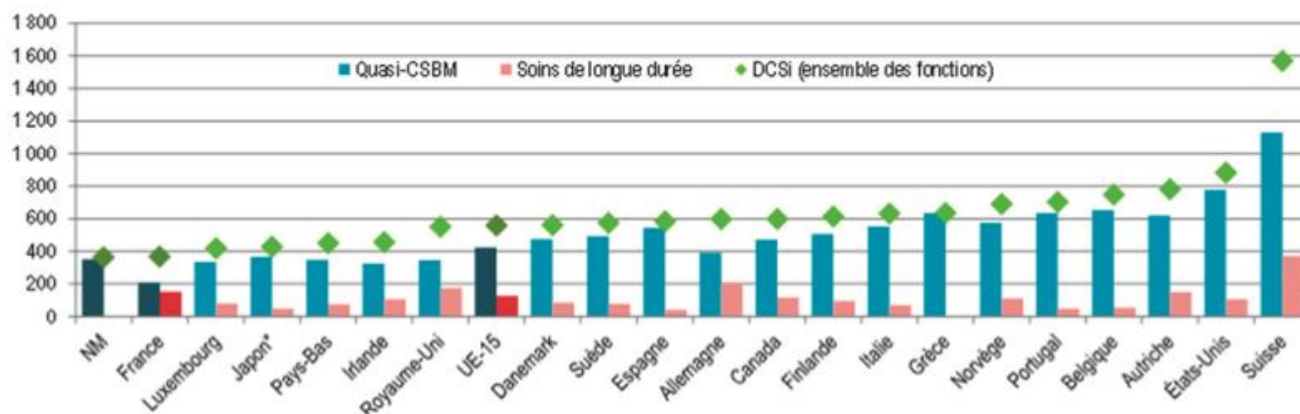
Le modèle d'assurance supplémentaire consiste à une prise en charge par une assurance privée de soins non inclus dans le panier de soins de l'assurance publique de base. On retrouve ce modèle aux États-Unis où par exemple la partie D du Medicare aide à couvrir le coût des médicaments sur prescription.

Enfin, le modèle d'assurance complémentaire consiste à ce qu'une assurance privée prenne en charge tout ou partie des coûts qui ne sont pas pris en charge par l'assurance publique de base. En France, cela est le cas pour 96% de la population pour environ 13% des dépenses de santé.

En réalité dans plusieurs pays, on retrouve le plus souvent une combinaison de différents modèles, ce qui rend d'autant plus complexe l'analyse. Des indicateurs plus généraux mesurant l'abordabilité au niveau sociétal sembleraient être donc, à notre sens, plus adéquats. Par exemple, une analyse du reste à charge permettrait de donner une image globale de l'impact que les dépenses en santé peuvent avoir sur les économies d'un foyer (73). En effet, le reste à charge est un frein potentiel à l'accès aux soins. La Figure 7 représente le reste à charge des ménages des dépenses en santé en fonction du pays en 2018.

La dépense courante de santé au sens international (DCSi) correspond à « la consommation finale effective de services sanitaires et de biens médicaux, qu'ils soient individuels ou collectifs » (74). On peut constater que dans les pays de l'UE-15, 16 % de la DCSi est en moyenne à la charge des ménages. Les restes à charge les plus élevés sont atteints dans les pays du sud de l'Europe (36 % en Grèce et 30 % au Portugal) alors que la France est le pays où il est le plus limité en part de la DCSi (9 %). En France, le

reste à charge est limité grâce notamment aux complémentaires santé.



\* Les PPA calculées par l'OCDE, exprimées en dollars des États-Unis avec les États-Unis comme pays de référence (base 1 pour les États-Unis), sont converties ici avec l'euro comme monnaie nationale et la France comme pays de référence (base 1).

Figure 7 Reste à charge des ménages selon la fonction de la dépense de santé en 2018 en parité de pouvoir d'achat (PPA) en euros par habitant (Source : OCDE, Eurostat, OMS, Système international des comptes de la santé)

### C. Accessibilité

L'accessibilité englobe la possibilité d'obtenir une prescription pour le médicament, mais également des facteurs associés à la chaîne d'approvisionnement ou encore l'inclusion dans les recommandations cliniques et protocoles de traitement. Les dangers qui pèsent sur l'approvisionnement de traitements en raison de tensions ou pénuries sont importants et doivent être pris en compte.

Même en France les pénuries et tensions sur l'approvisionnement de médicaments préoccupent fortement les professionnels de santé et les patients. Depuis 2008, le nombre de ruptures d'approvisionnement signalés à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été multiplié par 34 et en 2019 1499 signalements de tensions d'approvisionnement ont été réalisés à l'ANSM (75). Parmi les médicaments concernés par les ruptures de stock on comptait 14% d'anticancéreux et d'immunomodulateurs selon une enquête menée par le Leem. Face à ce constat, la ligue contre le cancer a même lancé une enquête pour recueillir les témoignages des personnes confrontées à l'indisponibilité d'un médicament utilisé dans le cancer. D'après un sondage d'Ipsos réalisé pour le même organisme, 95% des pharmaciens hospitaliers et 60% des oncologues constatent une aggravation du phénomène. La crise du Covid-19 a permis de rendre encore plus visible ce problème et de montrer une fois de plus que le médicament est un outil de souveraineté. Un retour à une souveraineté européenne pour la fabrication de certains principes actifs et de médicaments essentiels semble être la seule solution pour sécuriser, du moins en partie,

l'approvisionnement.

Pour évaluer le degré d'accessibilité, le meilleur indicateur reste le niveau d'utilisation par des patients qui pourraient en bénéficier, mais ce n'est pas un indicateur facilement mesurable. Néanmoins il peut être estimé au travers d'indicateurs tels que:

- L'utilisation, mesurée dans une unité standard, telle que la dose quotidienne définie (DDD) pour 1000 habitants par jour.
- La proportion de patients éligibles traités par médicament. Cela permettrait une mesure de l'accessibilité plus précise, mais le nombre de patients éligibles peut être difficile à déterminer. Les informations sur la prévalence ne sont en général pas suffisamment détaillées (type/stade de cancer, ligne de traitement) afin de calculer le nombre exact de patients éligibles à un traitement donné.

Les informations relatives au calcul de ces deux indicateurs pourraient être retrouvées grâce aux bases de données médico-administratives. En effet, elles sont utilisées pour déterminer les coûts réels de prise en charge des états de santé. En France, les plus connues sont le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et le Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) (76). Le SNIIR-AM, qui est géré par la Caisse nationale de l'assurance maladie, tire ses données des « feuilles de soins », et comprend également les données de facturation sur les « soins de ville ». Il inclut également les informations d'activité médicale des hôpitaux et des cliniques, issues du PMSI.

Le PMSI est le système d'information permettant aux établissements de santé publics et privés de décrire l'activité et les moyens de fonctionnement utilisés pour la prise en charge des patients. Tout séjour hospitalier donne lieu à la production d'un Résumé de Sortie Standardisé (RSS). Celui-ci comporte des données administratives et médicales qui permettent le classement de ce séjour dans un dans un groupe homogène de malade (GHM). Le GHM correspond à un groupe homogène de séjour (GHS) qui est la valeur forfaitaire moyenne du coût des séjours regroupés dans ce GHM. Les RSS sont anonymisés, on parle alors de Résumé de Sortie Anonymisé (RSA), et transmis aux services de l'Agence technique de l'information hospitalière (ATIH). L'ensemble des RSA produits par les établissements de la région et consommés par les habitants de la région constituent la base régionale.

L'accès aux données du SNIIR-AM passe par une demande à l'Institut des Données de Santé après avoir obtenu une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Cette obligation peut rendre difficile l'exploitation de ces bases de données dans le cadre de certains travaux de recherche.

Un indicateur qui pourrait être pertinent et plus facile à déterminer, serait la population cible telle que définie dans le dossier de demande de prise en charge déposé par le laboratoire. Il s'agit d'une donnée fiable et facilement accessible qui est utilisée par les autorités pour prendre une décision et définir les conditions de prise en charge.

Le Tableau 7 regroupe l'ensemble des critères proposés par l'OCDE pour mesurer les trois dimensions de l'accès aux médicaments : la disponibilité, l'abordabilité et l'accessibilité. Nous avons indiqué en rouge, les critères qui nous semblent difficiles à utiliser dans le cadre d'une recherche pour pouvoir évaluer lesdites dimensions d'accès aux médicaments d'une façon globale. Enfin, sont indiqués en verts les critères que nous proposons de façon alternative afin d'évaluer plus facilement les dimensions d'accès.

Tableau 7 Critères proposés par l'OCDE et alternatives pour mesurer les trois dimensions de l'accès aux médicaments

Dimensions d'accès	Critères proposés pour mesurer les dimensions
<b>Disponibilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si le médicament a une AMM</li> <li>• Si le produit a été lancé</li> <li>• Temps entre AMM et lancement</li> <li>• Temps entre la 1ère approbation / lancement et l'approbation / lancement dans un pays donné</li> </ul>
<b>Abordabilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le statut de prise en charge du médicament</li> <li>• La couverture dont bénéficie le patient</li> <li>• Reste à charge des dépenses en santé</li> </ul>
<b>Accessibilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisation mesurée par la dose quotidienne définie</li> <li>• Proportion de patients éligibles traités par le médicament</li> <li>• Population cible théorique</li> </ul>

Remarque : sont notés en **rouge**, les critères de l'OCDE qui semblent être difficiles à mettre en œuvre et sont notés en **vert**, les critères que nous proposons en alternative.

### 1.3. État des lieux de l'accès des antinéoplasiques en Europe

Dans le rapport de l'OCDE "Addressing challenges in access to oncology medicines" l'accès aux médicaments anticancéreux a été étudié grâce à un échantillon de 109 paires de produits-indication dans cinq types de cancers (5). Le choix d'analyser des spécialités utilisées dans le traitement du cancer du sein métastatique, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer colorectal, du mélanome, du myélome multiple ou utilisées dans le cadre de traitements auxiliaires, a été fait en raison de leur prévalence ou niveau d'utilisation élevé dans les pays de l'OCDE et de l'UE.

Par ailleurs, un deuxième échantillon de 32 paires de produits-indication, utilisées dans les cas de figure précités et qui sont inclus dans la 21<sup>ème</sup> liste des médicaments essentiels de l'OMS, a également été inclus dans l'analyse.

Enfin, dans le but de mesurer la disponibilité de nouvelles thérapies, 31 paires de produits-indication utilisées dans les cinq types de cancers cités plus haut et ayant obtenu leur AMM depuis 2014 ont été étudiées. Le Tableau 8 présente le nombre de paires produits-indication inclus par analyse et par type d'indication donné.

*Tableau 8 Récapitulatif du nombre de paires de produits-indication inclus dans l'analyse de l'OCDE en fonction du type de cancer ou du traitement de support considéré*

Indication ou traitement de support	Paires de produits-indication inclus dans l'analyse de l'OCDE par échantillon (A, B ou C)		
	A: 109 paires	B: 32 paires	C: 31 paires
Cancer du sein métastatique	29	9	5
Cancer du poumon non à petites cellules	28	7	12
Cancer colorectal	15	4	4
Mélanome	15	2	6
Myélome multiple	14	6	4
Traitement de support	8	4	0

#### A. Accès de 109 paires de produits- indication : résultats de l'étude de l'OCDE

Sur les 109 paires de produits-indication dans cinq types de cancers (cancer du sein métastatique, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer colorectal, du mélanome et du myélome multiple) et produits utilisés en tant que traitements de support, on constate des variations entre les pays dans le pourcentage de médicaments : approuvés et pris en charge, approuvés mais non pris en charge et les médicaments non approuvés. La Figure 8 présente les résultats pour cet échantillon en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne.

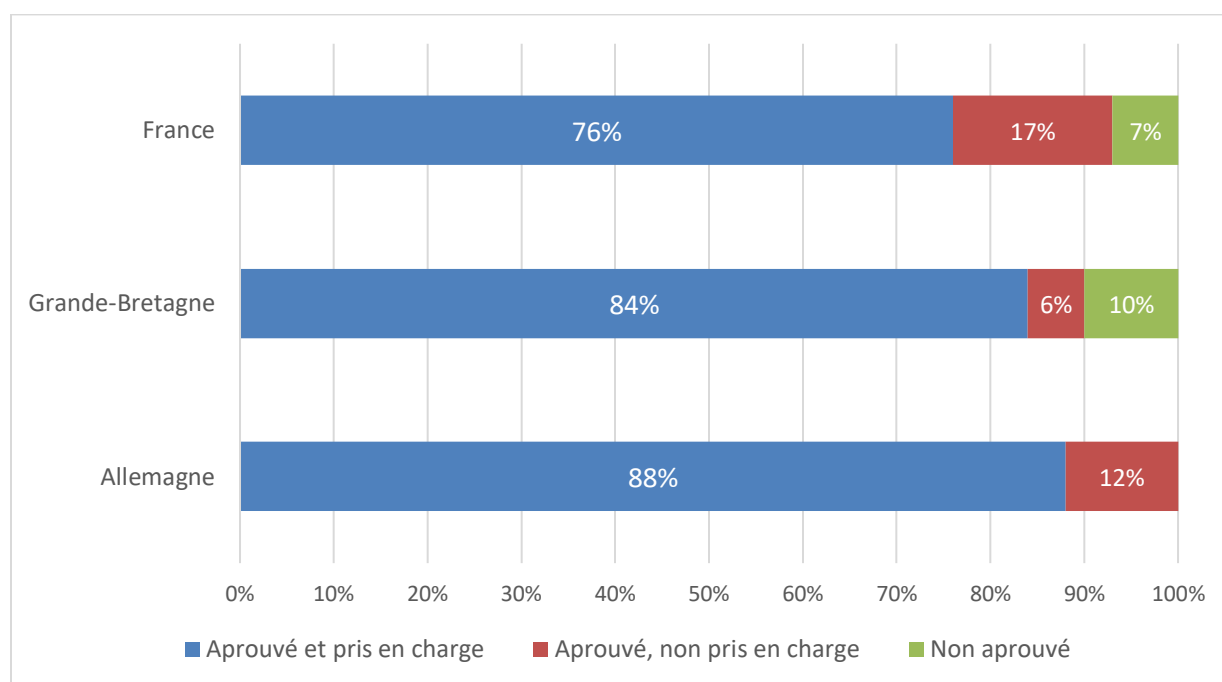


Figure 8 Pourcentage de paires produits-indication approuvés et pris en charge en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne sur 109 paires (Source : OCDE, 2020)

Sur le classement fait par l'OCDE sur les critères d'approbation et/ou de prise en charge sur l'échantillon de 109 paires produits-indication, les pays peuvent être classés de la façon suivante en fonction des résultats :

- Allemagne : 3<sup>ème</sup> dans les pays de l'OCDE, 2<sup>ème</sup> dans les pays de l'UE
- Grande-Bretagne : 7<sup>ème</sup> dans les pays de l'OCDE, 5<sup>ème</sup> dans les pays de l'UE
- France : 12<sup>ème</sup> dans les pays de l'OCDE, 8<sup>ème</sup> dans les pays de l'UE.

*B. Accès de 32 paires de produits – indication, inclus dans la liste des médicaments essentiels : résultats de l'étude de l'OCDE*

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publie tous les deux ans une liste des médicaments dits « essentiels » (77). Il s'agit des médicaments répondant aux besoins de santé prioritaires d'une population. L'inclusion d'un médicament sur cette liste est réalisée en fonction de la prévalence des pathologies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité. Cette sélection a pour but d'aider les pays à identifier les médicaments qui doivent au minimum être disponibles en permanence, en quantité suffisante, sous la forme galénique appropriée, avec une qualité assurée et à un prix abordable au niveau individuel et sociétal.

La dernière mise à jour de la liste a eu lieu en 2019 et constitue la 21<sup>ème</sup> édition disponible. La liste des médicaments essentiels présente pour chaque principe actif inclus, la présentation pharmaceutique qui est considérée et la ou les indications dans lesquelles la molécule peut être utilisée. La section 8.2 de la liste des médicaments essentiels, qui est dédiée aux antinéoplasiques et médicaments de soutien, comporte environ 60 molécules (Annexe 1). Dans un communiqué de presse paru en Juin 2019, Tendros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS, a déclaré que « L'inscription de certains médicaments antinéoplasiques parmi les plus récents et les plus sophistiqués sur cette liste montre bien que tout le monde, et pas uniquement ceux qui ont les moyens de les payer, mérite d'avoir accès à ces médicaments vitaux » (78). Dans cette dernière édition de la liste, douze antinéoplasiques ont été ajoutés car considérés comme les meilleurs en termes de taux de survie dans le traitement de cinq types de cancer : le mélanome, le cancer du poumon, le cancer de la prostate, le myélome multiple et les leucémies. Par exemple le nivolumab et le pembrolizumab, deux traitements immunologiques récents, ont été inclus car ils permettent l'obtention de taux de survie pouvant aller jusqu'à 50% pour le mélanome avancé qui auparavant était considéré comme incurable. L'accès aux médicaments de cette liste est donc d'autant plus important.

Sur les 32 paires de produits – indication faisant partie de la liste des médicaments essentiels dans cinq types de cancers (cancer du sein métastatique, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer colorectal, du mélanome et du myélome multiple), on constate des variations entre les pays dans le pourcentage de médicaments : approuvés et pris en charge, approuvés mais non pris en charge et les médicaments non approuvés. La Figure 9 présente les résultats pour cet échantillon en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne.



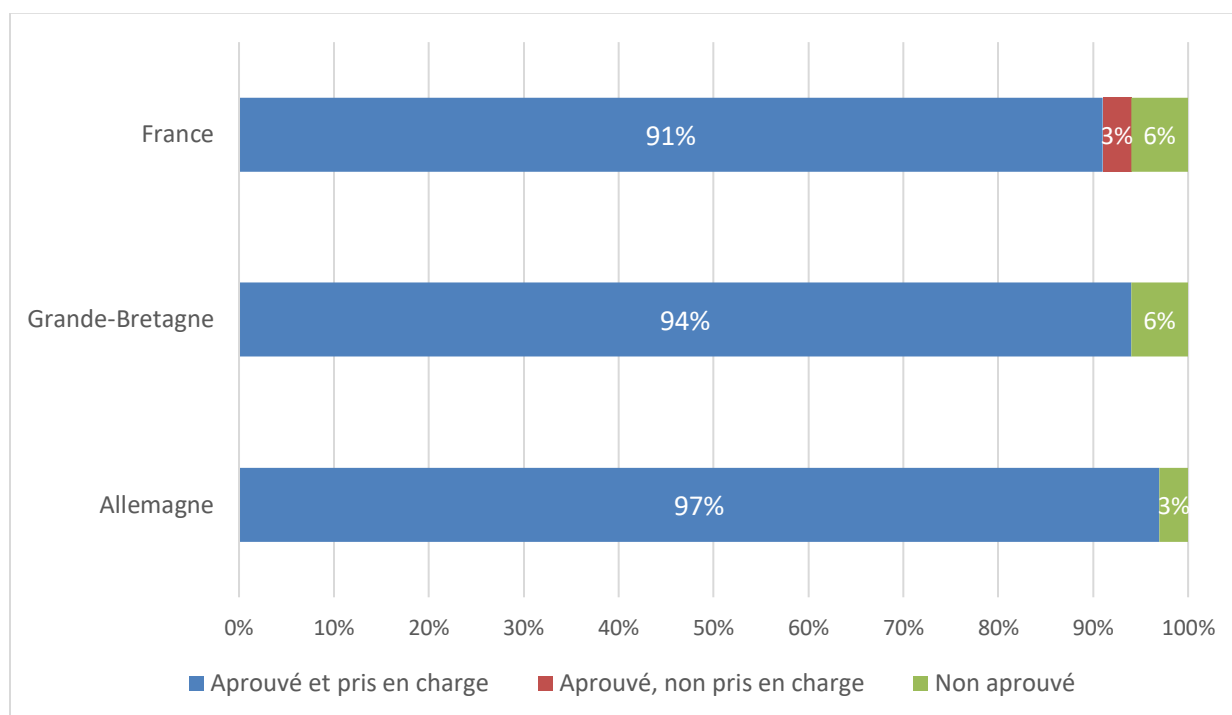


Figure 9 Pourcentage de paires produits-indication approuvés et pris en charge en France, en Grande-Bretagne et en Allemagne sur 32 paires de la liste des médicaments essentiels (Source : OCDE, 2020)

Une fois de plus sur les trois pays sélectionnés, la France est le pays avec le pourcentage de médicaments approuvés et pris en charge qui est le plus faible. Sur le classement fait par l'OCDE sur les critères d'approbation et/ou de prise en charge sur l'échantillon de 32 paires produits-indication les pays peuvent être classés de la façon suivante en fonction des résultats :

- Allemagne : 13<sup>ème</sup> dans les pays de l'OCDE, 10<sup>ème</sup> dans les pays de l'UE
- Grande-Bretagne : 17<sup>ème</sup> dans les pays de l'OCDE, 12<sup>ème</sup> dans les pays de l'UE
- France : 19<sup>ème</sup> dans les pays de l'OCDE, 14<sup>ème</sup> dans les pays de l'UE.

*C. Temps jusqu'à l'accès de 31 paires de produits-indication approuvés depuis 2014 dans le monde : résultats de l'étude de l'OCDE*

Ce rapport a analysé le temps qu'une spécialité met à accéder au marché. Ce temps, appelé *time to access* est mesuré à partir de la demande d'AMM jusqu'à la décision de prise en charge au niveau national. L'absence de données concernant les dates de lancement a rendu impossible l'utilisation de ce marqueur temporel qui aurait pourtant été plus précis.

Le temps entre la demande d'AMM jusqu'à la décision de prise en charge peut être séparé entre plusieurs étapes :

- le temps entre la demande d'AMM et l'obtention de l'AMM,
- le temps entre l'obtention de l'AMM et la demande de prise en charge,
- le temps entre la demande et la décision de prise en charge au niveau national.

Le Tableau 9 présente les délais entre la première délivrance d'AMM et la délivrance de l'autorisation par la Commission Européenne. Les dates de délivrance d'AMM en UE sont tirées du site de l'EMA. Dans cette analyse 31 paires de produits-indication approuvés depuis 2014 dans le monde en oncologie ont été sélectionnés. Parmi eux, un médicament le nivolumab, a déposé une demande d'AMM à l'EMA avant de finalement retirer sa demande en Décembre 2017. Nous regarderons plus en détail les raisons de cette décision dans la partie 2 de ce chapitre.

Sur les 30 paires de produits-indication restants, on retrouve que le délai entre la première délivrance d'AMM dans une indication donnée et celle délivrée par la Commission Européenne dans la même indication est d'en moyenne 14 mois. On constate aussi que dans la grande majorité des cas le premier pays où l'AMM est accordée sont les États-Unis. En effet, dans l'échantillon de 30 paires de produits-indication choisis, seul cinq ont reçu une approbation ailleurs qu'aux États-Unis : quatre au Japon et un en Suisse. Il est intéressant de remarquer que l'Union Européenne n'est jamais la première à avoir autorisé un médicament dans l'échantillon étudié.

Tableau 9 Temps entre la première AMM et l'AMM accordée dans l'Union Européenne dans l'indication considérée  
(Adapté de OCDE, 2020)

Indication	Molécule	1 <sup>ère</sup> AMM		AMM dans l'UE	
		Pays	Date	Date*	Délais (mois)
* Il ne s'agit pas de la date initiale d'obtention d'AMM de la spécialité dans l'Union mais de la date d'obtention d'AMM dans l'indication étudiée.					
Cancer du sein métastatique	abemaciclib	USA	Sep-17	Sep-18	12
	olaparib	USA	Déc-14	Avr-19*	52
	palbociclib	USA	Fév-15	Nov-16	21
	ribociclib	USA	Mars-17	Août-17	5
	talazoparib	USA	Oct-18	Juin-19	8
Cancer du poumon non à petites cellules	alectinib	Japon	Sep-15	Fév-17	17
	atezolizumab	USA	Mai-16	Sep-17	16
	brigatinib	USA	Avr-17	Nov-18	19
	ceritinib	USA	Avr-14	Mai-15	13
	dacomitinib	USA	Sep-18	Avri-19	7
	durvalumab	USA	Mai-17	Sep-18	16
	lorlatinib	Japon	Sep-18	Mai-19	8
	necitumumab	USA	Nov-15	Fév-16	3
	nivolumab	USA	Déc-14	Oct-15*	10
	osimertinib	USA	Nov-15	Fév-16	3
	pembrolizumab	USA	Oct-15	Juil-16*	9
	ramucirumab	USA	Avr-14	Jan-16*	21
Cancer colorectal	nivolumab	USA	Déc-14	Demande retirée Déc-17	
	pembrolizumab	USA	Sep-14	Jan-21*	64
	ramucirumab	USA	Avr-14	Jan-16*	21
	trifluridine / tipiracil	Japon	Mar-14	Avr-16	25
Mélanome	binimetinib	USA	Juin-18	Sep-18	3
	cobimetinib	Suisse	Août-15	Nov-15	3
	encorafenib	USA	Juin-18	Sep-18	3
	nivolumab	Japon	Juil-14	Juin-15	11
	pembrolizumab	USA	Sep-14	Juil-15	10
	talimogene laherparepvec	USA	Oct-15	Déc-15	2
Myélome multiple	daratumumab	USA	Nov-15	Mai-16	6
	elotuzumab	USA	Nov-15	Mai-16	6
	ixazomib	USA	Nov-15	Nov-16	12
	panobinostat	USA	Fév-15	Août-15	6
Moyenne de délais d'obtention d'AMM entre le 1 <sup>er</sup> pays autorisé et l'UE (n=30)					14 mois

Le Tableau 10 présente les délais entre la délivrance de l'AMM dans l'UE et la décision de prise en charge en France et au Royaume-Uni. Les délais entre la délivrance de l'AMM dans l'UE et la décision de prise en charge en France ont été calculés en tenant compte de la date de publication de l'arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux disponibles sur le site de Légifrance ou de l'arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités. La décision de prise en charge au Royaume-Uni est tirée du British National Formulary qui comprend toutes les informations relatives aux médicaments ayant reçu une AMM ainsi que les décisions du NICE relatives à la prise en charge par indication.

Les données concernant la prise en charge en Allemagne n'ont pas été intégrées en raison du processus de prise en charge basé sur l'existence d'une liste négative. En effet en Allemagne, tout nouveau produit pharmaceutique autorisé et nécessitant une prescription est pris en charge tant qu'il n'appartient pas à l'une des catégories définies par l'article 34 du Sozial-GesetzBuch V (SGB V) (79). La liste négative nommée « NegativListe » contient les produits qui ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. Cette liste se compose en deux temps. D'une part elle va contenir les catégories de médicaments exclues de la prise en charge en raison de la loi, tels que des médicaments accessibles sans ordonnance (au-delà de 12 ans) ou de médicaments visant à améliorer la qualité de vie (anorexigènes, médicaments du sevrage tabagique ou pour les dysfonctionnements érectiles par exemple). D'autre part, la liste négative peut être élargie aux produits jugés comme étant « non économiques » et à ceux destinés au traitement de pathologies mineures selon la description donnée à l'article 31 du SGB V.

Cette liste se compose en deux temps. Dans un premier temps, tous les nouveaux médicaments sont remboursés à leur prix de lancement (c'est-à-dire le prix fixé par le fabricant), qu'il s'agisse d'un nouveau médicament innovant ou d'un générique (80). Les fabricants doivent donc soumettre un dossier pour tous les nouveaux médicaments innovants soumis à prescription uniquement au moment du lancement du produit, à moins que le médicament ne soit spécifiquement exclu du remboursement. Sur la base de ce dossier, le Comité mixte fédéral ou *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA) procède à une évaluation précoce des bénéfices, généralement en collaboration avec l'Institut pour la qualité et l'efficacité des soins de santé ou *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG). Un verdict préliminaire indiquant si le

médicament présente ou non un bénéfice thérapeutique supplémentaire par rapport à un produit de comparaison ou à un traitement est publié dans les trois mois.

Puis, dans les douze mois suivant le lancement du médicament sur le marché un avis est émis concernant le bénéfice thérapeutique ajouté du nouveau médicament (81). Si le médicament présente un avantage thérapeutique supplémentaire par rapport au standard de prise en charge existants, un prix de remboursement est négocié sur la base des prix des comparateurs appropriés. Si aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est trouvé, le nouveau médicament est inclus dans un cluster de prix de référence lorsque cela est possible. Sinon, un prix est négocié qui ne doit pas être supérieur au prix du comparateur approprié.

Tableau 10 Temps (en mois) entre la date d'obtention d'AMM dans l'UE et la décision de prise en charge en France et au Royaume-Uni (Adapté de OCDE, 2020)

Indication	Molécule	AMM UE	France	Royaume-Uni	Δ Fr-UK
Cancer du sein métastatique	abemaciclib	Sep-18	5	5	0
	olaparib	Avr-19	Avis + CT*	N/A	
	palbociclib	Nov-16	16	13	3
	ribociclib	Août-17	27	24	3
	talazoparib	Juin-19	Avis + CT*	N/A	
Cancer du poumon non à petites cellules	alectinib	Fév-17	18	18	0
	atezolizumab	Sep-17	17	21	-4
	brigatinib	Nov-18	28	4	24
	ceritinib	Mai-15	18	13	5
	dacomitinib	Avri-19	Avis + CT*	4	
	durvalumab	Sep-18	19	8	11
	lorlatinib	Mai-19	14	10	4
	necitumumab	Fév-16	N/A	Non recom.	
	nivolumab	Oct-15	14	25	-11
	osimertinib	Fév-16	41	9	32
	pembrolizumab	Juil-16	10	6	4
	ramucirumab	Jan-16	52	N/A	
Cancer colorectal	nivolumab	Demande retirée Déc-17			
	pembrolizumab	Jan-21	N/A	N/A	
	ramucirumab	Jan-16	10	N/A	
	trifluridine / tipiracil	Avr-16	17	4	13
Mélanome	binimetinib	Sep-18	11	5	6
	cobimetinib	Nov-15	15	11	4
	encorafenib	Sep-18	11	5	6
	nivolumab	Juin-15	18	8	10
	pembrolizumab	Juil-15	18	3	15
	talimogene laherparepvec	Déc-15	N/A	9	
Myélome multiple	daratumumab	Mai-16	37	22	15
	elotuzumab	Mai-16	N/A	N/A	
	ixazomib	Nov-16	23	15	8
	panobinostat	Août-15	Avis + CT*	17	
Taille échantillon n=			22	20	20
Moyenne délais AMM - décision prise en charge			20 mois	11 mois	
Différence moyenne délais AMM – décision de prise en charge entre la France et le Royaume-Uni					7 mois

\* Avis positif de la CT = Commission de la transparence, de la Haute Autorité de Santé

Nous constatons que la moyenne de délais entre la délivrance de l'AMM par la Commission Européenne et la décision de prise en charge est de 20 mois pour la France (n=22) et de 11 mois pour le Royaume-Uni (n=20). En moyenne la France a 7 mois de retard par rapport au Royaume-Uni en ce qui concerne la date effective de prise en charge (n=20). La France met plus de temps à émettre des décisions sur la prise en charge des médicaments par rapport au Royaume-Uni, sauf pour le brigatinib et le nivolumab dans le cancer du poumon non à petites cellules où elle a été plus rapide.

En Europe, la directive de la transparence 89/105/CE décrit les mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie. D'après cette directive, qui s'articule autour des États membres ayant une liste positive, les États disposent d'un délai de 90 jours maximum pour donner une réponse par rapport à la décision d'admission au remboursement et de 90 jours supplémentaires pour la fixation du prix. Cela équivaut au total à une durée théorique de 6 mois. En réalité on constate que ces délais ne sont souvent pas respectés.

#### *D. Temps jusqu'à l'accès et programmes d'accès précoce*

Il est important de préciser que l'analyse de l'OCDE des temps pour accéder au marché, n'a pas intégré les dispositifs d'accès précoces mis en place dans plusieurs pays et qui permettent d'accélérer de façon significative l'accès pour les patients. Nous allons présenter les programmes d'accès précoces mis en place dans trois pays : l'Allemagne, la France et le Royaume-Uni. Ensuite, nous regarderons comment les programmes d'accès précoces modifient les données concernant les dates de mise à disposition des spécialités présentés par l'OCDE dans son rapport.

Selon l'article 5 de la directive n° 2001/83/CE un État membre peut en vue de répondre à des besoins spéciaux « pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe » (82). Ainsi, une fourniture de spécialités non autorisées est possible pour des patients individuellement.

Par ailleurs, selon l'article 83 du règlement n° 726/2004/CE : « les États membres peuvent rendre disponible en vue d'un usage compassionnel un médicament à usage humain » (9). Il précise également qu'on entend par usage compassionnel, la mise à disposition d'un médicament « à un groupe de patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, ces patients ne pouvant pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé ».

En France le dispositif d'accès précoce a été créé dans les années 90 pour répondre à un besoin de santé publique. Il a évolué au fur et à mesure des années pour répondre à de nouvelles situations médicales et mieux accueillir l'innovation médicamenteuse tout en garantissant la soutenabilité financière de l'arrivée de ces nouveaux médicaments (83). Une mesure portée dans le Projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) de 2021 va faire évoluer une nouvelle fois ce schéma.

Jusqu'à récemment, le dispositif portait le nom d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et permettait une utilisation exceptionnelle des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une AMM (84). Ces autorisations étaient délivrées par l'ANSM pour les médicaments « destinés à des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié et lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ». Elles étaient accordées pour une durée d'un an et pouvaient être renouvelées (Tableau 11).



Il existait deux catégories d'ATU : les ATU dites de cohorte (ATUc) et les ATU nominatives (ATUn). Les ATUc étaient sollicitées par le laboratoire qui devait s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai déterminé. Les demandes étaient accordées pour les médicaments dont l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées par les résultats d'essais thérapeutiques menés en vue d'obtenir une AMM.

En ce qui concerne les ATUn, elles étaient demandées par le médecin pour un patient nommément désigné et ne pouvant pas en bénéficier dans le cadre d'une recherche biomédicale. Elles concernaient les médicaments dont le rapport bénéfice risque est présumé favorable au vu de l'état des connaissances scientifiques.

Le financement des médicaments sous ATU était réalisé grâce à une prise en charge à 100% par l'assurance maladie. Le montant facturé aux établissements de santé était fixé librement par l'industriel qui pouvait même choisir de le mettre à disposition à titre gracieux. En France, en mai 2021, 32 ATUc ou d'extension d'indication étaient en cours, dont 13 dans le domaine de la cancérologie (85).

A partir du 1<sup>er</sup> juillet 2021, suite à l'article 78 de la LFSS de la même année, un schéma plus simple et plus lisible entrera en vigueur fondé sur deux piliers :



- un accès précoce pour les médicaments innovants en développement et destinés à être mis sur le marché,
- un accès compassionnel lorsqu'aucun développement n'est envisagé.

Ces deux piliers permettront de garantir un accès encore plus rapide aux patients avec une généralisation de la prise en charge immédiate et automatique dès l'autorisation d'accès obtenue.

L'accès précoce peut concerner des médicaments dont le développement est en cours ou est terminé, des nouvelles molécules ou des médicaments utilisés dans une nouvelle indication où le besoin médical est non couvert. Par ailleurs, la réforme permet de renforcer le rôle de la HAS qui devient le décideur de l'autorisation de l'accès précoce. La décision est prise sur avis conforme de l'ANSM qui va étudier les critères d'efficacité et de sécurité lorsqu'il s'agit d'un médicament qui ne bénéficie pas encore d'AMM.

L'accès compassionnel peut être envisagé lorsqu'il n'y a pas de développement en cours ou prévu par le laboratoire ou d'autre démarche en vue d'une AMM mais également dans le cadre d'une utilisation en pratique reconnue par les pairs lorsque le besoin n'est pas couvert (maladies rares, derniers recours ou situations d'urgences). Dans ce cas lorsque les conditions d'accès sont respectées, l'ANSM octroi pour une durée déterminée renouvelable, une autorisation pour une durée de 3 ans renouvelable.


Tableau 11 Aperçu des programmes d'accès précoce en France

	<b>Ancien schéma d'accès précoce</b>	
	<b>ATU nominative</b>	<b>ATU de cohorte</b>
<b>Type</b>	Patients de façon individuelle	Cohortes de patients
<b>Autorité</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)	
<b>Initiateur</b>	Médecin prescripteur	Laboratoire / titulaire d'AMM
<b>Durée</b>	1 an, renouvelable (demande de renouvellement au moins 2 mois avant l'expiration de l'ATU)	
<b>Prix et remboursement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix libre et prise en charge à 100%</li> <li>- Différence de prix négociée lors du lancement et remboursement de la différence par le laboratoire</li> </ul>	
	<b>Nouveau schéma d'accès précoce et accès compassionnel (01/07/2021)</b>	
	<b>Accès précoce</b>	<b>Accès compassionnel</b>
<b>Contexte</b>	Avant qu'une décision d'AMM ou de prise en charge dans le droit commun de soit prise	Autorisation ou sécurisation d'une pratique de prescription (hors AMM ou sans AMM en France)
<b>Cible</b>	Médicaments qui ont vocation à être commercialisés par la laboratoire dans l'indication donnée	Médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par les laboratoires
<b>Autorité</b>	ANSM + HAS	ANSM
<b>Initiateur</b>	Laboratoire / titulaire d'AMM	Acteurs du système de santé (professionnels, agences, ministère, associations)
<b>Durée</b>	fin lorsque survenue d'un événement mettant fin à la prise en charge précoce ou si la prise en charge est effective dans le cadre du droit commun	3 ans renouvelable
<b>Prix et remboursement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prix libre et prise en charge automatique</li> <li>- Double mécanisme de remises : annuelles selon le chiffre d'affaires ou remises-produits applicables rétroactivement variable selon des tranches marginales de chiffre d'affaires définies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge automatique</li> <li>- Facturation sur la base du prix publié ou facturé par les établissements de santé et versement de remises à l'Assurance Maladie selon le chiffre d'affaires</li> <li>- Fixation d'une base forfaitaire par les ministres si aucun prix publié</li> </ul>

Le schéma d'accès précoce aux médicaments a été lancé en Avril 2014 au Royaume-Uni : le Early Access to Medicines Scheme (EAMS) (86). Le schéma permet de donner aux patients atteints de maladies potentiellement mortelles ou gravement débilitantes accès à des médicaments qui ne disposent pas encore d'une AMM lorsqu'il existe un besoin médical non satisfait. Le Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) est responsable des aspects scientifiques du programme et émettra un avis scientifique sur le rapport bénéfice / risque du médicament (Tableau 12). L'avis scientifique est émis après un processus d'évaluation en deux étapes : la désignation du titre de médicament innovant prometteur et l'avis scientifique sur l'accès précoce. Cet avis dure un an et peut être renouvelé.

En mars 2021, il y avait cinq médicaments avec un avis favorable pour une utilisation dans le cadre de l'EAMS dont deux dans le domaine de l'oncologie (87).

Tableau 12 Aperçu des programmes d'accès précoce au Royaume-Uni


	<b>Early Access to Medicines Schemes (EAMS)</b>	
<b>Type</b>	Patients de façon individuelle	Cohortes de patients
<b>Autorité compétente</b>	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)	
<b>Initiateur</b>	Médecin prescripteur	Laboratoire / titulaire d'AMM
<b>Durée</b>	Prend fin lorsque le médicament reçoit son AMM	12-18 mois avec 3 revues mensuelles
<b>Prix et remboursement</b>	Produit fourni gratuitement	

L'usage compassionnel a été introduit dans la législation allemande avec le quatorzième amendement de la loi allemande sur les produits médicaux et modifié par l'amendement de la loi allemande sur les produits médicaux en juillet 2009 (88). Le lancement de tout nouveau programme d'utilisation compassionnelle nécessite une confirmation de notification par l'autorité fédérale compétente supérieure qui est le German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) ou de l'institut Paul-Ehrlich. Ces autorisations sont accordées pour une durée d'un an et peuvent être renouvelées jusqu'à ce que le médicament soit disponible dans le marché (Tableau 13).

En mars 2021, en Allemagne, 16 médicaments étaient rendus disponibles grâce au programme accès précoce géré par le BfArM, dont neuf dans le domaine de l'oncologie (89). De plus, quatre médicaments étaient disponibles grâce au programme

accès précoce géré par l'institut Paul-Ehrlich, dont trois en oncologie (90).

Tableau 13 Aperçu des programmes d'accès précoce en Allemagne

	<b>Named patient program</b>	<b>Compassionate Use program</b>
<b>Type</b>	Patients de façon individuelle	Cohortes de patients
<b>Autorité compétente</b>	German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) et l'Institut Paul-Ehrlich	
<b>Initiateur</b>	Médecin prescripteur	Laboratoire / titulaire d'AMM
<b>Durée</b>	1an, renouvellement jusqu'à disponibilité commerciale possible	
<b>Prix et remboursement</b>	Produit fourni gratuitement	

Si on compare entre les pays, à l'époque étudiée, nous observons que la France est le pays qui a fait le plus appel à des programmes d'accès précoce, suivie par l'Allemagne puis le Royaume-Uni :

- France : 32 ATUc au total dont 13 dans le domaine de l'oncologie ;
- Allemagne : 20 compassionate use programs (si on considère le BfArM et l'institut Paul-Ehrlich conjointement) dont 12 dans le domaine de l'oncologie ;
- Royaume-Uni : 5 EAMS au total dont 2 dans le domaine de l'oncologie.

Parmi les 28 États membres de l'UE et le Royaume-Uni, 18 (ce qui correspond à un pourcentage de 64%) avaient des réglementations et des processus relatifs à l'utilisation compassionnelle en place (91). La prise en compte des programmes d'accès précoce est donc primordiale dans l'analyse des temps d'accès au marché surtout dans le domaine de l'oncologie où les médicaments sous usage compassionnel sont nombreux.

Le Tableau 14 présente la date de mise à disposition des médicaments grâce aux dispositifs d'accès précoces, pour les spécialités qui ont pu en bénéficier, en France et au Royaume-Uni. Le tableau présente également la différence en mois entre la délivrance d'une autorisation d'utilisation temporaire et de la décision nationale de prise en charge. L'intérêt de ces colonnes nommées « Delta/  $\Delta$  », est de mettre en avant l'importance des programmes d'accès précoces en se rendant compte de l'accélération de mise à disposition rendue possible à travers eux.

Les données concernant les dates d'ATU proviennent du site internet de l'ANSM qui répertorie les ATU de cohorte en cours, celles qui ont été arrêtées et celles ayant reçu un avis défavorable. Nous avons choisi de prendre encore uniquement les ATU de cohorte et pas les nominatives en raison du nombre faible que ces dernières concernent. En ce qui concerne l'EAMS, les données utilisées viennent du site du gouvernement britannique où les EAMS en cours et expirées sont publiées.

Tableau 14 Temps entre la date d'obtention d'une autorisation d'utilisation précoce et la date de décision de prise en charge en France et au Royaume-Uni via l'ATU et l'EAMS respectivement

Indication	Molécule	ATU	Prise en charge	Δ	EAMS	Prise en charge	Δ
		France			Royaume-Uni		
Cancer du sein méta-statique	palbociclib	Nov-15	Mars-18	28		Déc-17	
	talazoparib	Août-18	N/A			N/A	
Cancer du poumon non à petites cellules	atezolizumab		Fév-19		Déc-18	Juin-19	6
	brigatinib	Mai-18	Mars-21	29		Mars-19	
	durvalumab	Mars-18	Avril-20	25		Mai-19	
	lorlatinib	Déc-18	Juil-20	19		Mars-20	
	nivolumab	Juin-15	Déc-16	18	Juin-15	Nov-17	17
	osimertinib		Juil-19		Déc-15	Oct-16	10
	pembrolizumab		Mai-17		Mars-16	Jan-17	10
Cancer colorectal							
Mélanome	cobimetinib	Juin-15	Fév-17	20		Oct-16	
	nivolumab	Déc-14	Déc-16	24	Mai-15	Fév-16	9
	pembrolizumab		Jan-17		Mars-15	Nov-15	8
Myélome multiple	daratumumab	Avr-16	Juin-19	38		Mars-18	
Taille échantillon n=				8			6
Δ moyen : date ATU - de prise en charge (en mois)				25			10

Dans l'échantillon étudié de 31 paires de produits-indications, on a trouvé huit molécules en France qui ont bénéficié d'une ATU de cohorte les : palbociclib, talazoparib, brigatinib durvalumab, lorlatinib, nivolumab, cobimetinib et daratumumab. Parmi ces huit, le talazoparib est le seul qui n'a pas fait l'objet d'une décision de prise en charge. En effet, son ATUc a pris fin en Septembre 2019 car « Les données recueillies dans le cadre de l'ATUc ne sont pas de nature à modifier le rapport bénéfice/risque du talazoparib dans

l'indication de l'AMM ». Cela expliquerait pourquoi aucune décision de prise en charge n'a été émise par la CT par la suite (92). Pour les sept autres molécules sous ATUc, leur mise à disposition précoce a permis de les rendre disponibles en moyenne 25 mois (min : 19 – max : 38) avant la décision de prise en charge.

Au Royaume-Uni on retrouve quatre molécules ayant été incluses dans le Early Access to Medicines Scheme : l'atezolizumab, le nivolumab, l'osimertinib et le pembrolizumab. Le nivolumab et le pembrolizumab ont été rendus disponibles de façon précoce dans deux indications distinctes : le cancer du poumon non à petites cellules et le mélanome. Le nombre d'EAMS établies pour cet échantillon est donc de six. Pour ces six paires de produits-indication, le programme d'accès précoce a permis de les rendre accessibles aux patients en moyenne 10 mois (min : 6 – max : 17) avant la décision de prise en charge par le NICE.

Les résultats de la comparaison entre les temps d'accès aux médicaments entre la France et le Royaume-Uni sur l'échantillon de 31 paires d'indication-produits ayant obtenues leur AMM depuis 2014 permettent de tirer plusieurs conclusions :

- La France a mis en moyenne sept mois supplémentaires pour émettre une décision de prise en charge par rapport au Royaume-Uni (n=20).
- Les programmes d'accès précoces français et britanniques, ont permis une mise à disposition anticipée de 25 et 10 mois respectivement en moyenne (n=6), par rapport à la décision de prise en charge.

Si nous reprenons l'analyse de l'OCDE qui compare le temps entre la date de la première AMM octroyée dans une indication donnée et la décision de prise en charge dans un pays donné, mais en prenant compte cette fois les programmes d'accès précoce, les données sont modifiées de façon importante. En effet, en France grâce au programme d'accès précoce, le délai de mise à disposition est raccourci de 9 mois en moyenne (médiane de 12,5 mois, n=31). Alors que pour le Royaume-Uni, les médicaments étaient accessibles en moyenne 2,8 mois avant, par rapport à l'analyse réalisée par l'OCDE (médiane de 3,5 mois, n=31). Le détail du calcul est disponible en annexe. Ces résultats démontrent l'importance de prendre en compte les programmes d'accès précoce pour analyser la vitesse de mise à disposition d'une spécialité.

## Chapitre II : Cas pratique : l'accès au marché du nivolumab

### 2.1 Préambule

Dans le but d'aborder le sujet de l'accès aux médicaments oncologiques d'un point de vue pratique, nous avons choisi d'étudier le nivolumab utilisé dans le traitement de plusieurs types de cancers. Il s'agit du premier représentant de la classe des anti-PD1/anti-PDL1, également nommé « *first in class* ».

Le nivolumab étant un médicament contenant une nouvelle substance active utilisé dans le traitement du cancer, il a fait l'objet d'une demande d'AMM centralisée pour l'Union Européenne. C'est ainsi que le 19 juin 2015 ce médicament, dont le nom de marque est Opdivo®, est le premier anti-PD-1 à obtenir une AMM européenne en procédure centralisée pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (93). A ce jour en Europe, le nivolumab bénéficie d'une AMM dans plusieurs indications (94):

- mélanome avancé et traitement adjuvant du mélanome,
- cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qu'il soit épidermoïde ou non épidermoïde,
- carcinome à cellules rénales,
- lymphome de Hodgkin classique,
- cancer épidermoïde de la tête et du cou,
- carcinome urothélial,
- cancer squameux de l'œsophage (cancer de l'œsophage ou du tube digestif).

Enfin, le 22 avril 2021, le CHMP a adopté une opinion positive recommandant l'utilisation du nivolumab dans le mésothéliome pleural malin. Le nivolumab a été inclus en 2019 dans la dernière version de la liste des médicaments essentiels dans le cadre de son utilisation dans le mélanome métastatique avec la forme pharmaceutique de solution à diluer pour perfusion.

Par ailleurs, le nivolumab dispose d'une AMM en association avec l'ipilimumab ou d'autres médicaments anticancéreux dans certains types de cancers. L'ipilimumab dont le nom de marque est Yervoy® est une immunothérapie, qui tout comme Opdivo®, est commercialisée par le laboratoire Bristol-Myers Squibb (BMS).

## 2.2 Accès du nivolumab : généralités, statut juridique et dispositions économiques

### A. Caractéristiques du nivolumab

Le nivolumab est une immunothérapie qui bloque un point de contrôle immunitaire appelé protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) (95). Les cellules tumorales développent à leur surface des molécules appelées ligands PD-L1. Ces molécules se lient aux récepteurs appelés PD-1 à la surface des cellules immunitaires. Ce phénomène a pour conséquence de neutraliser la vigilance des cellules immunitaires et de permettre leur multiplication sans que leur destruction ne soit à risque. Les traitements d'immunothérapie visent à prévenir cette interaction en introduisant des anticorps monoclonaux dans le corps du patient. Ces anticorps se lient de manière spécifique aux récepteurs PD-1 (anti-PD1) ou aux ligands PD-L1 (anti-PDL1), et permettent ainsi de réactiver la vigilance des cellules immunitaires, tel que présenté dans la Figure 10. L'immunothérapie a pour principal effet de mobiliser le système immunitaire du patient afin de le rendre capable d'attaquer les cellules cancéreuses.

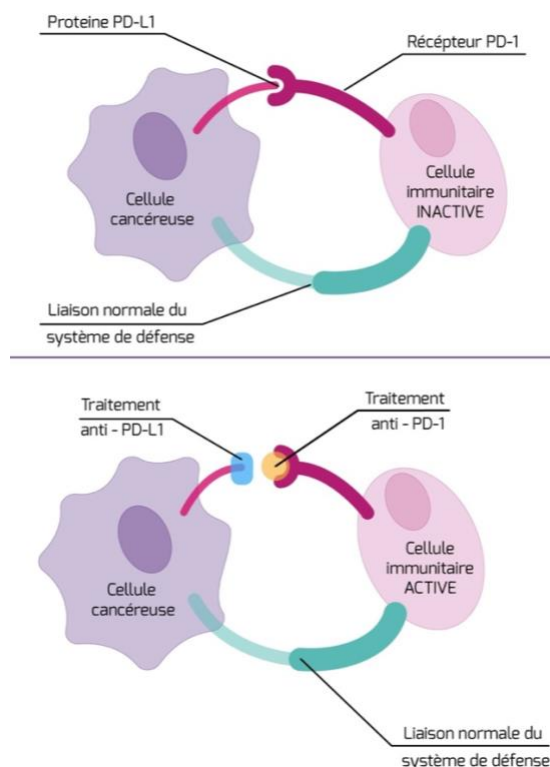


Figure 10 Immunothérapie : exemple des traitements anti-PD-1 et anti-PD-L1 (Source : e-cancer.fr)

La forme pharmaceutique du nivolumab est une solution à diluer pour perfusion qui est administrée à l'hôpital ou en clinique, sous la surveillance d'un médecin expérimenté (96). Il est administré par voie intraveineuse pendant une durée de 30 ou 60 minutes, toutes les deux semaines ou quatre semaines, en fonction de la dose reçue.



Pour ce qui est des deux indications dans lesquelles nous nous focalisons, le mélanome avancé et le CBNPC, la place de la stratégie thérapeutique varie selon plusieurs facteurs dont les mutations présentes, les comorbidités du patient ou encore l'histologie tumorale (97). La prise en charge actuelle du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) est centrée sur la sélection des patients en fonction de l'existence ou non d'une mutation BRAF. En monothérapie, le nivolumab est un traitement de première intention chez les patients sans mutation BRAF et un traitement de deuxième intention chez les patients BRAF mutés.

Au stade avancé du CBNPC épidermoïde le traitement repose sur une chimiothérapie systémique. La décision thérapeutique tient compte de l'histologie de la tumeur ainsi que d'autres facteurs tel que le score de performance du patient et ses comorbidités. En première ligne, le traitement de référence est une bithérapie associant un sel de platine (cisplatine ou carboplatine) à une des molécules suivantes : pemetrexed, gemcitabine, taxanes (docétaxel et paclitaxel) ou vinorelbine. En seconde ligne les recommandations de l'INCa préconisent une chimiothérapie dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant. C'est pour cela que le nivolumab un traitement de deuxième ligne du CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique, après une chimiothérapie antérieure.

Pour le CBNPC non épidermoïde, les recommandations indiquent que la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer en seconde ligne de traitement doit prendre en compte notamment l'état général du patient, le type histologique et l'état mutationnel de la tumeur. Chez les patients éligibles, il est recommandé de proposer une monothérapie de deuxième ligne, dont la nature dépendra des molécules utilisées auparavant. Le nivolumab est un traitement de deuxième ligne du CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après échec d'une chimiothérapie antérieure chez des patients avec un score ECOG de 0 ou 1. Les lignes de traitement du nivolumab sont présentées de façon résumée dans le Tableau 15.

Tableau 15 Place dans la stratégie thérapeutique du nivolumab en France (Source : Avis de la CT, HAS)

Indication	Ligne de traitement	Précision
Mélanome	Première	Sans mutation BRAF
	Deuxième	Avec mutation BRAF
CBNPC épidermoïde	Deuxième	Après chimiothérapie antérieure
CBNPC non épidermoïde	Deuxième	Après chimiothérapie antérieure, avec patients dont score ECOG est de 0 ou 1

## B. Points de contrôle immunitaire

Les points de contrôle immunitaire, sont des récepteurs impliqués dans la modulation de l'activation des cellules immunitaires dont le but est de limiter la durée et l'intensité de la réaction immune pour éviter des phénomènes auto-immuns. Des récepteurs à la surface des cellules peuvent avoir une fonction d'activateurs ou d'inhibiteurs. Par exemple, dans les récepteurs qui vont renforcer l'activation on retrouve le Glucocorticoid-induced TNF receptor, le CD134 ou le TNFRSF4. Alors que dans les récepteurs « co-inhibiteurs », qui vont diminuer l'activation, on compte les : CTLA-4, PD-1 ou encore LAG3. C'est l'équilibre entre les signaux activateurs et les signaux inhibiteurs qui va déterminer si une cellule immunitaire peut s'activer.

Les anti-PD1/ anti-PDL1 font donc partie de la famille des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Leur mode d'action général va consister au ciblage d'une protéine précise exprimée sur la membrane des certaines cellules tumorales. Cela permet ainsi de lever l'inhibition de la réponse immune cytotoxique spécifique qui peut être induite par les cellules tumorales.

Suite au nivolumab, donc la cible est le récepteur PD-1, plusieurs autres molécules ont vu le jour, tel que présenté dans le Tableau 16 (98).

Tableau 16 Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire commercialisés dans l'Union Européenne (Adapté de InfoCancer, 2021)

Cible	Principe actif (Nom de marque®)	Titulaire de l'AMM
<b>CTLA4</b>	Ipilimumab (Yervoy®)	BMS
<b>PD1</b>	Nivolumab (Opdivo®)	BMS
	Pembrolizumab (Keytruda®)	MSD
	Cemiplimab (Libtayo®)	Regeneron
	Dostarlimab (Jemperli®)	GSK
<b>PD-L1</b>	Atezolizumab (Tecentriq®)	Roche
	Durvalumab (Imfinzi®)	AstraZeneca
	Avelumab (Bavencio®)	Merck

Le nivolumab fait partie, pour un grand nombre d'indications, de la liste spécialités prises en charge en sus. En effet, le 22 décembre 2016, le médicament a fait son entrée sur la liste pour son utilisation dans le traitement du mélanome, du CBNPC épidermoïde et du carcinome rénal (99). Au vu de l'innovation que représentent les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et notamment les anti-PD1/PDL1 et des coûts conséquents qu'ils engendrent, des mesures de régulation des dépenses semblent nécessaires.

Le nivolumab est une molécule qui se prête à la mise en place de contrats innovants dans le cadre de son remboursement de par le fait qu'il est indiqué dans de nombreuses indications et qu'il s'agisse d'un médicament utilisé en association avec plusieurs spécialités. Par exemple, l'ipilimumab (Yervoy®) du même laboratoire est utilisé en association au nivolumab dans le traitement du mélanome ou du CBNPC. Autre exemple avec le cabozantinib (Cabometyx®, du laboratoire Ipsen) qui a reçu le 31 Mars 2021 une AMM pour le traitement en association avec le nivolumab du carcinome rénal (100). Dans ce deuxième cas de figure, comme ce n'est pas le même laboratoire qui commercialise les deux molécules, la mise en œuvre d'un contrat innovant serait complexe.

Par ailleurs, la forte variabilité de réponses inter-patients est un élément qui rend les contrats de performance type « satisfait ou remboursé » encore plus appropriés. En effet, pour des raisons multifactorielles, il existe des patients qui sont répondeurs aux traitements par inhibiteurs de point de contrôle immunitaire et d'autres qui ne le sont pas. Par exemple, dans les sujets répondeurs la présence de néo-épitopes spécifiques des cellules tumorales ou biomarqueurs peut contribuer à ce que le traitement soit efficace (98). La réponse des patients au traitement d'immunothérapie anticancéreuse évolue de 10% à 40% selon les tumeurs et les essais cliniques. Par conséquent, l'identification de biomarqueurs a pour but de prédire l'efficacité ou la toxicité des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire (101). Un biomarqueur tumoral, PD-L1, a été associé à des taux de réponse et de survie globale plus élevés dans la majorité des essais cliniques traités par l'anti-PD-1 ou PD-L1. On quantifie l'expression du PD-L1 par la tumeur au moyen d'un test immunohistochimique. De manière habituelle, après une chirurgie ou une biopsie, des échantillons sont prélevés sur la zone d'exérèse afin de déterminer la nature de la tumeur. A la suite de l'étape de sélection de l'échantillon, les lames sont effectuées et analysées sous un microscope par un anatomopathologiste. Dans la détection des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie, l'anatomopathologiste pourra

quantifier la présence de PD-L1 sur l'échantillon au niveau des cellules tumorales et du stroma, en utilisant des anticorps spécifiques et colorables. A ce jour, le nivolumab ne fait l'objet d'aucune restriction particulière : aucun seuil PD-L1 n'est exigé pour être compris dans les études (95). Ainsi, l'objectif fondamental serait de mieux orienter les décisions thérapeutiques en fonction des caractéristiques du patient afin d'évoluer vers une médecine plus personnalisée.

Il est indispensable d'identifier les patients qui répondent aux traitements d'immunothérapie. Cette démarche est primordiale pour l'efficacité des soins et l'éthique, car elle permet d'éviter la perte des chances pour le patient et les effets indésirables inutiles. Mais elle constitue aussi une nécessité économique. Permettre à travers la mise en place d'un contrat de performance de ne devoir payer le laboratoire que pour les patients répondeurs pourrait éviter de nombreuses dépenses.

En outre, en vue des futures extensions d'indications prévues par le laboratoire, la pression sur les dépenses de santé est amenée à augmenter davantage. Sur le site internet de BMS le nivolumab est étudié en monothérapie dans quatre essais cliniques de phase II et un essai clinique de phase I (102). Par ailleurs, le nivolumab est testé en association à d'autres anticorps monoclonaux (l'ipilimumab, le relatlimab et le linrodostat) dans trois essais cliniques de phase II dans le cadre d'une utilisation sur des tumeurs solides. Au total cela fait huit essais cliniques et donc huit indications supplémentaires où le nivolumab pourrait être utilisé.

Dans plusieurs pays européens, le nivolumab a fait l'objet de contrats innovants. Dans le mélanome et dans le CBNPC des contrats ont été conclus en Belgique, en Angleterre, en Italie, aux Pays-Bas, au Portugal et en Suède (8). Cela confirme que ce type de médicament est adapté à la mise en place d'accords en fonction des indications considérées.

En Angleterre par exemple, la décision de mise en place d'un contrat à travers le CDF pour le mélanome a été faite en raison de deux incertitudes majeures. D'une part, à cause des données trop immatures qui empêchaient de voir si l'augmentation de la « survie sans récidence » et de la « survie sans métastase à distance », se traduisaient par un impact positif de la survie globale. D'autre part, pour récolter des données d'efficacité dans les sous-populations de patients dont l'expression de PD-L1 est inférieure à 1%.

Dans le CBNPC épidermoïde le contrat a été jugé nécessaire pour rechercher les raisons expliquant que le bénéfice chez les personnes de plus de 75 ans semblait être plus faible par rapport à la population générale. De plus, le rôle de l'expression des biomarqueurs en tant que biomarqueurs prédictifs ou pronostiques potentiels restait encore indéterminé.

Enfin, dans le CBNPC non épidermoïde les incertitudes comprenaient le fait que la courbe de survie était inférieure à celle du docétaxel dans les six premiers mois mais aussi que l'effet de l'expression du biomarqueur sur les paramètres restait encore à confirmer.

En France nous n'avons pu trouver aucune donnée montrant que le nivolumab ait été ou soit soumis à un contrat de performance ou financier.

## 2.3 Accès du nivolumab : application des critères de l'OCDE

### A. Disponibilité

Pour analyser l'accès du nivolumab du point de vue de la disponibilité, nous allons étudier son statut par rapport à l'AMM ainsi que le temps entre la première approbation et l'approbation dans un pays donné. Nous allons nous focaliser dans le cadre de la prise en charge des indications : de cancer du poumon non à petites cellules, de cancer colorectal et du mélanome. En effet, tout comme l'OCDE, parmi les nombreuses indications où la molécule peut être utilisée, nous avons choisi d'étudier les indications dont la prévalence ou niveau d'utilisation est élevé dans les pays de l'OCDE et de l'UE.

En Juillet 2014, le nivolumab obtient sa première AMM au niveau mondiale au Japon pour le traitement du mélanome. Ce n'est que onze mois après que l'autorisation est accordée dans l'Union Européenne. Dans le cancer du poumon non à petites cellules, le nivolumab obtient son AMM aux États-Unis en décembre 2014 puis dix mois après en Europe. En ce qui concerne le cancer colorectal, une première AMM a été délivrée par la FDA mais en Europe aucune autorisation n'existe pour le nivolumab dans cette indication car le laboratoire a retiré sa demande. En effet, la demande a été retirée après que le CHMP ait évalué la documentation fournie par la société et formulé ses listes de questions (103). Sur la base de l'examen des données et des réponses reçues aux listes de questions, des inquiétudes demeuraient et qui n'auraient pas permis au médicament d'être approuvé. Le comité d'évaluation a estimé que les résultats de l'étude pivot étaient insuffisants pour déterminer le bénéfice obtenu chez ces patients. D'une part, l'étude n'a pas comparé le nivolumab à d'autres traitements et d'autre part il y avait des inquiétudes concernant la conception de l'étude et les critères utilisés pour sélectionner et catégoriser les patients inclus. Face à cette situation, le laboratoire BMS a déclaré qu'il retirait la demande d'AMM en raison des incertitudes restantes qui ne permettaient pas au CHMP de conclure que les bénéfices l'emportait sur les risques.

Tableau 17 Temps entre la première AMM et l'AMM accordée dans l'Union Européenne dans l'indication considérée du nivolumab

Indication	1 <sup>ère</sup> AMM		AMM dans l'UE	
	Pays	Date	Date	Délais (mois)
Mélanome	Japon	Juil-14	Juin-15	11
Cancer du poumon non à petites cellules	USA	Déc-14	Oct-15	10
Cancer colorectal	USA	Déc-14	Demande retirée Déc-17	

Nous constatons dans le Tableau 17 que le temps entre la première approbation et l’approbation dans l’Union Européenne est de 11 et 10 mois dans les indications considérées, ce qui est assez long. En effet, lors de cette période, on peut considérer que les patients atteints par ces pathologies perdent une opportunité de pouvoir bénéficier d’un traitement innovant. Toutefois, il est important de prendre en compte les programmes d’accès précoce qui raccourcissent ce délais. La frise chronologique de la Figure 11 montre qu’en réalité le nivolumab était disponible bien avant que le médicament ne soit pris en charge en France, ou ne dispose d’une AMM dans l’UE, grâce à l’ATU.

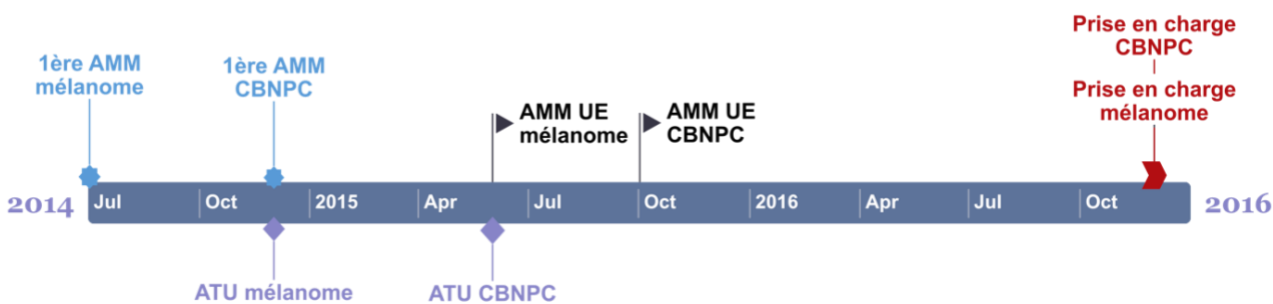


Figure 11 Frise chronologique de l’accès au marché du nivolumab dans le monde, dans l’Union Européenne et en France

En France, ces programmes, appelés jusqu’il y a peu des ATU, ont pu permettre à au moins 3000 patients d’être pris en charge pour le traitement d’un mélanome ou d’un CBNPC avec la molécule avant qu’elle ne reçoive son AMM. Les données relatives au nombre de patients ayant bénéficié des ATU étaient disponibles dans les avis de la CT des indications considérées, tel que présenté dans le Tableau 18.

Tableau 18 ATU nominatives (ATUn) ou de cohorte (ATUc) accordées pour le nivolumab par indication (Source : Avis de la CT, HAS)

Indications	Date ATUn	Date ATUc	Patients ATUn	Patients ATUc
Mélanome monothérapie	Septembre 2014	Décembre 2014	Non disponible	Non disponible
CBNPC épidermoïde	Janvier 2015	Juin 2015	177	1148
CBNPC non épidermoïde	Août 2015	Août 2015	441	1220

Selon les chiffres fournis par la direction de la sécurité sociale, « alors que la dépense liée aux ATU plafonnait à 110 millions d’euros annuels jusqu’en 2013, elle a

atteint deux pics successifs à un milliard d'euros en 2014 et 2016 » (104). Ces deux pics sont respectivement liés à l'arrivée sur le marché des nouveaux traitements contre l'hépatite C et à l'arrivée dans le circuit thérapeutique des anti-PD1. Pour ces derniers, deux molécules ont été principalement contributrices en 2016: Opdivo® (nivolumab, 210 millions d'euros) et Keytruda® (pembrolizumab, 61 millions d'euros), tel que présenté dans la Figure 12.

En 2015, les « anti-PD1 » et les médicaments contre l'hépatite C ont représenté 75 % du coût total des médicaments sous ATU. Les dépenses au titre des dispositifs d'ATU et de post-ATU pour 2016 sont en tout de 997 millions d'euros dont 318 millions au titre des anti-PD1.

Rang	Libellé UCD	Date d'entrée en vigueur sous ATU	Indemnité ATU (HT)	Croissance de la dépense (M€)	Dépense (M€)	Part de la dépense
1	<b>Opdivo</b> <i>Traitement anti-cancéreux (mélanome, poumon, rein)</i>	déc.-14	1425€ et 570€	209,7	257,0	54,6%
2	<b>Darzalex</b> <i>Traitement du myelome (maladie de la moelle osseuse)</i>	avr.-16	538 € et 2152 €	42,9	42,9	9,1%
3	<b>Entyvio</b> <i>Traitement de la Maladie de Chron ou de Rectocolite hémorragique</i>	mai-14	2 900 €	28,6	51,4	10,9%
4	<b>Keytruda</b> <i>Traitement anti-cancéreux (mélanome, poumon, rein)</i>	août-14	1 785 €	24,5	61,1	13,0%
5	<b>Blincyto</b> <i>Traitement de la Leucémie aiguë</i>	oct-14	2 826 €	10,0	10,0	2,1%
<b>Total des 5 premiers médicaments sous ATU</b>				<b>315,8</b>	<b>422,4</b>	<b>89,7%</b>
<b>Total des médicaments sous ATU</b>				<b>326,9</b>	<b>470,7</b>	<b>100,0%</b>

Note de lecture : Opdivo, ayant obtenu une ATU fin décembre 2014 a connu une croissance de sa dépense de 210M€ entre 2015 et 2016. En 2016, il représente 55% de la dépense totale des médicaments sous ATU. L'indemnité fixée par le laboratoire exploitant s'élevait à 1425€.

Figure 12 Top 5 des médicaments sous ATU, administrés aux patients hospitalisés, tirant le plus l'évolution des remboursements à la hausse en 2016 (Source: Comptes de la sécurité sociale, rapport de septembre 2017)



### B. Abordabilité (ou capacité à payer)

Afin d'étudier la capacité à payer pour le nivolumab nous allons étudier le statut de prise en charge du médicament ainsi que le reste à charge pour le patient qui le consomme en France. Le laboratoire BMS a déposé en France en 2015 une première demande de remboursement pour le nivolumab dans l'indication du mélanome avancé en monothérapie. Après évaluation par la CT, le Collège de la HAS a donné un avis favorable à l'inscription du nivolumab sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM en Décembre 2016. Par la suite, de nombreuses extensions d'indications ont été évaluées par la commission de la transparence, la dernière datant de Juin 2021 (97). Ici aussi, nous allons nous concentrer sur les deux indications considérées comme étant les plus prévalentes : le mélanome et le CBNPC.

Dans le mélanome, quatre avis de la Commission de la transparence ont été publiés sur le site de la HAS, tel que présenté dans le Tableau 19. Le premier avis correspond à l'évaluation initiale du médicament, le deuxième avis à l'évaluation de son utilisation en association à un autre inhibiteur de point de contrôle immunitaire, le troisième avis à son usage en tant que traitement adjuvant et enfin le dernier avis fait suite à une réévaluation due à une modification posologique.

Tableau 19 Détail des avis publiés par la HAS concernant la prise en charge du nivolumab dans le traitement du mélanome  
(Source : Avis CT, HAS)

Date avis CT, HAS	Spécification de l'indication dans le traitement du mélanome	SMR/ASMR	Population cible
Février 2016	Monothérapie dans le mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	Important / III	3 208 patients par an
Mai 2017	En association à l'ipilimumab dans le mélanome avancé uniquement en 1 <sup>ère</sup> ligne chez les patients ECOG 0 - 1, dont la tumeur est B-Raf non muté, ne présentant pas de métastase cérébrale active	Important / V	1 100 patients par an
Décembre 2018	Monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome avec atteinte des ganglions lymphatiques ou une maladie métastatique, et ayant subi une résection complète	Important / III	2 200 patients par an
Février 2020	Remplacement de la posologie adaptée au poids du patient (3 mg/kg toutes les 2 semaines) par une posologie à dose fixe ou «flat dose»	Pas de modification	N/A

Cette modification de posologie correspond au passage d'une dose calculée en fonction du poids du patient (3mg/kg toutes les deux semaines) à une dose fixe quel que soit le poids du patient, appelé « flat dose » (240mg toutes les deux semaines). Les arguments mis en avant par le laboratoire pour justifier ce changement sont la facilité de préparation pour le pharmacien, avec notamment la réduction des erreurs de dosage, mais aussi le raccourcissement des temps de préparation et d'attente pour le personnel soignant et les patients. La Commission a souligné que « l'utilisation d'une posologie fixe quel que soit le poids du patient n'est pas adaptée, en particulier considérant les patients de moins de 80 kg pour lesquels une dose inférieure à 240 mg toutes les 2 semaines pouvait être prescrite avant la modification du RCP. Elle aurait souhaité que soit conservée dans l'AMM la possibilité de prescrire en mg/kg ».

Une analyse du « Résomedit cancer » de Novembre 2018 a étudié l'impact sur les dépenses du passage aux flat doses pour le nivolumab et le pembrolizumab (105). Pour le nivolumab ce changement a eu pour impact que la dose médiane administrée par patient soit augmentée de 20% et par conséquent que le surcoût induit soit de 20% en plus également. Pour le pembrolizumab l'impact est encore plus grand puisque l'augmentation s'élève à 49% ce qui démontre l'intérêt pour la laboratoire de réaliser cette modification de posologie.

En ce qui concerne le CBNPC, quatre avis de la Commission de la Transparence ont été également publiés, comme présenté dans le Tableau 20. Les deux premiers avis, datant de Février 2016 et Janvier 2017, concernaient les extensions d'indication dans le CBNPC de type épidermoïde et non épidermoïde respectivement. Puis, en Septembre 2018, un avis a été publié suite à la modification de la section 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) afin d'y intégrer les résultats de deux études de phase III randomisés versus docétaxel pour les deux types de CBNPC pris en charge. En effet, le laboratoire a voulu intégrer les données de survie globale suite au suivi des patients pendant 24,2 mois. Toutefois, la CT a conclu que ces données n'étaient pas en mesure de modifier les décisions rendues. Enfin, dans le dernier avis de la HAS concernant le nivolumab, paru en Juin 2021, un avis positif a été émis concernant la prise en charge du nivolumab en association à l'ipilimumab.

Tableau 20 Détail des avis publiés par la HAS concernant la prise en charge du nivolumab dans le traitement du CBNPC  
(Source : Avis CT, HAS)

Date avis CT, HAS	Spécification de l'indication dans le traitement du CBNPC	SMR/ ASMR	Population cible
Février 2016	CBNPC de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	Important/ III	2400 patients par an
Janvier 2017	CBNPC de type non épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure	Important/ IV	6000-8000 patients par an
Septembre 2018	Avis faisant suite à la modification du RCP afin d'y intégrer les données de suivi des deux études pivots dans l'indication	Pas de modification	N/A
Juin 2021	En association à l'ipilimumab dans le traitement en association à 2 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique dont les tumeurs ne présentent pas la mutation sensibilisante de l'EGFR, ni la translocation ALK	Modéré/ IV	24500 patients par an

En ce qui concerne le nivolumab, en plus des avis de transparence, nous retrouvons plusieurs avis d'efficience pour le mélanome et le CBNPC. Ces avis sont fondés sur l'analyse d'évaluations médico-économiques, rendus par la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP). Lors du dépôt d'une demande d'inscription ou de renouvellement d'un produit, si l'industriel sollicite une ASMR de niveau I, II ou III et revendique un impact sur l'organisation des soins (chiffre d'affaires prévisionnel après deux ans de commercialisation supérieur ou égal à 20 millions d'euros TTC, toutes indications confondues), il doit déposer un dossier de demande d'avis d'efficience auprès de la CEEESP.

Le Service Évaluation Économique et Santé publique (SEESP) de la HAS procède à l'analyse critique de l'étude médico-économique et des résultats fournis par l'industriel. La CEEESP juge sur les choix méthodologiques impactant la fiabilité et la validité des résultats. Elle conclut son avis par le nombre réserves majeures, importantes et mineures, qui reflètent le degré d'incertitude du ratio différentiel coût résultat (RDCR) calculé par l'industriel. En cas de réserve majeure, les résultats de l'évaluation ne peuvent être considérés comme valides et, logiquement, ne peuvent pas être interprétés.

La CEESP conclut alors que l'efficacité n'est pas démontrée du fait de la non-conformité méthodologique. Au même titre que les données d'ASMR et de population cible, les avis d'efficacité sont un outil d'aide à la décision pour le CEPS dans la fixation du prix.

Pour le nivolumab dans les indications considérées, nous retrouvons deux avis d'efficacité dans le CBNPC. Le premier qui date de décembre 2015, concerne le traitement en deuxième ligne du CBNPC épidermoïde. Le deuxième, paru en octobre 2016, était relatif au traitement de deuxième ligne du CBNPC non épidermoïde. Dans son premier avis la CEESP a considéré « comme valide le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) de nivolumab versus docétaxel [...] estimé à 140 106 €/QALY sur un horizon temporel de 10 ans ». Par ailleurs, la commission a indiqué que la frontière d'efficacité n'est pas modifiée par les différentes analyses de sensibilité par rapport à la valeur du RDCR qui est fortement incertaine. Dans le cancer de type non épidermoïde, la frontière d'efficacité reste inchangée dans les différentes analyses de sensibilité alors que la valeur du RDCR fluctue selon les hypothèses de modélisation choisies par l'industriel. Dans cette sous-population le RDCR est très élevé puisqu'il est estimé à 145 400 €/QALY avec une probabilité de 80% que le nivolumab soit efficace pour une disposition à payer de 220 000 €/QALY. En effet, cette valeur est incertaine et dépend « du niveau d'expression tumorale PD-L1, du coût de traitement par nivolumab en pratique réelle et des résultats de survie à long terme ».

Nous avons analysé l'évolution du prix de vente du nivolumab au cours du temps. Nous avons regardé les avis relatifs aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du Code de la Sécurité Sociale dans le Journal Officiel de la République Française (JORF).

Le premier accord que le laboratoire a conclu avec le CEPS date du mois de novembre 2016, un mois avant la publication du prix dans le JO, le prix de vente avait alors été fixé à 1.319,630 € hors taxes pour un flacon de 10mL. A cette période les indications couvertes comprenaient le traitement du mélanome en monothérapie et en association, le CBNPC de type épidermoïde et non épidermoïde ainsi que le CCR avancé. Dans un communiqué de presse BMS indiquait alors que : « Dans la mesure où le prix du traitement par Opdivo® repose sur le poids du patient et la durée du traitement, le coût de traitement par Opdivo® est variable et individuel, mais peut être estimé en moyenne entre 5.000 euros par mois et 6.000 euros par mois (hors taxes) » (106).

Au total, il y a eu cinq avis publiés dans le Journal Officiel depuis la mise sur le marché du médicament en France (107). Le prix indiqué est celui du prix limite de vente

hors taxes par Unité Commune de Dispensation (UCD) aux établissements de santé pour les flacons de 4, 10 et 24mL. Au cours du temps, le prix de la spécialité a baissé comme présenté dans la figure ci-dessous : pour le flacon de 10mL ainsi que pour celui de 4mL il y a eu une diminution de 23,27% du prix, tel qu'on peut le voir dans le Tableau 21. Ce phénomène correspond à ce qu'on appelle l'érosion naturelle des prix.

*Tableau 21 Évolution des prix limite de vente hors taxes par UCD pour le nivolumab (Source : JORF)*

<b>Date Journal Officiel</b>	<b>Prix pour 10mL</b>	<b>Prix pour 4mL</b>	<b>Prix pour 24mL</b>
27 décembre 2016	1319,630 €	527,852 €	
14 mars 2017	1145,000 €	458,000 €	
22 décembre 2017	1035,940 €	414,380 €	
24 avril 2019	1012,560 €	405,024 €	
30 avril 2019			2430,144 €

Le cancer, étant une pathologie considérée comme une affection longue durée (ALD) par l'assurance maladie, les patients bénéficient d'une prise en charge à 100%. Néanmoins, dans certains cas les restes à charge peuvent peser fortement sur les malades et leur famille (108). Selon une étude menée en 2016 par étude menée par le Collectif inter associatif sur la santé, 60 millions de consommateurs et le cabinet Cemka Eval, le reste à charge des personnes atteintes d'un diabète, d'un cancer, du VIH, ou encore d'une insuffisance rénale chronique, atteignait en moyenne 752 euros par an. Ils ont ainsi estimé qu'en réalité les Français touchés par une ALD étaient pris en charge à hauteur de 88%. Cette étude a révélé que les montants de reste à charge étaient particulièrement élevés pour les cancers. Christian Saout, président de la Commission sociale et médico-sociale (CSMS), explique cela de par le fait que « Des journées d'hospitalisation ne sont pas prises en charge, des forfaits ne sont pas remboursés. En outre, il faut compter les effets secondaires, et les traitements ad hoc qui ne sont pas remboursés à 100% eux non plus ».

Un rapport de la Ligue contre le cancer s'est penché sur la charge des aidants de personnes atteintes de cancer (109). Pour 56% d'entre eux, l'aide apportée occasionne des dépenses supplémentaires qui sont importantes. Il y a même 10% des aidants qui déclarent consacrer plus de 200 € par mois en moyenne à l'aide apportée. L'ampleur du phénomène est donc important surtout lorsque l'on prend en considération qu'un Français sur dix est un aidant. Toutefois, il est important de préciser que ces restes à charge ne sont pas dus à des traitements médicamenteux.

### *C. Accessibilité*

Enfin, compte tenu du fait que les critères proposés par l'OCDE (utilisation mesurée par la dose quotidienne définie et proportion de patients éligibles traités par le médicament) ne nous semblaient pas être faciles d'utilisation nous allons regarder l'accessibilité grâce à la population cible. En effet, lorsque ce n'est pas dans le cadre d'un projet de recherche qui permette de pouvoir consulter ces bases de données, l'accès est restreint. C'est pour cela que nous avons utilisé les dossiers de demande de remboursement présentés à la CT par le laboratoire, où la population cible est quantifiée par indication. Les laboratoires établissent une estimation de la population cible, qui correspond au nombre de patients pour lesquels la prescription du médicament dans l'indication évaluée est éligible à une prise en charge par la solidarité nationale. Les données présentées dans les Tableau 19 et Tableau 20, nous permettent de quantifier le nombre de patients bénéficiant du nivolumab par indication et sous-indication concernée. En effet, dans le mélanome on retrouve :

- Mélanome en monothérapie : 3208 patients
- Mélanome en association à l'ipilimumab : 1100 patients
- Monothérapie dans le traitement adjuvant : 2200 patients

Ce qui fait un total, d'environ 6500 patients. Alors que dans le CBNPC on dénombre :

- CBNPC épidermoïde : 2400 patients
- CBNPC non épidermoïde : 7000 patients (entre 6000 et 8000)
- CBNPC en association à l'ipilimumab : 24500 patients

Ce qui fait un total, d'environ 33900 patients dans le CBNPC.

Si on considère les deux indications de façon conjointe, il s'agit de près de 40400 patients qui sont concernés par une prise en charge avec le nivolumab. Si on reprend le communiqué de presse du laboratoire indiquant que « le coût de traitement par Opdivo® est variable et individuel, mais peut être estimé en moyenne entre 5.000 euros par mois et 6.000 euros par mois » (106), on peut estimer le chiffre d'affaires du laboratoire pour ces deux seules indications en France à plus de 222 millions d'euros par an hors taxes.

Difficile de conclure donc sur la dimension d'accès « d'accessibilité » telle que définie par l'OCDE. Des données de consommation pour ce médicament seraient nécessaires pour pouvoir, au regard de la population cible calculée, mesurer le degré d'utilisation du traitement en vie réelle.

## Conclusion

Dans le domaine particulier de l'oncologie, les modalités de mise sur le marché des médicaments d'un point de vue réglementaire dépendent de l'EMA. Plusieurs dispositions sont mises en place au niveau juridique pour accélérer l'arrivée sur le marché des médicaments et stimuler l'innovation. La désignation de médicament orphelin, le statut de médicament de thérapie innovante ou encore le programme PRIME sont autant d'aménagements permettant de faciliter l'accès au marché pour des thérapies où le besoin médical est important.

Concernant la prise en charge de ces médicaments, ce sont les instances compétentes en l'évaluation médico-économique au niveau national qui entrent en jeu. Nous avons focalisé notre analyse non pas sur les critères pris en compte par ces instances pour décider ou non du remboursement des thérapies, mais sur les mesures de régulation économique en place pour limiter leur impact sur les dépenses. En effet, l'impact des médicaments utilisés en oncologie sur les dépenses de santé est non négligeable et est amené à augmenter davantage dans le futur. La prolifération de médicaments de spécialité à coût élevé, la complexité des essais cliniques ou encore l'augmentation de la prévalence des cancers, sont autant de raisons expliquant cette hausse.

Plusieurs outils de régulation sont utilisés depuis quelques années à travers le monde, tels que les contrats financiers ou les contrats de performance, que l'on regroupe sous le terme de contrats innovants. En effet, alors que certains médicaments apportent de grands bénéfices aux patients, d'autres ne fournissent que des améliorations marginales. Conditionner le paiement à un résultat positif de traitement semble être un moyen de régulation efficace car cela prévient de prendre en charge les traitements de patients non-répondeurs. Lorsque le remboursement est conditionné à la collecte de nouvelles données, le bilan est plus mitigé. L'accès aux innovations est certes accéléré dans les cas où le rapport coût-efficacité n'est pas établi avec un niveau de certitude suffisamment élevé, mais on observe souvent que la qualité des données recueillies ne permet pas de répondre de façon claire aux questions qui restent en suspens. Toutefois, malgré le fait que l'expérience des contrats innovants reste encore limitée, plusieurs ajustements pourraient les rendre plus efficaces. Par exemple, en assurant un niveau minimum de transparence, de telle sorte à ce que les informations commercialement

sensibles restent confidentielles sans empêcher le partage d'informations entre instances nationales. Comprendre les subtilités de mise en œuvre de ces nouveaux outils de régulation est un enjeu important tant pour les industriels que pour les payeurs.

Afin de relier les événements qui se produisent en amont de la commercialisation, à l'arrivée de ces thérapies de façon concrète pour les patients, nous nous sommes intéressés aux facteurs impliqués dans l'accès des médicaments au marché. Grâce au rapport de l'OCDE « *Relever les défis de l'accès aux médicaments oncologiques* » nous avons pu identifier ces facteurs. Même si le degré d'accès aux médicaments oncologiques reste difficile à mesurer, plusieurs indicateurs peuvent être utilisés pour l'appréhender à travers ses trois dimensions d'accès : la disponibilité, l'abordabilité et l'accessibilité. Le cas du nivolumab nous a permis de mettre en pratique cette théorie et de suggérer plusieurs axes d'amélioration.

En effet à travers ce travail, nous avons voulu mesurer le degré d'accès de manière pratique et de façon à ce qu'il soit le plus représentatif possible de la réalité. Notre analyse nous a amené à proposer quelques modifications. En premier lieu, pour la dimension de disponibilité, il nous paraît important de prendre en compte les programmes d'accès précoce dans le calcul du temps entre la première approbation et la mise à disposition dans un pays donné. Même si le recueil de cette information peut s'avérer difficile et chronophage, il raccourcit de façon significative les délais mesurés. De plus, la date de lancement ne devrait pas être prise en compte, car il s'agit d'une donnée difficile à retrouver et qui dépend uniquement du laboratoire. Pour ce qui est de l'abordabilité, la couverture dont bénéficie le patient étant fortement variable entre les individus, analyser le reste à charge moyen par malade nous semble être plus pertinent. Enfin, la dimension d'accessibilité a été la plus difficile à évaluer car les données concernées ne peuvent être collectées que dans certains buts précis, comme la réalisation d'une étude en santé publique. C'est pour cela que nous avons pu mesurer uniquement la taille de la population cible théorique. Pour compléter l'analyse, des données de consommation demeurent nécessaires.

Étudier les critères impliqués dans l'accès aux médicaments permet de mieux identifier les leviers pour améliorer le niveau d'accès et permettre à un maximum de patients de bénéficier du bon traitement, au bon moment et dans les bonnes conditions.



## Bibliographie

1. IQVIA. Global Oncology Trends [Internet]. 2019 [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.iqvia.com/>
2. Hofmarcher T, et al. Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease Burden, Costs and Access to Medicines [Internet]. IHE. 2019 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://ihe.se/>
3. Damien Mascret. L'appel de 110 cancérologues contre le coût des traitements [Internet]. 2016 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/>
4. InCa. La stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [Internet]. 2021 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
5. OECD. Addressing challenges in access to oncology medicines [Internet]. 2020 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/>
6. Catherine Ducruet. Cancer : la ruée vers les combinaisons de traitements | Les Echos [Internet]. 2017 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/>
7. Suso Platero. Exploring new opportunities for biomarkers in immuno-oncology [Internet]. Insights From Our Labs to Yours. 2020 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://fr.covance.com/>
8. OECD. Performance-based managed entry agreements for new medicines [Internet]. 2019 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/>
9. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; OPOCE; 2004 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/>
10. EMA. Orphan designation: Overview [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
11. Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil, du 16 décembre 1999, concernant les médicaments orphelins [Internet]. OJ L, 32000R0141 janv 22, 2000. Disponible sur: <http://data.europa.eu/>
12. Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission, du 27 avril 2000, établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de «médicament similaire» et de «supériorité clinique» [Internet]. 2000 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/>
13. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. 2007 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/>
14. Boucher H, Cras A. Médicaments de thérapie innovante : réglementation et applications cliniques. Rev Francoph Lab. 1 déc 2018;2018(507):44-51.
15. Règlement (CE) n° 507/2006 de la Commission du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement

(CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil [Internet]. OJ L, 32006R0507 nov 28, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj/fra>

16. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
17. Pauwels K, Huys I, Vogler S, Casteels M, Simoens S. Managed Entry Agreements for Oncology Drugs: Lessons from the European Experience to Inform the Future. *Front Pharmacol* [Internet]. 4 avr 2017 [cité 10 mars 2021];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/>
18. Yfantopoulos JN, Chantzaras A. Drug Policy in Greece. *Value Health Reg Issues*. sept 2018;16:66-73.
19. CEPS. Questions - réponses & données statistiques. 2015 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/question\\_reponse\\_et\\_donnees\\_statistiques\\_v2\\_01102015.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/question_reponse_et_donnees_statistiques_v2_01102015.pdf)
20. CEPS. Rapport d'activité 2019 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2019\\_20201001.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2019_20201001.pdf)
21. Danzon PM. Differential Pricing of Pharmaceuticals: Theory, Evidence and Emerging Issues. *PharmacoEconomics*. déc 2018;36(12):1395-405.
22. Pauly MV. The Questionable Economic Case for Value-Based Drug Pricing in Market Health Systems. *Value Health*. févr 2017;20(2):278-82.
23. Solà Morales O, Volmer T, Mantovani L. Perspectives to mitigate payer uncertainty in health technology assessment of novel oncology drugs. *J Mark Access Health Policy*. 1 janv 2019;7(1):1562861.
24. Baker T, Tao T, Marinoni G, Houslay D, Garbaz O, Malhotra S. One product, different indications... different prices? 2018;1.
25. Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Dellamano R, Pistollato M. Multi-indication Pricing: Pros, Cons and Applicability to the UK. 2015;52.
26. JORF. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. 2018 [Internet]. Disponible sur: [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
27. JORF. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques. 2016 [Internet]. Disponible sur: [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
28. HAS. La commission de la transparence précise et adapte ses principes d'évaluation des médicaments [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
29. Article L161-37 - Code de la sécurité sociale [Internet]. 2021 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
30. HAS. Décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé [Internet]. 2012-1116 oct 2, 2012. Disponible sur: [www.legifrance.gouv.fr](http://www.legifrance.gouv.fr)
31. Décision n°2013.0111/DC/SEESP du 18 septembre 2013 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie déclenchant l'évaluation médico-économique des produits revendiquant une ASMR ou une ASA de niveaux I, II ou III [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/c\\_2013\\_0111\\_definition\\_impact\\_significatif.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-09/c_2013_0111_definition_impact_significatif.pdf)

32. IQVIA. Pharma Pricing & Reimbursement Country Guide Italy. 2018.
33. Andrieu N, Bendriss-Vermare N. Immunothérapie et thérapies ciblées, une combinaison d'avenir dans la lutte contre le cancer - Module d'immunologie virologie et cancer du Master de cancérologie de Lyon. médecine/sciences. 1 oct 2018;34(10):872-5.
34. Lage A, Crombet T. Control of Advanced Cancer: The Road to Chronicity. Int J Environ Res Public Health. mars 2011;8(3):683-97.
35. Bennette CS, Richards C, Sullivan SD, Ramsey SD. Steady Increase In Prices For Oral Anticancer Drugs After Market Launch Suggests A Lack Of Competitive Pressure. Health Aff (Millwood). 1 mai 2016;35(5):805-12.
36. Noa Gordon, Salomon M. Stemmer, Dan Greenberg, Daniel A. Goldstein. Trajectories of Injectable Cancer Drug Costs After Launch in the United States | Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2017 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/>
37. InCa. Dépenses liées aux anticancéreux de la liste en sus en milieu hospitalier, médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) [Internet]. 2019 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/>
38. Nicholas Sen, Hilary Thomas, Chris Stirling, Roger van den Heuvel. The future of oncology. 2017;21.
39. HAS. OPDIVO - YERVOY carcinome rénal 1ère ligne [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/>
40. CEPS. Rapport d'activité 2017 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps\\_rapport\\_d\\_activite\\_2017\\_20181029.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2017_20181029.pdf)
41. Gonçalves FR, Santos S, Silva C, Sousa G. Risk-sharing agreements, present and future. ecancermedicalscience [Internet]. 10 avr 2018 [cité 10 mars 2021];12. Disponible sur: <https://www.ecancer.org/>
42. Davis C, Naci H, Garpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. BMJ. 4 oct 2017;359:j4530.
43. Jönsson B. Bringing in health technology assessment and cost-effectiveness considerations at an early stage of drug development. Mol Oncol. mai 2015;9(5):1025-33.
44. Smith BD, DeZern AE, Bastian AW, Durie BGM. Meaningful endpoints for therapies approved for hematologic malignancies. Cancer. 15 mai 2017;123(10):1689-94.
45. EUnetHTA. Early Dialogues [Internet]. 2020 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://eunetha.eu/>
46. Navarria A, Drago V, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Pignataro G, et al. Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? "Success Fee": A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure. Value Health. 1 janv 2015;18(1):131-6.
47. NICE. Lenalidomide for treating myelodysplastic syndromes associated with an isolated deletion 5q cytogenetic abnormality. 2014 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta322/documents/myelodysplastic-syndrome->

48. Parlement européen. Vaccins contre le Covid-19 : plus de solidarité et de transparence [Internet]. 2021 [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.europarl.europa.eu/news/fr/headlines/society/20210114STO95642/vaccins-contre-le-covid-19-plus-de-solidarite-et-de-transparence>
49. PPRI. European medicine price database (EURIPID) [Internet]. 2021 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://ppri.goeg.at/euripid>
50. Gergely Németh. More transparency of pharmaceutical prices: The EURIPID project. 2017 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/stamp\\_8\\_euripid.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/committee/stamp/stamp_8_euripid.pdf)
51. Cortes J, Perez-García JM, Llombart-Cussac A, Curigliano G, El Saghir NS, Cardoso F, et al. Enhancing global access to cancer medicines. CA Cancer J Clin. mars 2020;70(2):105-24.
52. NICE. Cancer Drugs Fund [Internet]. NICE. NICE; 2016 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/>
53. NHS. Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). 2016 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf>
54. NICE. Managed access agreement Yescarta. January 2019 [Internet]. [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/resources/managed-access-agreement-january-2019-pdf-6660053245>
55. Walsh SC, Dave K, Tsang R, Macaulay R. One Year Report Card For The Cancer Drugs Fund Reforms – From Absurdity To Irrelevance? Value Health. 1 oct 2017;20(9):A460-1.
56. Gérard de Pouvourville, Louis Mongrédien. L'accès au marché remboursé pour les médicaments : Les contrats de partage de risque fondés sur les résultats. 2012;44.
57. Garattini L, Curto A, van de Vooren K. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile? Eur J Health Econ. janv 2015;16(1):1-3.
58. Makady A, van Veelen A, de Boer A, Hillege H, Klungel OH, Goettsch W. Implementing managed entry agreements in practice: The Dutch reality check. Health Policy. 1 mars 2019;123(3):267-74.
59. Gerkens S, Neyt M, Miguel LS, Vinck I, Thiry N, Cleemput I. How to improve the Belgian process for Managed Entry Agreements? An analysis of the Belgian and international experience. 2017;75.
60. CEPS. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité Economique des Produits de Santé et les entreprises du médicament (Leem) [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_version\\_definitive\\_20151231-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf)
61. Ferrario A, Kanavos P. Dealing with uncertainty and high prices of new medicines: a comparative analysis of the use of managed entry agreements in Belgium, England, the Netherlands and Sweden. Soc Sci Med 1982. janv 2015;124:39-47.
62. Garattini L, Casadei G. Risk sharing agreements: What lessons from Italy? Int J Technol Assess Health Care. avr 2011;27(2):169-72.
63. Catherine Ducruet. Médicaments : quand les laboratoires sont rémunérés à la performance

| Les Echos [Internet]. 2015 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/>

64. InCa. Dépenses liées aux anticancéreux en rétrocession [Internet]. 2016 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/>
65. Le Moniteur des Pharmacies n° 3266. Tecentriq est le premier médicament financé sur la base des données en vie réelle [Internet]. Le Moniteur des pharmacies.fr. 2019 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/>
66. Forest J. L'accès au marché des médicaments en France au travers des contrats de paiement à la performance: solution crédible et extrapolable? 2 juill 2020;110.
67. M. Toumi et al. Médicaments innovants et contrats d'accès au marché [Internet]. EM-Consulte. 2013 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/>
68. Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB. Patient Registries [Internet]. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
69. Xoxi E. Commission expert group on « Safe and Timely Access to Medicines for Patients », presentation by AIFA. 10 mars 2016;25.
70. EMA. Patient registries [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
71. Danzon PM, Epstein AJ. Effects of regulation on drug launch and pricing in interdependent markets. Adv Health Econ Health Serv Res. 2012;23:35-71.
72. Philippe Naty-Daouin. Financement de la couverture santé. 11 mars 2021.
73. DREES. Comparaisons internationales de la dépense courante de santé et du reste à charge. 2020 [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/9%20Comparaisons%20internationales%20de%20la%20d%C3%A9pense%20courante%20de%20sant%C3%A9%20et%20du%20reste%20%C3%A0%20charge.pdf>
74. DREES. La dépense courante de santé au sens international et son financement. 2020 [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-01/7%20La%20d%C3%A9pense%20courante%20de%20sant%C3%A9%20au%20sens%20international%20et%20son%20financement.pdf>
75. Soline Roy. Pénuries de médicaments: la Ligue contre le cancer sonne l'alerte [Internet]. 2020 [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/>
76. Système National des Données de Santé. Composantes du SNDS [Internet]. 2021 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.snds.gouv.fr/>
77. OMS. Médicaments essentiels [Internet]. WHO. World Health Organization; 2021 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/>
78. OMS. L'OMS actualise ses orientations mondiales sur les médicaments et les outils de diagnostic pour répondre à certains problèmes de santé, privilégier les traitements très efficaces et rendre les traitements plus abordables [Internet]. 2019 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/>
79. Sozial-GesetzBuch V. Ausgeschlossene Arznei-, Heil- und Hilfsmittel - § 34 [Internet]. 2021 [cité 16 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/34.html>

80. IQVIA. Pharma Pricing & Reimbursement Country Guide Germany. 2018.
81. OCDE. Pharmaceutical Reimbursement and Pricing in Germany. June 2018 [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>
82. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 311, 32001L0083 nov 28, 2001. Disponible sur: <http://data.europa.eu/>
83. Ministère des solidarités et de la santé. Dossier de presse PLFSS 2021 [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier\\_de\\_presse\\_plfss\\_2021.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_de_presse_plfss_2021.pdf)
84. Article L5121-12-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
85. ANSM. ATU de cohorte en cours [Internet]. [cité 11 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/>
86. UK gouvernement. Early access to medicines scheme (EAMS): task group and principles [Internet]. GOV.UK. 2016 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/>
87. UK gouvernement. Early access to medicines scheme (EAMS): scientific opinions [Internet]. GOV.UK. 2021 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/>
88. BfArM. « Compassionate Use » Programmes [Internet]. 2021 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.bfarm.de/>
89. BfArM. Arzneimittel-Härtefallprogramme/ Compassionate Use [Internet]. 2021 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.bfarm.de/>
90. PEI. List compassionate use programmes. 2021 [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/regulation-en/clinical-trials/list-compassionate-use-programmes.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=8](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/regulation-en/clinical-trials/list-compassionate-use-programmes.pdf?__blob=publicationFile&v=8)
91. Gayathri Balasubramanian et al. An overview of Compassionate Use Programs in the European Union member states [Internet]. 2016 [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116859/>
92. ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte résumé du rapport final talazoparib. Novembre 2018 [Internet]. [cité 19 mars 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/08/c612a5d29bb2ad91356da0fae7bb0164.pdf>
93. Bristol Myers Squibb. European Commission Approves Bristol-Myers Squibb's Opdivo (nivolumab), the First and Only PD-1 Checkpoint Inhibitor Approved in Europe, for Both First-Line and Previously-Treated Advanced Melanoma Patients [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://news.bms.com/>
94. EMA. Opdivo [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/>
95. InCa. Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique [Internet]. 2017 [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
96. RCP OPDIVO [Internet]. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_fr.pdf)

97. OPDIVO (nivolumab) - Historique des avis [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2021 [cité 25 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982912/fr/opdivo-nivolumab](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982912/fr/opdivo-nivolumab)
98. InfoCancer. Les inhibiteurs de points de contrôle [Internet]. 2021 [cité 26 juin 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/les-inhibiteurs-de-points-de-contrôle.html/>
99. JORF. Arrêté du 22 décembre 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du CSS [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
100. Ipsen. European Commission approves Cabometyx® in combination with Opdivo® as a first-line treatment for patients living with advanced renal cell carcinoma. 2021 [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.ipsen.com/websites/Ipsen\\_Online/wp-content/uploads/2021/03/30214134/Ipsen-Cabo-Opdivo-EMA-Release.pdf](https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/2021/03/30214134/Ipsen-Cabo-Opdivo-EMA-Release.pdf)
101. InCa. Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers - Rapport [Internet]. 2018 [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/>
102. BMS. Pharmaceutical Research & Development Pipeline - Bristol Myers Squibb [Internet]. 2021 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.bms.com/researchers-and-partners/in-the-pipeline.html>
103. EMA. Withdrawn application colorectal cancer Opdivo [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/opdivo-1>
104. Yves DAUDIGNY, Catherine DEROCHE, Véronique GUILLOTIN. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. 2018 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/>
105. Petit J, Carpentier I, Yilmaz M. Surcoute Flat dose Nivolumab pembrolizumab dans indicateur LES. nov 2018;9.
106. APM news. Accord CEPS-BMS sur le prix de l'anticancéreux Opdivo\* [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/>
107. JORF. Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques - nivolumab [Internet]. 2021 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
108. Jean-Yves Paillé. Ces restes à charge qui pèsent sur les malades du cancer [Internet]. 2016 [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/economie/france/ces-restes-a-charge-qui-pesent-sur-les-malades-du-cancer-610704.html>
109. La Ligue. Les aidants: les combattants silencieux du cancer [Internet]. 2016 [Internet]. [cité 27 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/presse/download/12561>

## Annexes

### Annexe 1 : Liste des médicaments essentiels – section des antinéoplasiques et médicaments de support (8.2)

#### 8.2.1 Cytotoxic medicines

arsenic trioxide	Concentrate for solution for infusion: 1 mg/mL – Acute promyelocytic leukaemia
asparaginase	Powder for injection: 10 000 IU in vial. – Acute lymphoblastic leukaemia.
bendamustine	Injection: 45 mg/0.5 mL; 180 mg/2 mL. – Chronic lymphocytic leukaemia – Follicular lymphoma
bleomycin	Powder for injection: 15 mg (as sulfate) in vial. – Hodgkin lymphoma – Kaposi sarcoma – Ovarian germ cell tumour – Testicular germ cell tumour
calcium folinate	Injection: 3 mg/ mL in 10- mL ampoule. Tablet: 5 mg, 15 mg, 25 mg. – Early stage colon cancer – Early stage rectal cancer – Gestational trophoblastic neoplasia – Metastatic colorectal cancer – Osteosarcoma – Burkitt lymphoma
capecitabine	Tablet: 150 mg; 500 mg. – Early stage colon cancer – Early stage rectal cancer – Metastatic breast cancer – Metastatic colorectal cancer
carboplatin	Injection: 50 mg/5 mL; 150 mg/15 mL; 450 mg/45 mL; 600 mg/60 mL. – Early stage breast cancer – Epithelial ovarian cancer – Nasopharyngeal cancer – Non-small cell lung cancer – Osteosarcoma – Retinoblastoma – Cervical cancer
chlorambucil	Tablet: 2 mg. – Chronic lymphocytic leukaemia.



cisplatin	<p>Injection: 50 mg/50 mL; 100 mg/100 mL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cervical cancer</li> <li>– Head and neck cancer (as a radio-sensitizer)</li> <li>– Nasopharyngeal cancer (as a radio-sensitizer)</li> <li>– Non-small cell lung cancer</li> <li>– Osteosarcoma</li> <li>– Ovarian and Testicular germ cell tumour</li> </ul>
cyclophosphamide	<p>Powder for injection: 500 mg in vial. Tablet: 25 mg, 50 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronic lymphocytic leukaemia</li> <li>– Diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>– Early stage breast cancer</li> <li>– Gestational trophoblastic neoplasia</li> <li>– Hodgkin lymphoma</li> <li>– Follicular lymphoma</li> <li>– Rhabdomyosarcoma</li> <li>– Ewing sarcoma</li> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Burkitt lymphoma</li> <li>– Metastatic breast cancer</li> <li>– Multiple myeloma.</li> </ul>
cytarabine	<p>Powder for injection: 100 mg in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute myeloid leukaemia</li> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Acute promyelocytic leukaemia</li> <li>– Burkitt lymphoma.</li> </ul>
dacarbazine	<p>Powder for injection: 100 mg in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hodgkin lymphoma</li> </ul>
dactinomycin	<p>Powder for injection: 500 micrograms in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gestational trophoblastic neoplasia</li> <li>– Rhabdomyosarcoma</li> <li>– Nephroblastoma (Wilms tumour)</li> </ul>
daunorubicin	<p>Powder for injection: 50 mg (hydrochloride) in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Acute myeloid leukaemia</li> <li>– Acute promyelocytic leukaemia</li> </ul>
docetaxel	<p>Injection: 20 mg/ mL; 40 mg/ mL.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Early stage breast cancer</li> <li>– Metastatic breast cancer</li> <li>– Metastatic prostate cancer</li> </ul>

doxorubicin	<p>Powder for injection: 10 mg; 50 mg (hydrochloride) in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>– Early stage breast cancer</li> <li>– Hodgkin lymphoma</li> <li>– Kaposi sarcoma</li> <li>– Follicular lymphoma</li> <li>– Metastatic breast cancer</li> <li>– Osteosarcoma</li> <li>– Ewing sarcoma</li> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Nephroblastoma (Wilms tumour)</li> <li>– Burkitt lymphoma</li> <li>– Multiple myeloma.</li> </ul>
etoposide	<p>Capsule: 50 mg, 100 mg. Injection: 20 mg/ mL in 5- mL ampoule.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Testicular germ cell tumour</li> <li>– Gestational trophoblastic neoplasia</li> <li>– Hodgkin lymphoma</li> <li>– Non-small cell lung cancer</li> <li>– Ovarian germ cell tumour</li> <li>– Retinoblastoma</li> <li>– Ewing sarcoma</li> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Burkitt lymphoma</li> </ul>
fludarabine	<p>Powder for injection: 50 mg (phosphate) in vial. Tablet: 10 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronic lymphocytic leukaemia.</li> </ul>
fluorouracil	<p>Injection: 50 mg/ mL in 5- mL ampoule.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Early stage breast cancer, colon cancer or rectal cancer</li> <li>– Metastatic colorectal cancer</li> <li>– Nasopharyngeal cancer</li> </ul>
gemcitabine	<p>Powder for injection: 200 mg in vial, 1 g in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Epithelial ovarian cancer</li> <li>– Non-small cell lung cancer</li> </ul>
hydroxycarbamide	<p>Solid oral dosage: 200 mg; 250 mg; 300 mg; 400 mg; 500 mg; 1 g.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronic myeloid leukaemia.</li> </ul>
ifosfamide	<p>Powder for injection: 500 mg vial; 1-g vial; 2-g vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ovarian and Testicular germ cell tumour</li> <li>– Osteosarcoma</li> <li>– Rhabdomyosarcoma</li> <li>– Ewing sarcoma</li> </ul>

irinotecan	Injection: 40 mg/2 mL in 2- mL vial; 100 mg/5 mL in 5- mL vial; 500 mg/25 mL in 25- mL vial. – Metastatic colorectal cancer.
melphalan	Tablet: 2 mg. Powder for injection: 50 mg in vial – Multiple myeloma.
mercaptopurine	Tablet: 50 mg. – Acute lymphoblastic leukaemia – Acute promyelocytic leukaemia.
methotrexate	Powder for injection: 50 mg in vial. Tablet: 2.5 mg. Both as sodium salt. – Early stage breast cancer – Gestational trophoblastic neoplasia – Osteosarcoma – Acute lymphoblastic leukaemia or Acute promyelocytic leukaemia
oxaliplatin	Injection: 50 mg/10 mL in 10- mL vial; 100 mg/20 mL in 20- mL vial; 200 mg/40 mL in 40- mL vial. Powder for injection: 50 mg, 100 mg in vial. – Early stage colon cancer – Metastatic colorectal cancer
paclitaxel	Powder for injection: 6 mg/ mL. – Epithelial ovarian cancer – Early stage breast cancer – Metastatic breast cancer – Kaposi sarcoma – Nasopharyngeal cancer – Non-small cell lung cancer – Ovarian germ cell tumour – Cervical cancer
pegaspargase*	Injection: 3,750 units/5 mL in vial. – Acute lymphoblastic leukaemia * including quality-assured biosimilars
procarbazine [c]	Capsule: 50 mg (as hydrochloride). – Hodgkin lymphoma
realgar-Indigo naturalis formulation	Tablet: 270 mg (containing tetra-arsenic tetra-sulfide 30 mg). – Acute promyelocytic leukaemia
tioguanine [c]	Solid oral dosage form: 40 mg. – Acute lymphoblastic leukaemia
vinblastine	Powder for injection: 10 mg (sulfate) in vial. – Hodgkin lymphoma – Kaposi sarcoma. – Ovarian and Testicular germ cell tumour

vincristine	<p>Powder for injection: 1 mg; 5 mg (sulfate) in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>– Gestational trophoblastic neoplasia – Hodgkin lymphoma</li> <li>– Kaposi sarcoma and Ewing sarcoma</li> <li>– Follicular lymphoma</li> <li>– Retinoblastoma</li> <li>– Rhabdomyosarcoma</li> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Nephroblastoma (Wilms tumour)</li> <li>– Burkitt lymphoma</li> </ul>
vinorelbine	<p>Injection: 10 mg/mL in 1- mL vial; 50 mg/5 mL in 5- mL vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Non-small cell lung cancer</li> <li>– Metastatic breast cancer</li> </ul>

### 8.2.2 Targeted therapies

all-trans retinoid acid (ATRA)	<p>Capsule: 10 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute promyelocytic leukaemia.</li> </ul>
bortezomib	<p>Powder for injection: 3.5 mg in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Multiple myeloma</li> </ul>
dasatinib	<p>Tablet: 20 mg; 50 mg; 70 mg; 80 mg; 100 mg; 140 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia</li> </ul>
erlotinib*	<p>Tablet: 100 mg, 150 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer</li> </ul> <p>* gefitinb and afatinb are alternatives</p>
imatinib	<p>Tablet: 100 mg; 400 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronic myeloid leukaemia</li> <li>– Gastrointestinal stromal tumour</li> </ul>
nilotinib	<p>Capsule: 150 mg; 200 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia</li> </ul>
rituximab*	<p>Injection (intravenous): 100 mg/10 mL in 10- mL vial; 500 mg/50 mL in 50- mL vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>– Chronic lymphocytic leukaemia</li> <li>– Follicular lymphoma.</li> </ul> <p>* including quality-assured biosimilars</p>
trastuzumab*	<p>Powder for injection: 60 mg; 150 mg; 440 mg in vial</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Early stage HER2 positive breast cancer</li> <li>– Metastatic HER2 positive breast cancer.</li> </ul> <p>* including quality-assured biosimilars</p>

### 8.2.3 Immunomodulators

filgrastim	<p>Injection: 120 micrograms/0.2 mL; 300 micrograms/0.5 mL; 480 micrograms/0.8 mL in pre-filled syringe 300 micrograms/mL in 1- mL vial, 480 micrograms/1.6 mL in 1.6- mL vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Primary prophylaxis in patients at high risk for developing febrile neutropenia associated with myelotoxic chemotherapy.</li> <li>– Secondary prophylaxis for patients who have experienced neutropenia following prior myelotoxic chemotherapy</li> <li>– To facilitate administration of dose dense chemotherapy regimens</li> </ul>
lenalidomide	<p>Capsule: 25 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Multiple myeloma</li> </ul>
o nivolumab <sup>1</sup>	<p>Concentrate solution for infusion: 10 mg/mL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metastatic melanoma</li> </ul>
thalidomide	<p>Capsule: 50 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Multiple myeloma</li> </ul>

### 8.2.4 Hormones and antihormones

abiraterone	<p>Tablet: 250 mg; 500 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metastatic castration-resistant prostate cancer.</li> </ul>
o anastrozole	<p>Tablet: 1 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Early stage or metastatic breast cancer.</li> </ul>
o bicalutamide	<p>Tablet: 50 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Metastatic prostate cancer.</li> </ul>
dexamethasone	<p>Injection: 4 mg/ mL in 1- mL ampoule (as disodium phosphate salt). Oral liquid: 2 mg/5 mL [c]. Tablet: 2 mg [c]; 4 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Multiple myeloma.</li> </ul>
hydrocortisone	<p>Powder for injection: 100 mg (as sodium succinate) in vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia.</li> </ul>
o leuprorelin	<p>Injection: 7.5 mg; 22.5 mg in pre-filled syringe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Early stage breast cancer</li> <li>– Metastatic prostate cancer.</li> </ul>
methylprednisolone [c]	<p>Injection: 40 mg/ mL (as sodium succinate) in 1- mL single- dose vial and 5- mL multi-dose vials; 80 mg/ mL (as sodium succinate) in 1- mL single-dose vial.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia.</li> </ul>

<sup>1</sup> pembrolizumab is an alternative

o prednisolone	<p>Oral liquid: 5 mg/ mL [c]. Tablet: 5 mg; 25 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chronic lymphocytic leukaemia</li> <li>– Diffuse large B-cell lymphoma</li> <li>– Hodgkin lymphoma</li> <li>– Follicular lymphoma</li> <li>– Acute lymphoblastic leukaemia</li> <li>– Burkitt lymphoma</li> <li>– Metastatic castration-resistant prostate cancer</li> <li>– Multiple myeloma.</li> </ul>
tamoxifen	<p>Tablet: 10 mg; 20 mg (as citrate).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Early stage breast cancer</li> <li>– Metastatic breast cancer.</li> </ul>

### 8.2.5 Supportive medicines

allopurinol [c]	<p>Tablet: 100 mg; 300 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumour lysis syndrome</li> </ul>
mesna	<p>Injection: 100 mg/ mL in 4- mL and 10- mL ampoules. Tablet: 400 mg; 600 mg.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Testicular germ cell tumour – Ovarian germ cell tumour –</li> <li>Osteosarcoma</li> <li>– Rhabdomyosarcoma</li> <li>– Ewing sarcoma.</li> </ul>
zoledronic acid	<p>Concentrate solution for infusion: 4 mg/5 mL in 5- mL vial. Solution for infusion: 4 mg/100 mL in 100- mL bottle.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Malignancy-related bone disease</li> </ul>

Annexe 2 : Tableau mettant en lumière la modification des délais entre l'AMM et la prise en charge lorsque les programmes d'accès précoce sont considérés en France et au Royaume-Uni par rapport à l'analyse de l'OCDE

Indication	Molécule	1ère AMM	AMM UE	Prise en charge France - OCDE	Prise en charge RU - OCDE	Prise en charge France - Mise à jour	Prise en charge RU - Mise à jour	Prise en charge France & Accès précoce	Prise en charge RU & Accès précoce	Δ France	Δ RU
Cancer du sein métastatique	abemaciclib	Sep-17	Sep-18	17	17	17	17	17	17	17	17
	olaparib	Déc-14	Avr-19	B	B	B	B	B	B	B	B
	palbociclib	Fév-15	Nov-16	37	34	37	34	9	9	34	34
	ribociclib	Mars-17	Oct-17	C	9	12	9	12	12	9	9
	talazoparib	Oct-18	Juin-19	B	B	B	B	B	B	B	B
	alecciclib	Sep-15	Fév-17	35	35	35	35	35	35	35	35
	atezolizumab	Mai-16	Sep-17	33	C	33	37	33	33	31	31
	brigatinib	Avr-17	Nov-18	B	23	47	23	23	18	23	23
	ceritinib	Sep-18	Avr-19	31	26	31	26	31	31	26	26
	da Vinci	Avr-14	Mai-15	B	11	B	11	B	B	11	11
Cancer du poumon non à petites cellules	durvalumab	Mai-17	Sep-18	B	24	35	24	24	10	24	24
	krillatinib	Sep-18	Mai-19	B	B	6	2	13	13	2	2
	nectumumab	Nov-15	Fév-16	B	C	B	C	B	B	C	C
	nivolumab	Déc-14	Oct-15	52	35	52	35	34	34	18	18
	osimertinib	Nov-15	Fév-16	44	12	44	12	44	44	2	2
	penicillazumab	Oct-15	Juil-16	19	15	19	15	19	19	5	5
	ramuciclib	Avr-14	Jan-16	B	C	31	C	31	31	C	C
	nivolumab	Déc-14	Demande retirée	A	A	A	A	A	A	A	A
	penicillazumab	Sep-14	Jan-21	A	A	A	A	A	A	A	A
	ramuciclib	Avr-14	Jan-16	31	B	31	B	31	31	B	B
Cancer colorectal	trifludine / ttipicil	Mar-14	Avr-16	42	29	42	29	42	42	29	29
	binimetinib	Juin-18	Sep-18	14	8	14	8	14	14	8	8
	cobimetinib	Oct-15	Nov-15	18	C	18	C	-2	-2	C	C
	encorafenib	Juin-18	Sep-18	14	8	14	8	14	14	8	8
	nivolumab	Juil-14	Juin-15	29	19	29	19	5	5	10	10
	penicillazumab	Sep-14	Juil-15	28	13	28	13	28	28	5	5
	talimogene laherparepvec	Oct-15	Déc-15	B	11	B	11	B	B	11	11
	daratumumab	Nov-15	Mai-16	43	28	43	28	5	5	28	28
	elotuzumab	Nov-15	Mai-16	B	B	B	B	B	B	B	B
	kazomib	Nov-15	Nov-16	35	27	35	27	35	35	27	27
Myélome multiple	panobinostat	Fév-15	Oct-15	B	23	B	23	B	B	23	23
	Moyenne (en mois)			30,7	20,4	29,7	20,3	24,7	17,5	9,0	2,8
Médiane (en mois)				31,0	21,0	31,0	21,0	19,5	17,5	12,5	3,5

## **Serment de Galien**

Je jure, en présence des maitres 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.



## **REGULATION DES DEPENSES PHARMACEUTIQUES ET ACCES AU MARCHE DES MEDICAMENTS ONCOLOGIQUES EN EUROPE**

Les dépenses pharmaceutiques en oncologie représentent une part importante des dépenses de santé et augmentent au cours du temps. La pression de ces dépenses sur nos systèmes de santé représente un vrai défi de gestion pour les décideurs et payeurs qui sont amenés à utiliser différents outils de régulation tels que les contrats innovants. Même si la littérature disponible à ce sujet reste encore limitée, il semble que les contrats de performance soient plus efficaces que les contrats financiers. Toutefois, plusieurs adaptations de conception pourraient permettre de les améliorer. L'enjeu est majeur puisque la qualité et durée de vie des patients en dépend. Par ailleurs, face au besoin médical important dans cette aire thérapeutique, comprendre les facteurs impactant l'accès des médicaments oncologiques au marché est primordial. Après avoir étudié les facteurs en lien avec les différentes dimensions d'accès selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), nous avons utilisé ces mêmes facteurs pour mesurer le degré d'accès en Europe et examiner leur application en pratique. A travers l'exemple du nivolumab nous avons pu vérifier que plusieurs ajustements sont encore nécessaires pour permettre que la mesure de l'accès des médicaments puisse être estimée de manière à refléter au mieux la réalité.

## **REGULATION OF PHARMACEUTICAL EXPENDITURE AND ACCESS TO MARKET OF ONCOLOGY MEDICINES IN EUROPE**

Pharmaceutical expenditure in oncology represents a significant portion of healthcare expenditure and increases over time. The pressure of spending on our healthcare systems represents a real management challenge for decision-makers and payers who have to use various regulation tools such as innovative contracts. Even if the available literature on this subject is still limited, it seems that performance contracts are more effective than financial contracts. However, several design adaptations could improve them. The stakes are high since the quality and duration of life of patients depend on it. Moreover, the significant medical need in this therapeutic area, makes understanding the factors impacting the access of oncological drugs to the market essential. After studying the factors related to the different dimensions of access according to the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), we used these same factors to measure the degree of access in Europe and to examine their application in practice. Through the example of nivolumab, we were able to verify that several adjustments are still necessary in order to allow for the measurement of access to medicines to be estimated in a way that best reflects reality.

### **DISCIPLINE**

Sciences Pharmaceutiques – Industrie – Droit et Économie Pharmaceutiques

### **MOTS-CLÈS**

Oncologie – Régulation des dépenses – Accès au marché européen – Contrats innovants – Médicaments – Cancer – Nivolumab

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

Université de Bordeaux

UFR des Sciences Pharmaceutiques

Laboratoire de Droit et Économie Pharmaceutiques 146 rue Léo Saignat, 33076 BORDEAUX