

ANNEXE 9 : MONOGRAPHIE ROYAUME-UNI

ANALYSE COMPARATIVE PORTANT SUR LA DEFINITION ET L'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION MEDICAMENTEUSE EN CANCEROLOGIE DANS DIFFERENTS PAYS AINSI QUE LES PROCEDES PERMETTANT D'ACCELERER SA MISE A DISPOSITION

Attention : Ce document constitue, comme les autres monographies par pays annexées au rapport de benchmark d'étude sur l'innovation médicamenteuse en cancérologie publié par l'Institut National du Cancer, une synthèse des entretiens téléphoniques avec les représentants des pays concernés, des recherches bibliographiques et des documents collectés au cours de la mission d'étude. Il ne fait que rendre compte de ces travaux sans prétendre à l'exhaustivité. Ce document n'a pas été ni relu ni validé par les représentants des pays interviewés.

TABLE DES MATIÈRES

1.	PRESENTATION GLOBALE DU SYSTEME	3
2.	SYNTHESE DES MECANISMES ET PROCESSUS IDENTIFIES AU ROYAUME-UNI	5
3.	MECANISMES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION (PRE-AUTORISATION)	5
3.1.	NIHR HORIZON SCANNING RESEARCH AND INTELLIGENCE CENTRE.....	6
3.2.	UK PHARMA SC AN	7
3.3.	QUELLE EST LA DIFFERENCE ENTRE LE NIHR ET LE UK PHARMA SC AN ?.....	8
4.	MISE SUR LE MARCHE	8
4.1.	PROCESSUS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE STANDARD.....	8
4.2.	MECANISMES ACCELERES D'ACCES AU MARCHE.....	9
4.2.1.	Processus de <i>Fast Track</i>	9
4.3.	MECANISMES ANTICIPES D'ACCES AU MARCHE.....	10
4.3.1.	Early Access Medicines Scheme (EAMS)	10
4.3.2.	Individual patient supply – Exemptions spéciales	13
4.3.3.	MHRA Innovation Office.....	14
5.	MECANISMES DE <i>PRICING</i> ET DE REMBOURSEMENTS.....	15
5.1.	LE MECANISME DE <i>PRICING</i>	15
5.1.1.	Un accord volontaire de prix - <i>Pharmaceutical Price Regulation Scheme</i> (PPRS)	15
5.2.	LE MECANISME DE REMBOURSEMENT	17
5.3.	CIRCUITS ALTERNATIFS DE FINANCEMENT.....	19
5.3.1.	Cancer Drugs Fund (CDF) :.....	19
6.	MECANISMES DE <i>RISK SHARING</i>	23
6.1.	PATIENT ACCESS SCHEMES (PAS)	23
6.2.	FLEXIBLE <i>PRICING</i>	24
7.	SYNTHESE DES TRAVAUX DE LA DEFINITION DE L'INNOVATION	25
8.	LE CANCER AU ROYAUME-UNI : CHIFFRES CLES	25
9.	ACTEURS DU MARCHE – VUE D'ENSEMBLE	29
9.1.	ACTEURS IDENTIFIES POUR LA CONSTITUTION DU PANEL.....	29
9.1.1.	Acteurs identifiés et contactés	29
9.1.2.	Récapitulatif du panel constitué et interviewé	31
10.	LEXIQUE DES ACRONYMES ET INSTITUTIONS.....	32
11.	BIBLIOGRAPHIE.....	34
12.	ANNEXES	35
12.1.	PROCEDURE STANDARD DE MISE SUR LE MARCHE	35
12.2.	EVALUATION DU PRIX ET REMBOURSEMENT PAR LE NICE.....	36
12.2.1.	National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	36
12.2.2.	Value Based Pricing assessment of drugs.....	36
12.2.3.	ZOOM Scottish Medicines Consortium (SMC).....	37

1. PRESENTATION GLOBALE DU SYSTEME

Le Royaume-Uni est constitué de l'Angleterre, l'Ecosse, le pays de Galles et l'Irlande du Nord et de quatorze territoires d'Outre-Mer. Le National Health System (NHS) est présent dans tous les pays du Royaume-Uni, bien qu'ils aient tous leur propre système de santé.

Le service de santé public anglais, le NHS, offre un accès aux soins à tous les résidents du Royaume-Uni inscrits auprès d'un médecin généraliste. A l'origine gratuit pour l'ensemble des services au point de délivrance, certains services sont aujourd'hui partiellement à la charge du patient, notamment les médicaments, soins dentaires ou soins ophtalmologiques. Le NHS est principalement financé par l'impôt, et ses budgets sont approuvés par le Parlement.

En Angleterre, une contribution fixe de 8,05£ est demandée par médicament prescrit en ville, avec des conditions d'exemption pour certains profils de population (<16 ans, >60 ans, etc.). Il est par ailleurs possible de souscrire à un forfait annuel – le Prescription Prepayment Certificate pour 104£, permettant la prise en charge des médicaments pendant la période souscrite.

Le secteur privé tend à se développer mais reste encore minoritaire avec une utilisation par 8% de la population, principalement pour la prise en charge complémentaire de soins coûteux ou de pointe. Les soins qui sont délivrés sont soit payés directement par les patients, soit pris en charge par des assurances privées. Chaque assurance bénéficie de son propre réseau de médecins, de cliniques privées et de spécialistes.

La réforme du système de santé est entrée en vigueur en 2013. Le Health and Social Care Act (loi sur la santé et les services sociaux) a instauré une évolution du système visant à une décentralisation du système et une suppression de la gestion directe des organismes du NHS par le Département de Santé, en charge de la direction stratégique des systèmes de santé et des services sociaux au profit d'un échelon plus local.

Le NHS England supervise les 211 Clinical Commissioning Groups (CCG) créés lors de la réforme, en charge, au niveau local, de l'allocation des budgets déterminés par le NHS aux établissements de santé publics et privés via des contrats annuels (définition du budget et modalités de paiement). En charge également de l'amélioration de la qualité des soins, le NHS conserve aujourd'hui la responsabilité des soins primaires, mission qui pourrait être amenée à se déplacer vers les CCG à l'avenir.

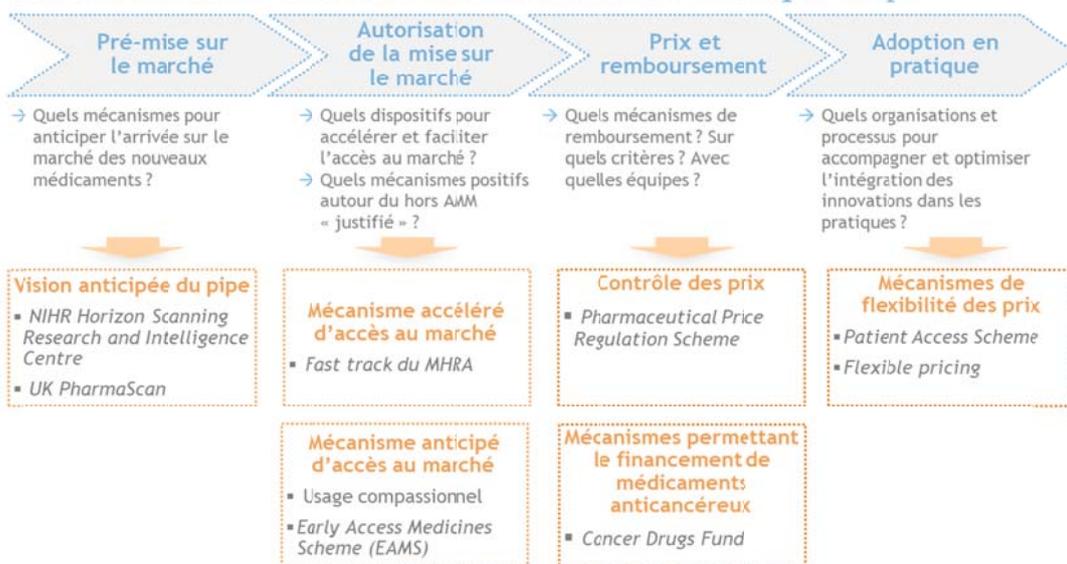
Depuis 2012, le Health & Social Act a acté que la responsabilité du pricing ne relèverait plus du Ministère de la santé, mais serait partagée entre le NHS Angleterre et Monitor, organisme de régulation gouvernemental non ministériel. Monitor est en charge de réguler l'ensemble des services en santé en Angleterre et de promouvoir et chercher à maintenir les intérêts des patients couverts par le NHS.

Acteurs principaux du système de santé au Royaume-Uni (autorisation, pricing et remboursement)

	Fonctions de l'intervenant	Intervenant	Niveau d'intervention	Compléments d'information
Accès au marché	Régulation des médicaments et autorisation	MHRA (<i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>)	National	<ul style="list-style-type: none"> - Protection et amélioration de la santé publique - Soutien de l'innovation à travers le développement de la recherche scientifique - Autorisation dans le cadre de procédures nationales
Prix & Remboursement	Promotion de la concurrence et détermination de prix	Monitor	National	<ul style="list-style-type: none"> - Organisme de régulation gouvernemental non ministériel - Promotion de la concurrence et réglementation des prix (conjointement avec le NHS England) - Détermination du prix des services de santé pour lesquels NHS England pense qu'un tarif national doit être établi
	Recommandation de prise en charge	NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)	National	<ul style="list-style-type: none"> - Dépend du Département de la santé, mais est indépendant du gouvernement - Evaluation de l'efficacité clinique et la balance coût-efficacité - Recommandations nationales (promotion de la santé, prévention, traitements) <ul style="list-style-type: none"> - Recommandations obligatoires que pour l'Angleterre et le Pays de Galles - En Irlande du Nord, les guidelines du NICE prennent effet une fois l'approbation obtenue du NICE
	Financement des médicaments anticancéreux	Cancer Drugs Fund	National	<ul style="list-style-type: none"> - En cours de réforme et de réintégration dans le NICE - Uniquement réservé aux patients atteints de cancer de NHS Angleterre pour des produits rejetés par NICE et non pris en charge au niveau de leur CCG
	Régulation des médicaments en Ecosse	SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)	National	<ul style="list-style-type: none"> - En Ecosse, la décision du SMC prévaut sur la décision du NICE
Remboursement	Contractualisation pour les soins primaires	NHS (<i>National Health Service</i>)	National	<ul style="list-style-type: none"> - Coordination au niveau national (performance du système et qualité des soins) - Responsabilité de contractualiser les soins primaires. Une activité qui tend à évoluer vers les CCG. - Des primes (<i>quality premium</i>) sont versées aux CCGs les plus performants en termes d'amélioration des résultats de santé, de réduction des inégalités, d'utilisation optimale des ressources - Depuis 2014, NHS travaille à la réalisation d'une étude sur les méthodes permettant l'accès facilité des patients aux médicaments et dispositifs médicaux: <i>Accelerated Access Review</i>
Gestion	Principaux gestionnaires de la santé	CCG (<i>Clinical Commissioning Group</i>)	Régional	<ul style="list-style-type: none"> - Création issue de la réforme de 2013, en lieu et place des <i>Primary Care Trust</i> et des <i>Strategic Health Authorities</i> qui étaient en charge de la planification des soins - Gestion par des médecins sur une zone géographique particulière <p>Responsabilités:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allocation des budgets accordés par le NHS England grâce à la contractualisation avec les hôpitaux publics et privés - Gestion de l'ensemble des services en santé incluant les médicaments remboursés et les soins hospitaliers

2. SYNTHÈSE DES MÉCANISMES ET PROCESSUS IDENTIFIÉS AU ROYAUME-UNI

Des mécanismes d'intérêt ont été identifiés à chaque étape



3. MÉCANISMES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION (PRE-AUTORISATION)

Le Royaume-Uni a deux systèmes de détection de l'innovation émergente.

	Gestion	Financement	Composition	Livrables	Partenariat
UK NIHR Horizon Scanning Research and Intelligence Centre	Université de Birmingham	UK's National Institute for Health Research	- 35 membres dont des médecins, des attachés de recherche et des analystes	- Briefings sur les futures technologies - Rapports détaillés	
UK UK PharmaScan	Ministère de la Santé et NICE		- Un comité de gouvernance	- Base de données alimentées par les industriels	

3.1. NIHR Horizon Scanning Research and Intelligence Centre

Objectifs :

- Donner en amont une vision au Ministère de la Santé, au parties prenantes et aux financeurs de la recherche une vision des nouvelles technologies émergentes qui pourraient requérir une évaluation urgente au regard de leur impact clinique, économique ou des modifications dans les prises en charge, à horizon 2/3 ans avant le lancement au NHS

Méthode d'identification des médicaments émergents :

- Notification des médicaments émergents environ 15 à 20 mois avant le lancement au NHS
- Recherche traditionnelle, en continu, avec des contacts réguliers avec les industriels et des échanges d'experts
- Modalité de recherche détaillée choisie par l'équipe ou à la demande des collaborateurs et utilisateurs
- Une fois une technologie identifiée, application d'un mécanisme de filtre (pour discriminer les modifications majeures et mineures) :
 - ✓ Calendrier
 - ✓ Niveau d'innovation
 - ✓ Impact potentiel sur le patient ou les services de santé

Informations collectées :

- Description de la technologie
- Description des groupes de patients ciblés et estimation du nombre de patients potentiels
- Alternatives de traitements ou de diagnostic pré-existantes
- Preuves cliniques d'efficacité
- Détails sur des recherches en cours sur le nouveau traitement
- Dans certains cas, une présentation des potentiels impacts cliniques, financiers et organisationnels

Utilisation des informations fournies :

- Par les programmes de recherche : pour sensibiliser notamment au besoin éventuel de recherche
- Par le NICE : envoi hebdomadaire des listes de nouveautés identifiées (nouveau médicament ou nouvelle indication)
 - ✓ Possibilité pour le NICE de demander des briefs plus détaillés, envoyés tous les 2 mois
- Par le NHS : envoi régulier des différents rapports

L'HS se composait, jusqu'au récent changement d'attributaire, de 35 membres :

- 1 directeur, Docteur Claire Packer et 3 Directeurs associés
- 3 conseillers médicaux (docteurs)
- 1 professeur de santé publique
- 2 attachés de recherche
- 10 analystes seniors et 12 analystes
- 1 business manager
- 2 assistantes

20 briefing
MARS 2016 -
cancer et soins
palliatifs

- Olaparib (Lynparza) for metastatic breast cancer with germline BRCA mutation - second line
- Nivolumab (Opdivo) for stage IV or recurrent PD-L1 positive non-small cell lung cancer - first line
- Nivolumab (Opdivo) for stage IV or recurrent PD-L1 positive non-small cell lung cancer - first line
- Nivolumab (Opdivo) for stage IV or recurrent non-small cell lung cancer - first line
- Nintedanib (Vargatef) for metastatic colorectal cancer - second and subsequent line
- NBTXR-3 for advanced soft tissue sarcoma - first line
- Masitinib for advanced or metastatic malignant melanoma with a c-kit juxtamembrane mutation

3.2. UK PharmaScan

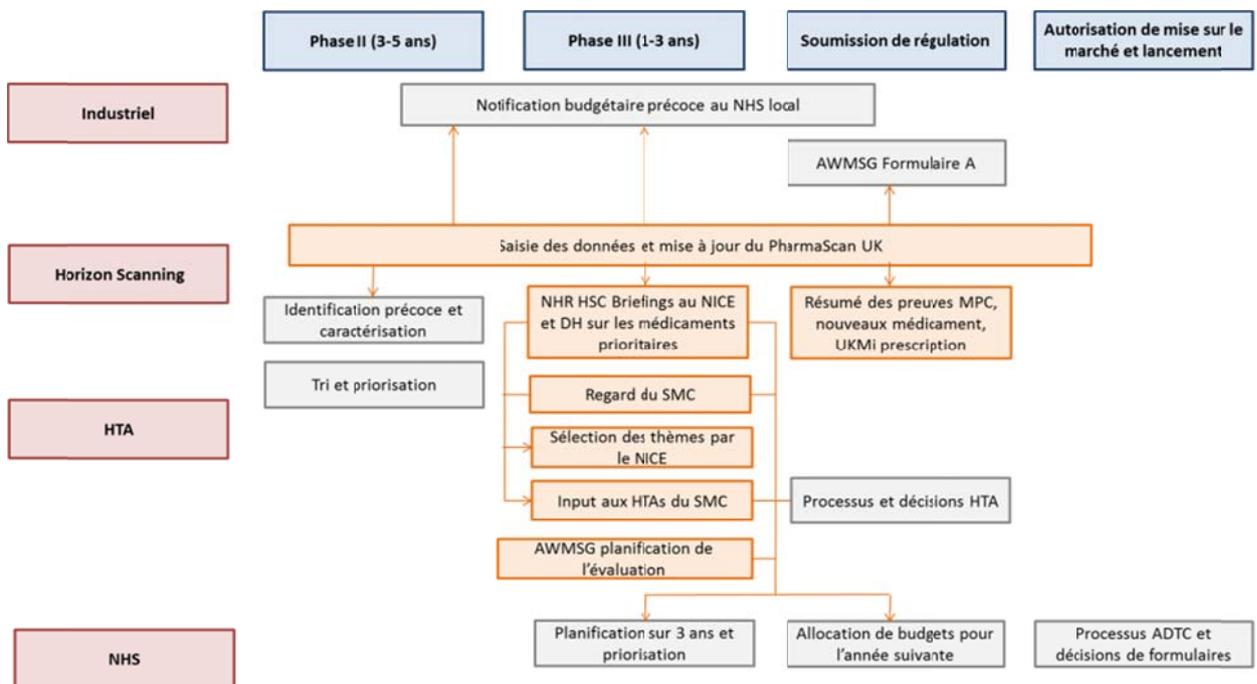
Objectifs :

- Base de données avec des informations sur les nouveaux médicaments en développement jusqu'à 3 ans avant leur lancement au UK ou en stade III de développement
- Permet d'anticiper les travaux d'évaluation et d'implémentation des médicaments dans le système le plus rapidement possible
- Source unique d'information

Méthode d'identification des médicaments émergents :

- Les industries enregistrées (approche gratuite) doivent apporter les informations sur tous les nouveaux médicaments, indications, formules, et médicaments de phase III ou 3 ans avant le lancement avec possibilité de mise à jour
- Participation volontaire des entreprises avec des avantages en termes de prévision et de planning pour les instances d'évaluation

Processus d'identification de l'innovation émergente et résultats par acteurs:



- A ce jour, 120 entreprises pharmaceutiques utilisent la base de données pour intégrer les données cliniques des médicaments en cours de développement.
- Utilisation par le NICE, le NHS et le Scottish Medical Council (SMC) notamment.

3.3. Quelle est la différence entre le NIHR et le UK PharmaScan ?

- PharmaScan est une base de données complétée par les informations transmises par les industriels membres
- NIHR utilise notamment les informations de la base de données PharmaScan pour compléter ses rapports et apporter une analyse plus détaillée de l'impact des médicaments sur le système de santé britannique.

4. MISE SUR LE MARCHÉ

4.1. Processus d'autorisation de mise sur le marché standard

En Angleterre, le Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) est l'agence en charge de réguler les médicaments, les équipements médicaux et les produits composés de sang pour transfusion. Cette agence de régulation vise à protéger et améliorer la santé publique et soutient l'innovation à travers le développement de la recherche scientifique.

- MHRA est une agence exécutive, sponsorisée par le Ministère de la Santé.
- Elle est composée de 3 centres principaux :
 - ✓ *MHRA Regulatory*, en charge de l'ensemble de la régulation des médicaments et des dispositifs médicaux et de s'assurer de leur sécurité ;
 - ✓ *Clinical Practice Research Datalink*, en charge de l'accès à des ressources permettant la conduite de recherches observationnelles ainsi que la conduite de travaux visant à améliorer l'efficacité de la recherche interventionnelle ;
 - ✓ *National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC)*, en charge de garantir la qualité, la standardisation et le contrôle des médicaments.

Elle travaille en étroite collaboration avec :

- le *Care Quality Commission (CQC)*, qui régule tous les services de santé et les services sociaux pour adultes, en Angleterre ;
- le *Health Protection Agency (HPA)*, qui soutient et conseille la NHS, les autorités locales, les services d'urgence et le Département de la Santé, dans leurs objectifs d'amélioration de la santé publique ;
- et le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, organisation indépendante, qui accompagne le NHS dans l'allocation de ses ressources, réalise des recommandations cliniques thérapeutiques et évalue les technologies de santé.

Pour autoriser un médicament à la vente la procédure de candidature peut être également faite au niveau européen.

Dans le cas de l'autorisation au niveau national, l'industriel doit préalablement déposer un dossier à la MHRA.

[DETAILS DE LA PROCEDURE NATIONALE D'AUTORISATION EN ANNEXES.](#)

4.2. Mécanismes accélérés d'accès au marché

La MHRA a mis en place des mécanismes spécifiques de mise à disposition pour les médicaments innovants. Chacun de ces mécanismes a des conditions d'accès particulières.

4.2.1. Processus de *Fast Track*



L'accès au marché de certains produits, au niveau national, peut être accéléré grâce au processus de *Fast Track* pour les traitements démontrant une amélioration significative majeure (*breakthrough*) par rapport à l'existant.

Critères retenus de qualification :

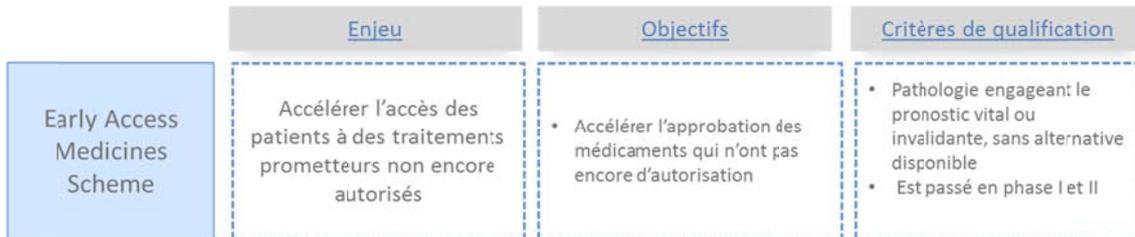
- Traitement de rupture
 - ✓ Maladies chroniques ou invalidantes pour lesquelles les traitements préexistants ne sont pas efficaces ou inadéquats
 - ✓ Maladies sévères ou engageant le pronostic vital de la personne, pour lesquelles les traitements préexistants ne sont pas efficaces ou inadéquats
 - ✓ Pathologie avec une résistance étendue aux traitements préexistants
 - ✓ Pathologie ayant des effets sévères, ou engageant le pronostic vital de la personne, et pour laquelle les traitements préexistants sont inadéquats ou ne sont pas efficaces
- Pénurie
 - ✓ Un médicament peut également faire l'objet de *fast track* en cas de pénurie de médicaments essentiels.

Procédure pour bénéficier de l'évaluation prioritaire :

- Envoi par le sponsor d'un document de 3 pages maximum à la MHRA incluant :
 - ✓ Catégorie de la pathologie
 - ✓ Brève description des principales propriétés cliniques du produit
 - ✓ Preuves illustrant le service médical rendu du produit pour les indications proposées
- Etude du dossier **en priorité** par le MHRA *Corporate Executive Team*, en charge de communiquer directement auprès de l'industriel sa décision.
 - ✓ Absence de modification dans les attentes de preuves, de qualité, de sécurité, et d'efficacité attendus pour l'évaluation du traitement

4.3. Mécanismes anticipés d'accès au marché

4.3.1. Early Access Medicines Scheme (EAMS)

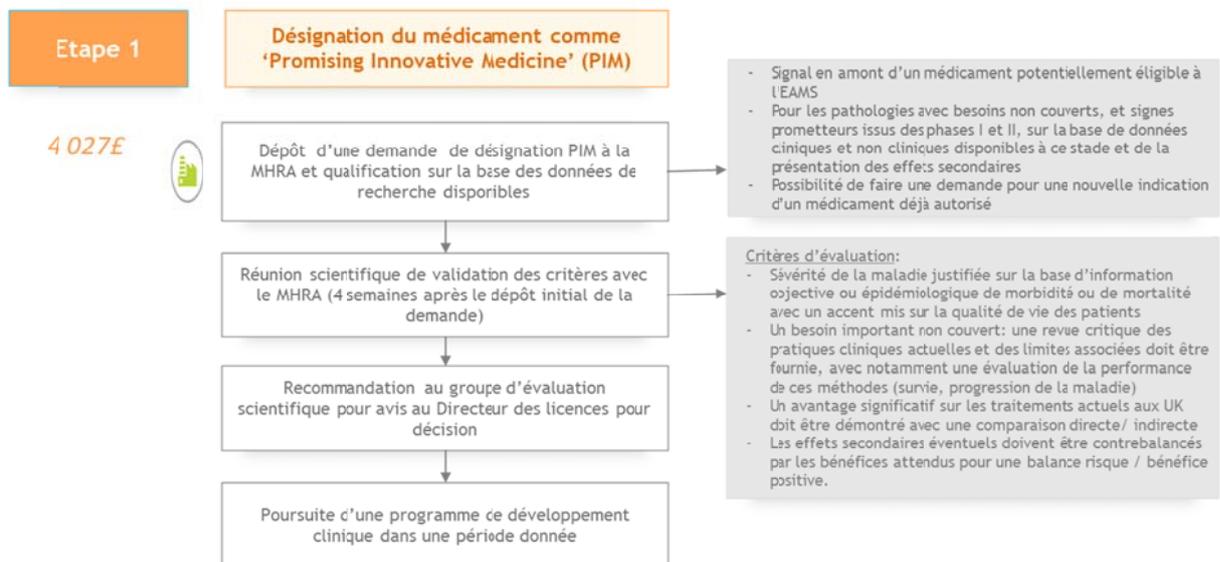


Programme initié en mars 2015 par le MHRA, l'EAMS permet l'accès à des médicaments ou à des indications non encore autorisés, et lorsque des incertitudes peuvent persister sur leur sécurité, efficacité et effets secondaires.

- Un processus continu de recherche visant à l'obtention finale de l'autorisation standard doit être poursuivi.
- L'EAMS peut également être utilisé pour fournir aux médecins les informations nécessaires à une prescription hors indication (prescription d'un médicament pour une pathologie, un âge ou une dose pour lesquels il n'est pas autorisé)

Le médicament doit au moins avoir complété les phases 1 et 2 d'essais cliniques pour garantir sa sécurité. Avant de déposer sa candidature il est conseillé d'assister à une rencontre de pré-candidature avec le MHRA pour s'assurer que le produit est adapté à une candidature de EAMS et discuter du format attendu des données.

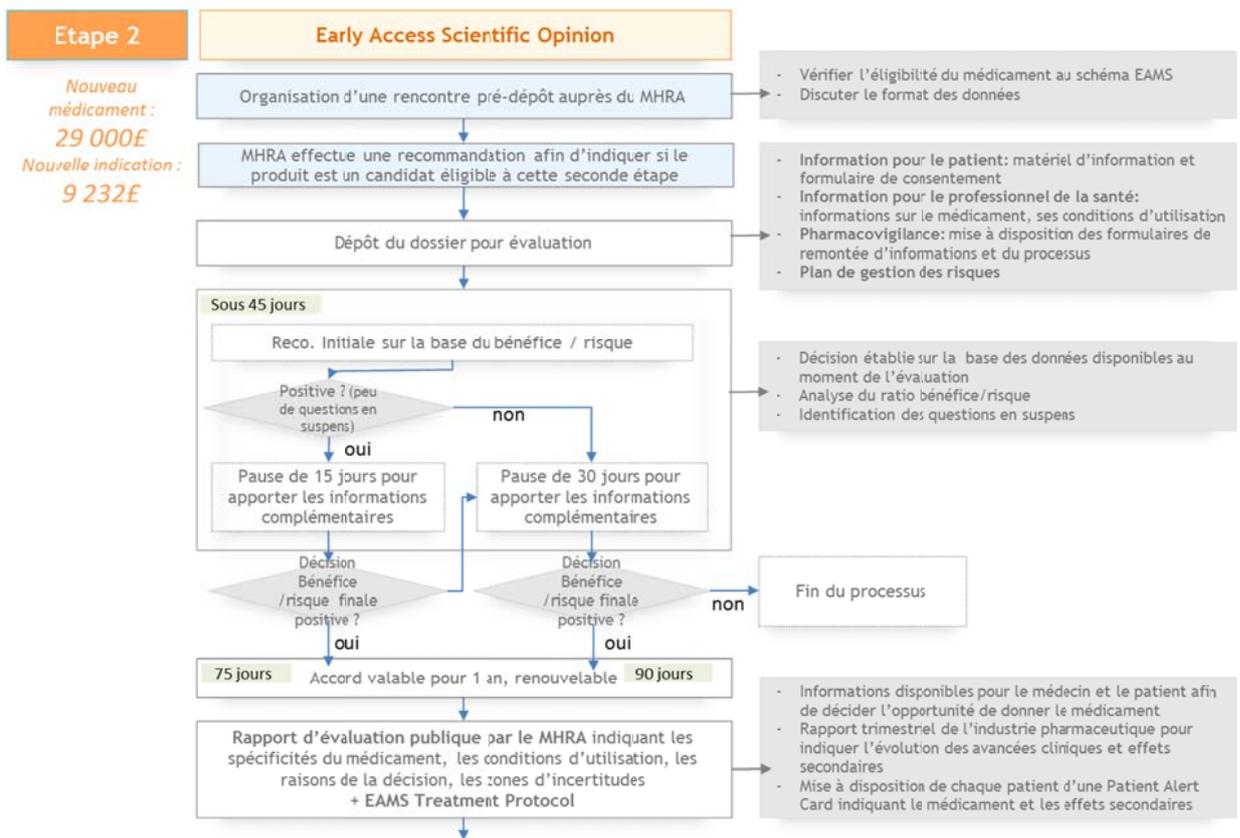
La procédure s'articule en 3 étapes :

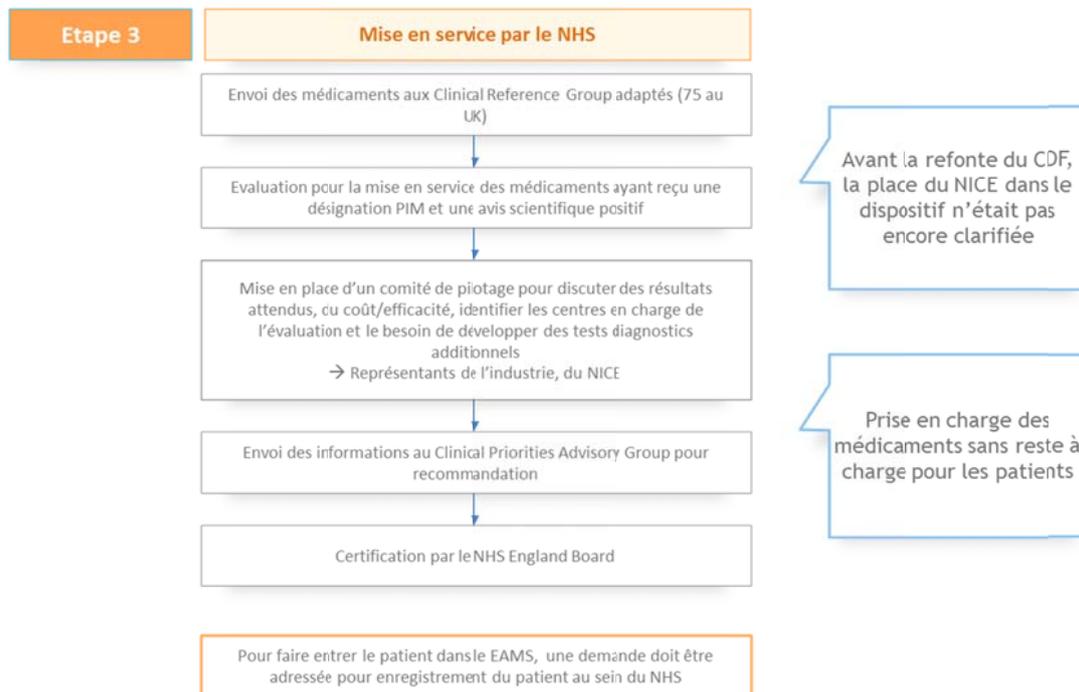


Synthèse des demandes de qualification en Promising Innovative Medicine d'avril à Décembre 2015.

EAMS step I PIM designations - April 2014 to December 2015	
Applications received	18
PIM designations granted	13
PIM designations refused	4
PIM designations withdrawn	1
PIM designations pending	0

Absence d'informations publiques détaillées.





Synthèse des avis scientifiques d'avril à décembre 2015

EAMS step II applications - April 2014 to December 2015	
Applications received	9
Opinions awarded	5
Opinions refused	1
Opinions pending	3

- Tout au long de l'EAMS, le sponsor fait remonter les résultats de ses recherches de manière régulière, et notamment le suivi des effets secondaires
 - ✓ Rapport régulier devant être transmis tous les 3 mois, avec fréquence plus rapprochée si nécessaire

- Délivrance gratuite du médicament pendant le processus, **à la charge de l'industriel**

Quels sont les bénéfices / actions engagées dans l'Early Access Medicines Scheme ?

- L'obtention d'une désignation PIM permet d'obtenir des conseils de développement en vue de l'évaluation finale. Si les résultats sont positifs, la révision est publiquement divulguée à travers l'Opinion Scientifique
- Les décisions négatives ne sont pas publiques
- L'industriel a la possibilité de déposer des candidatures pour plusieurs produits et plusieurs indications

Quels ont été à ce jour les traitements bénéficiant de l'EAMS ?

Traitements aujourd'hui en cours au sein de l'EAMS

Traitement	Fabricant	Aire thérapeutique	EAMS SO	Expiration
Nivolumab	BMS	Cancer poumon non squameux NPC	5 février 2016	-
Nivolumab	BMS	Cancer du rein	11 février 2016	-

Historique des traitements intégrés au sein de l'EAMS
→ Expiration à la suite de l'obtention de l'AMM

Traitement	Fabricant	Aire thérapeutique	EAMS SO	Expiration
Osimertinib	AstraZeneca	Cancer du poumon	04 décembre 2015	02 février 2016
Nivolumab	BMS	Mélanome	29 mai 2015	19 juin 2015
Nivolumab	BMS	Cancer du poumon	19 juin 2015	20 juillet 2015
Pembrolizumab	MSD	Mélanome	9 mars 2015	17 juillet 2015
Sacubitril/valsartan	Novartis	Insuffisance cardiaque	1 ^{er} Septembre 2015	19 novembre 2015

- Accélération de l'accès au traitement estimé à environ 4 mois
- Accès pour environ 500 patients à décembre 2015

Remarque : Seuls 4 traitements ont été approuvés pour ce parcours. Lors des entretiens, les réserves à ce programme résident principalement dans le fait que les industriels seraient plutôt sceptiques à y avoir recours, n'y voyant pas de bénéfice clair, notamment en termes de financement (à leur charge).

4.3.2. Individual patient supply – Exemptions spéciales

◆ Objectifs :

Processus mis en place pour permettre à un patient présentant des besoins spécifiques l'accès à des médicaments non autorisés sur le marché.

◆ Population ciblée par ce processus :

Patients atteints d'une pathologie ayant des besoins spécifiques, et n'ayant pas de thérapie préexistante satisfaisante.

◆ Organisation :

- La responsabilité d'évaluation du « besoin spécifique » relève du professionnel de la santé en charge du patient (docteur, dentiste, infirmière indépendante, pharmacien indépendant.) ;
- Contexte et besoin du patient :
 - ✓ Exemples : intolérance ou allergie à un ingrédient particulier, incapacité à ingérer des formes orales solides, etc.
 - ✓ Sont exclus les raisons de coûts, de confort, etc. ;
- Un numéro et une licence indiquant le caractère spécial de la prescription doivent être émis par le MHRA ;

- La traçabilité de la dispensation doit être possible pendant 5 ans.

Le produit doit satisfaire les exigences de régulation standards.

4.3.3. MHRA Innovation Office

Le département a été créé afin de guider les entreprises en cours de développement de produits innovants (médicaments, dispositifs médicaux, nouveau processus de production) à travers le processus réglementaire. Ce département permet notamment un accompagnement des entreprises à des stades de développement précoces afin de conseiller et orienter leur développement.

◆ Quelles sont les cibles ?

- Petites ou moyennes entreprises
- Développant une innovation autour de l'approche thérapeutique : nanotechnologie, médecine personnalisée, nouvelle combinaison médicament/dispositif médical, etc.

◆ Quelle définition de l'innovation ?

- Le MHRA indique ne pas avoir retenu de définition stricte de l'innovation concernant les médicaments
- Sont cependant attendus dans les objets de mobilisation de la MHRA :
 - ✓ nouvelles technologies utilisées pour la première fois dans l'industrie de la santé
 - ✓ nouveaux matériels,
 - ✓ ou nouveau type de produit (ex : produits thérapeutiques cellulaires, génétiques, nano médecine, nouveaux systèmes d'administration, nouveau processus de production etc.)

◆ Procédure de demande :

- Prise de contact par email pour toute question relative au développement de médicament, DM ou processus innovants
- Réponse sous 20 jours, selon le niveau de complexité de la question, la réponse prendra la forme d'une simple réponse ou bien d'un plan d'action plus complet pouvant inclure des conseils et avis réglementaires ou scientifiques
- Les conseils apportés se font sous le sceau de la confidentialité

Etude de cas – MSD et le Pembrolizumab
Pembrolizumab pour le traitement du mélanome

- **Cible :**
 - Traitement pour lequel un besoin médical non satisfait a été identifié
- **Objectif de l'accompagnement**
 - En tant que 1^{er} médicament au sein de l'EAMS en 2 étapes, un certain nombre de questions ont émergé autour de la procédure et des attentes pour être intégré dans l'EAMS
- **Nature de l'accompagnement**
 - Revue du Pembrolizumab pour évaluer l'adéquation avec les critères d'acceptation
 - Optimisation du processus en termes de délais afin de réduire le temps d'allocation des ressources
 - Mise à disposition de ressources pour les interactions avec les équipes d'évaluation EAMS et permettre d'améliorer la révision des données, l'accélération de l'analyse et de l'interprétation
 - Accompagnement pour clarifier les critères de pharmacovigilance ainsi que les futures exigences réglementaires
- **Résultat :**
 - Pembrolizumab a été le premier médicament recevant un avis scientifique positif dans le cadre de l'EAMS
 - Un accès via l'EAMS ayant permis une accélération dans l'accès au traitement d'environ 4 mois

5. MECANISMES DE *PRICING* ET DE REMBOURSEMENTS

Une fois l'AMM obtenue par l'EMA ou le MHRA par une des procédures d'autorisation de commercialisation, le médicament est disponible aux patients (à la charge du patient). Pour qu'un médicament prescrit par un médecin au sein du NHS puisse être pris en charge, il doit être évalué par d'autres organisations, comme le NICE ou bien encore le *Scottish Medicines Consortium (SMC)* en Ecosse ou le *All Wales Medicines Strategy Group* au Pays de Galles.

En Angleterre, jusqu'à juillet 2016, si un médicament anticancéreux autorisé pour la commercialisation ne fait pas l'objet d'une évaluation positive par le NICE, il peut potentiellement être possible d'y avoir accès via le *Cancer Drugs Fund (CDF)*, si le médicament a été inscrit sur la liste. Le médicament est alors financé par le CDF.

5.1. Le mécanisme de *pricing*

La décision se prend au niveau national et régional entre le NICE et les CCG (ainsi que les hôpitaux pour les produits non évalués par NICE.)

Le prix de vente des médicaments brevetés est fixé de manière libre par les industriels (*free pricing*), mais contrôlé indirectement via le **Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)**. Il est également possible de bénéficier de rabais:

- par une négociation du NICE à travers le *Patient Access Scheme*
- pour les autres produits non évalués par le NICE, les rabais se font par le NHS ou CCGs

Avec NHS Angleterre, Monitor est responsable de la régulation des paiements fait par les *commissioners* aux fournisseurs pour tous les services NHS. Monitor met en place des règles pour contrôler le prix des services de santé du NHS. Son objectif est de s'assurer que l'argent des contribuables est adéquatement dépensé.

Il existe différents mécanismes de *pricing* des médicaments de marques brevetés, tel que le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)*.

5.1.1. Un accord volontaire de prix - *Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)*

Opérationnel entre janvier 2014 et décembre 2018, le PPRS contrôle la déclaration de prix faite au NICE par un industriel ayant obtenu une AMM.

La PPRS est un accord volontaire de contrôle des prix des médicaments entre le Ministère de la Santé (au nom du gouvernement UK et de l'Irlande du Nord) et les industries pharmaceutiques (représentées par *Association of the British Pharmaceutical Industry, ABPI*).

Son objectif est triple :

- Limiter le prix de médicaments fournis via le service national de santé, et du profit que l'industriel peut obtenir à travers les ventes
- Eviter les variations de factures au cours des 2 premières années, puis permettre une augmentation progressive

- Vérifier le paiement de l'industriel d'un pourcentage (décidé nationalement chaque année) de leurs ventes nettes éligibles, pour n'importe quelle croissance au-dessus de la limite convenue

Au 1^{er} janvier 2014, 131 industriels sont membres du PPRS, représentant 90% des médicaments mis sur le marché au Royaume-Uni.

Remarque: Un industriel peut ne pas faire partie de cet accord PPRS.

- Dans ce cas, il est automatiquement sujet au *statutory scheme* :
 - ✓ Mis en place par le Ministère de la Santé
 - ✓ Coupe imposée sur le prix (*price cut*) de 15% de la liste des prix des médicaments du NHS en vente après le 1^{er} décembre 2013
 - ✓ Prix sujet à révision par le gouvernement
 - ✓ *Consultation effectuée en septembre 2015 pour une révision du Statutory scheme.*

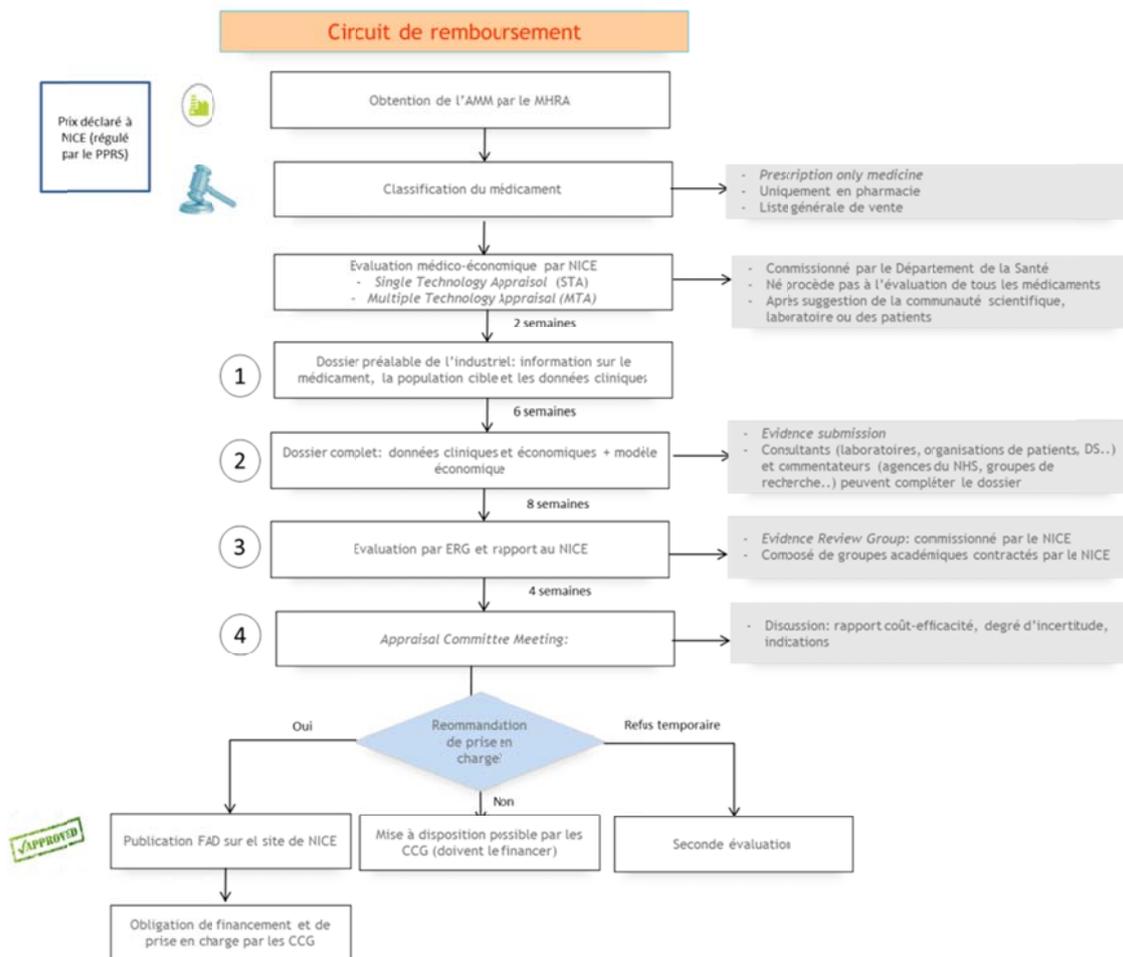
5.2. Le mécanisme de remboursement

Le remboursement se fait aux niveaux national et régional entre le NICE (par des recommandations) et les CCGs.

L'évaluation de nouveaux produits n'est pas systématique. Le NICE sélectionne des produits en fonction des enjeux de santé publique et/ou budgétaire.

Le dossier de l'industrie pharmaceutique (données cliniques et financières) est évalué par l'*Evidence Review Group* (ERG) du NICE:

- Il est constitué de consultants de laboratoires, d'associations de patients, de commentateurs d'agences du NHS, et de groupes de recherche
- L'ERG examine le rapport coût-efficacité, le degré d'incertitude et les recommandations spécifiques



DETAILS DU ROLE DU NICE DANS LE PROCESSUS D'ÉVALUATION DU PRIX ET DU REMBOURSEMENT EN ANNEXES.

Modalités de sélection :

- La technologie présente un service médical rendu significatif
- La technologie présente un impact significatif sur la politique de santé
- La technologie a un impact sur les ressources du NHS

Deux approches d'évaluation :

- *Single Technology Appraisal (STA)* : l'évaluation porte sur un produit pour une seule indication.
 - ✓ Publication d'un guide dans les 6 mois basé sur les données pharmaco économiques fournies par l'industriel.
- *Multiple Technology Appraisal (MTA)* : l'évaluation porte sur plusieurs produits ou sur plusieurs indications pour un même produit (une aire thérapeutique)
 - ✓ Publication d'un guide dans les 12 mois, basé sur les données pharmaco économiques fournies par un centre indépendant.

L'évaluation du rapport coût/efficacité est basée sur le coût par QALY. NICE prend également en compte :

- la sévérité de la pathologie,
- le coût de la pathologie
- ainsi que le besoin médical
- Le ICER (*Incremental cost-effectiveness ratio*) de tout nouveau médicament doit également respecter les standards du NICE

Plusieurs décisions possibles :

- Recommandée (inconditionnelle, avec restrictions mineures/majeures) : le NHS est obligé de fournir et de financer le traitement
- Le médicament est automatiquement inclus dans les listes de médicaments hospitaliers (les CCGs peuvent localement hiérarchiser les médicaments selon le rapport coût-efficacité)
- Non recommandée : le traitement peut être fourni aux CCGs (sans caractère prioritaire) mais financé par leurs fonds propres
- Ou bien refusée temporairement
- En cas d'absence d'évaluation par le NICE, il incombe aux CCGs de décider de la prise en charge de la technologie médicale.

Poids des recommandations :

- Les recommandations ont un caractère obligatoire en Angleterre et au Pays de Galle
- En Ecosse, les décisions du *Scottish Medicines Consortium* prévalent sur le NICE
- En Irlande du Nord, la décision du NICE doit obtenir une validation préalable avant implémentation.

Le délai entre la première étape d'évaluation du médicament par le NICE et la décision du Comité est de **20 semaines**. Pendant cette période, le médicament est uniquement disponible pour les patients ayant participé aux essais cliniques.

Remarque : Contrairement à ce qui se passe dans d'autres pays, le NICE n'évalue pas l'ensemble des médicaments arrivant sur le marché anglais.

Un projet d'un nouveau système de *pricing*, *Value Based Pricing (VBP)* est en cours, afin d'élargir le jugement de NICE. Le VBP est un outil permettant d'élargir le jugement du NICE en incorporant des éléments additionnels aux critères d'évaluation.

DÉTAILS DU VALUE BASED PRICING EN ANNEXES.

5.3. Circuits alternatifs de financement

A la suite des critiques faites au NICE sur l'accès limité des patients aux médicaments innovants, notamment en cancérologie, le *Cancer Drugs Fund* a été mis en place.

5.3.1. Cancer Drugs Fund (CDF) :

Le CDF a été mis en place en avril 2011, initialement de manière temporaire dans l'attente de la mise en approche du *value based pricing*. Le format initialement mis en place se termine en juillet 2016 avec l'instauration d'un nouveau CDF réintégré dans le processus NICE.

◆ CDF initial

Processus d'inscription sur la liste

- CDF était réservé aux seuls patients de NHS Angleterre, pour des produits rejetés par le NICE et non pris en charge au niveau de leur CCG
- L'inscription sur la liste se faisait après étude par le *Chemotherapy Clinical Reference Group* des preuves du service médical rendu par le produit
- La liste précisait les conditions de couverture :
 - ✓ Le type de cancer concerné
 - ✓ Les conditions d'utilisation
 - ✓ Autres informations nécessaires pour la prescription : stade du cancer, traitement préalable...

En effet, le fond pouvait couvrir un médicament pour un stade défini d'un cancer et ne pas prendre en charge le même médicament pour un autre stade d'avancement.

Processus d'accès au financement par le patient

- L'oncologue dépose une demande au nom du patient, qui ne peut faire lui-même une demande. Il apporte les éléments indiquant les preuves cliniques démontrant l'intérêt du traitement pour le patient. La demande doit être soutenue par le chef de la cancérologie de l'hôpital ;
- Si le médicament est déjà sur la liste, la possibilité d'accéder au médicament est élevée. Le traitement est généralement réservé à des patients pour lesquels toutes les autres options thérapeutiques ont déjà été explorées ;
- Si le médicament ne figure pas encore sur la liste, le *Cancer Drugs Panel*, composé d'oncologues, de pharmaciens, de représentants de patients et de spécialistes de santé publique, prend une décision
 - ✓ En cas de refus de la prise en charge, une note explicative détaillée est remise
 - ✓ La décision est généralement obtenue sous 10 jours.

Le fond couvre le coût des médicaments, mais le coût de délivrance des traitements est pris en charge par NHS Angleterre.

Avec un budget initial de 200 millions de livres, le CDF coûte en 2015 **340 millions de livres** par an pour une prise en charge d'environ **50 000 patients par an**.

La liste du CDF n'inclut pas tous les produits et depuis sa création de nombreuses molécules et indications ont été retirées.

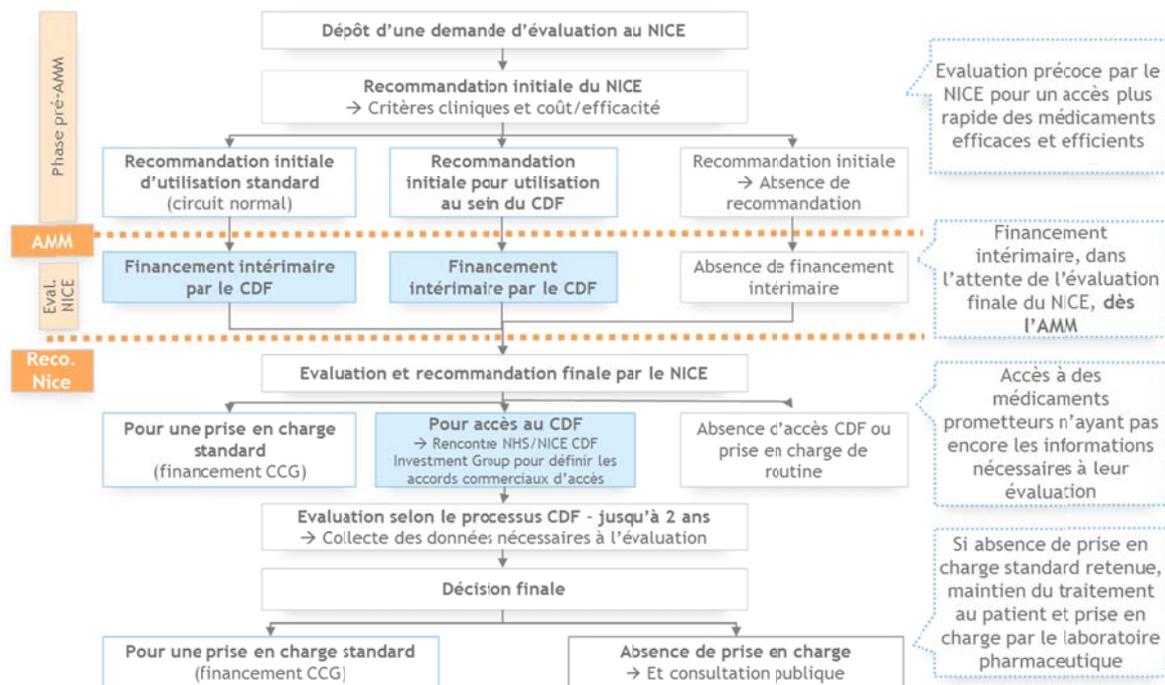
- Des mesures progressives de restriction ont été menées
- Et une réforme a été initiée

Face aux dérives budgétaires rencontrées, des mesures progressives de restriction ont été menées:

- Volonté de NHS Angleterre en 2014 de réévaluer cette liste pour en sortir des produits dont l'efficacité clinique ou surtout la balance coût-efficacité ne sont pas satisfaisantes
- Décision mi-janvier 2015 de retirer 25 médicaments du fonds (sur 84), accompagnée de la négociation de baisses de prix sur des produits restant dans la liste du CDF (ex : *éribuline, cancer du sein ; cabazitaxel, cancer prostatique ; aflibercept, cancer colorectal*)

◆ Quel futur pour le *Cancer Drugs Fund* ?

Une consultation a été menée fin 2015 afin d'identifier les axes de développement et de réforme à proposer. Un nouveau schéma a ainsi été proposé et approuvé par le NHS, pour une mise en place opérationnelle à compter du 1^{er} juillet 2016.



Un processus intégralement révisé :

1) Tout nouveau médicament anticancéreux et toute nouvelle indication significative feront l'objet d'une évaluation par le NICE.

2) Une fois l'AMM obtenue, et dans l'attente de la recommandation finale du NICE, une première évaluation transitoire sera réalisée

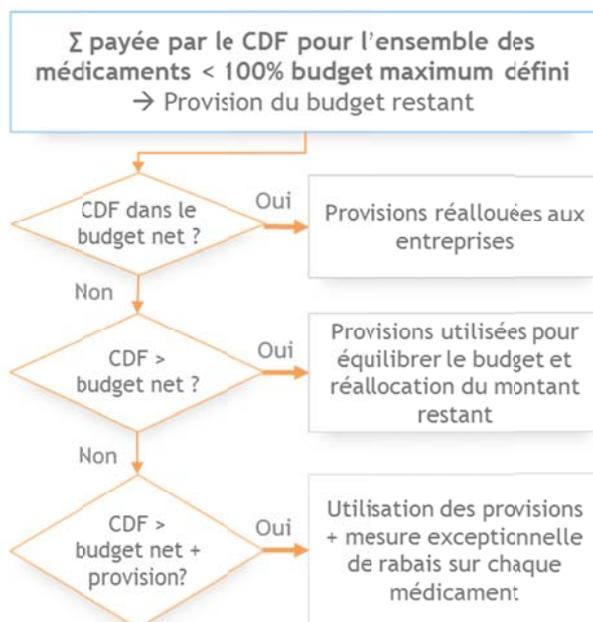
- Tous les médicaments recevront une indication provisoire du NICE avant l'autorisation de mise sur le marché et une indication finale 90 jours après l'autorisation de mise sur le marché
- Les médicaments obtenant une recommandation a priori positive selon les standards du NICE ou les nouveaux standards spécifiques aux traitements anticancéreux pourront bénéficier d'une prise en charge et d'un accès aux patients temporaire

3) A l'issue de l'évaluation par le NICE et une fois sa recommandation obtenue, l'évaluation des médicaments anticancéreux se déclinera en 3 sujets

- **Recommandation pour utilisation standard**
 - ✓ Médicament avec efficacité clinique et économique (standard de 20 à 30 000€ / par QALY obtenu)
 - ✓ Financement par le budget CCG
- **Non recommandation pour utilisation standard**
 - ✓ Médicament ne démontrant pas une efficacité clinique et économique
 - ✓ Absence de financement
- **Recommandation pour prise en charge par le CDF.**
 - ✓ Prise en charge du traitement sur une période transitoire allant jusqu'à 2 ans.
 - Tous les médicaments actuellement dans le CDF feront l'objet d'une réévaluation
 - En cas de retrait de la liste, les patients déjà couverts continueront à l'être
 - ✓ Ces médicaments feront l'objet d'une évaluation sur une période de temps donnée et sur la base d'un nombre déterminé de patients à partir d'un registre permettant la collecte de données en vie réelle
 - ✓ Ceci dans le but d'obtenir suffisamment d'informations pour se prononcer sur les principaux indicateurs cliniques et économiques nécessaires pour une prise de décision finale
 - ✓ Pré-requis
 - Accord de l'industrie de financer la collecte d'un certain nombre de données pré-identifiées sur une période de 24 mois maximum
 - Accord commercial permettant une mise à disposition du médicament dans des conditions satisfaisantes pour le système

La nouvelle réforme du Cancer Drugs Fund s'engage à un meilleur contrôle des budgets grâce :

- A la fixation d'un budget maximum fixe de 340 M€
- A la mise en place de mécanismes de contrôles financiers impliquant fortement le laboratoire
- ✓ Le ICER de tout nouveau médicament devra respecter les standards du NICE



Un engagement commun des laboratoires à respecter le budget conduisant à un effet incitatif sur les prix

- Des précisions opérationnelles à apporter pour la mise en place du nouveau système au 1^{er} juillet 2016
 - ✓ Sur les aspect pratiques de publications des recommandations du NICE pré AMM
 - ✓ Sur les critères d'inclusion et d'exclusion mobilisés pour inclusion dans le CDF
 - ✓ Sur les modalités de collecte des données nécessaires à l'évaluation clinique durant la période transitoire
- De vives réactions ont émergé à la suite de la présentation du nouveau schéma de la part des acteurs de santé anglais craignant un accès restreint aux innovations
- Tandis que le NICE en a profité pour renforcer son positionnement sur sa volonté de responsabiliser les industries et notamment d'assurer un meilleur contrôle des prix.

<p>Réactions des stakeholders sur la réforme du CDF</p>	<p>NICE</p> <p>« Our approach to assessing the value of new cancer drugs has been reviewed on a regular basis since we were set up in 1999 and is already more generous than for other conditions. "It's now up to [pharmaceutical] companies to show that they recognise the challenges as well as the opportunities their new drugs present to the NHS, and show the same flexibility on cost to NICE as they have been showing to NHS England in its recent negotiations with companies for drugs already in the Cancer Drugs Fund" Sir Andrew Dillon, Chef executif Citation de la BBC, http://www.bbc.com/news/health-36288353</p>
<p>ABPI</p> <p>"Today's now finalised proposals for the new Cancer Drugs Fund confirm a seemingly reduced level of ambition from NHS England for providing NHS patients in England with access to the latest cancer medicines because the NICE decision making process remains largely unchanged." Paul Catchpole, Value and Access Director Citation depuis le site internet de l'ABPI, http://www.abpi.org.uk/media-centre/newsreleases/2016/Pages/170316.aspx</p> <p>"If cancer medicines go through more or less exactly the same NICE appraisal process that was in place five years ago – which necessitated the setting up of the CDF in the first place – we will largely get the same answers as before – the majority of medicines will be turned down." Paul Catchpole, Value and Access Director Citation de http://www.thepharmaletter.com/article/abpi-criticizes-cancer-drugs-fund-reform</p>	<p>Associations de patients</p> <p>"We are deeply concerned by the lack of reform proposed to the wider NICE process of appraising cancer medicines. "Unfortunately the new system does not update the methodology used by NICE, introduced back in 1999, and many clinically-effective treatments will now struggle to gain approval." 15 associations de patients signataires dont Beating Bowel Cancer, Prostate Cancer UK et Target Ovarian Cancer Citation de de la BBC, http://www.bbc.com/news/health-36288353</p>

6. MECANISMES DE RISK SHARING

Le PPRS a mis en place en 2009 deux nouvelles mesures de flexibilité des prix : le *flexible pricing* et le *Patient Access Schemes (PAS)*.

6.1. Patient Access Schemes (PAS)

Le PAS est un accord proposé par une industrie pharmaceutique membre du PPRS.

- Accord convenu entre un industriel et le Département de santé (avec une participation de NICE)
- En général, le PAS proposé par l'industriel en cas de risque d'une évaluation négative du NICE

L'industriel propose des accords dont l'objectif est de réduire le coût du médicament lors de l'évaluation du rapport coût-efficacité:

- **Des PAS basés sur le financement** : discounts, rabais, accords prix/volume
- **Des PAS basés sur les résultats** : accords sur résultats cliniques ou l'adhérence du patient.
- Exemple : Abiraterone (Zytiga®), Janssen-Cilag a accepté de réduire le prix à 2 300€ pour 120 tablettes. Cependant, au moment de la publication du guide de NICE, le prix d'abiraterone était de 2 930€ pour 120 tablettes.
 - ✓ Le NHS paie le prix du traitement pendant 10 mois, puis l'industriel réduira le prix des tablettes prescrites.

Il n'y a pas d'information et de preuve claire sur le choix de ce parcours par un industriel pharmaceutique.

6.2. Flexible pricing

Cette mesure est un arrangement entre une industrie pharmaceutique et le NICE sur un prix flexible, où l'industriel entreprendrait la collecte de données supplémentaires sous la direction de NICE.

Deux circonstances où son usage est pertinent sont identifiées :

- Lorsque de nouvelles preuves importantes générées changent la valeur d'une indication existante.
- Lorsqu'une nouvelle indication importante est proposée

Exemple de risk sharing :

- ✓ Pazopanib (Votrient®) pour le cancer du rein avancé : comprend une réduction du prix pour arriver à une égalité avec sunitinib (Sutent®). GSK a également accepté de donner un rabais à la NHS si le pazopanib prouve avoir une efficacité inférieure au sunitinib (dans un head-to-head essai clinique). Le résultat de l'étude COMPARARZ (COMParing the efficacy, sAfety and toleRability of paZopanib vs sunitinib) ont été divulgué en octobre 2012 et n'a pas montré d'infériorité dans la survie sans progression.

En 2013 il y avait : 15 négociations tarifaires, 7 gratuites, 2 seuils de dose, 4 plus complexes (dont bortezomib et pazopanib).

- ✓ Revlimid® (Celgene), pour le myélome en 2009 : le fabricant paie pour les patients qui ne répondent pas après 26 cycles de traitements.

7. SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE LA DÉFINITION DE L'INNOVATION

Il n'existe pas de définition officielle de l'innovation des agences de régulation au Royaume-Uni. Néanmoins, il a été identifié des critères de définition lors des entretiens.

Organisme	Critères	Autres
Beating Bowel Cancer	<ul style="list-style-type: none"> - Nouvelles options pour les patients (et pas uniquement un nouveau traitement/molécule) - Amélioration du service médical rendu - Augmentation de la durée de vie 	- Prise en compte des critères officiels de l' <i>Accelerated Access Scheme</i>
ABPI	<ul style="list-style-type: none"> - Prise en compte des critères du processus de <i>Fast track</i>: <ul style="list-style-type: none"> - Absence de traitement - Promesse clinique 	
CDF	- Nouveau processus d'autorisation temporaire, <i>Accelerated Access Review (AAR)</i>	
CRUK	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration considérable de la durée de survie ou de la qualité de vie - Nouvelles classes de médicaments - Besoins médicaux non satisfaits 	

8. LE CANCER AU ROYAUME-UNI : CHIFFRES CLÉS

En 2010, 318 000 personnes ont été diagnostiquées d'un cancer, pour un coût global de 9,4 milliards£ (NHS, secteurs privés). Il est prévu une augmentation annuelle de 383 000 personnes atteintes de cancer dès 2021, ce qui conduirait à une augmentation des dépenses de santé de l'ordre de 15,3 milliards £.

Cette augmentation du nombre de patients et des coûts du cancer conduit les UK à réfléchir à un nouveau système de soins en oncologie. La réforme débutée en 2012, *Health and Care Act*, a modifié la structure du système de soins et des réglementations. Néanmoins, elle cherche toujours à modifier son système de *risk-sharing* ainsi que l'accès aux traitements du cancer et innovations qui sont pour le moment en retard par rapport à d'autres pathologies.

- 1 personne sur 3 (32%) atteinte d'un cancer meurt moins d'un an après le diagnostic. Les patients sont donc diagnostiqués à un stade avancé de la pathologie.
- 1 personne sur 4 est diagnostiquée au cours d'une admission aux urgences.
- Plus des ¾ des patients atteints d'un cancer du poumon ne sont diagnostiqués qu'à un stade métastatique.

Actuellement, le système de soins ne traite pas tous les patients atteints de cancer de la même façon. Le processus actuel d'autorisation d'accès au marché n'incite pas au développement de traitements de cancers pédiatriques. De même, NICE ne prend pas suffisamment en compte la fin de vie dans ses critères d'évaluation des médicaments.

- Pour pallier ces insuffisances, le Royaume-Uni a mis en place des comités consultatifs pour réformer les différents corps du processus d'autorisation des produits pharmaceutiques afin de le rendre plus flexible et ainsi permettre un accès plus large aux patients.
- Historiquement, les UK ont négligé les campagnes de dépistages. Les associations, tel que le CRUK, tentent à travers un fort lobbying de financer ces campagnes nationales.

◆ **Zoom sur le rapport *Accelerated Access Review* (Pisani J., Myrto L., & co, 2016):**

Le gouvernement du Royaume-Uni est à l'origine de l'*Accelerated Access Review* (AAR). L'AAR est une étude sur la manière dont le NHS pourrait améliorer l'accès des technologies médicales (médicaments, technologies, tests de diagnostics compagnons, produits digitaux) innovantes aux patients.

> **Cette étude se structure autour de 2 axes :**

1) Développer des mécanismes d'accès accélérés

- Cette étude estime qu'en appliquant les recommandations, les médicaments pourraient arriver sur le marché entre 1 à 6 années plus tôt post AMM
- En termes de revenus, les recommandations permettraient des ventes de plus de 11 millions de livres pour les indications orphelines, et 525 millions de livres pour les thérapies ciblant des populations plus larges
- Pour mener à bien l'amélioration des divers mécanismes, l'étude préconise le développement d'outils de collecte de données de vie réelle
 - ✓ Nécessité de renforcer les mécanismes de collecte pré existants tout au long du développement des médicaments (collecte de données cliniques et économiques)
- Recommandations concernant les médicaments:
 - ✓ Des dialogues précoces fréquents entre les divers stakeholders (pré et post AMM)
 - Dialogues entre le NICE et les industriels
 - Possibilité de recommandations par les sur le prix adapté pour répondre aux attentes de coût-efficacité
 - Dialogues pour également améliorer la structure des essais cliniques et les données nécessaires aux dossiers d'autorisation
 - ✓ Améliorer l'EAMS via un renforcement du signal de la désignation de PIM
 - Exemple : via un financement pré AMM
 - Les critères d'inclusion et d'évaluation de l'EAMS devraient s'aligner sur ceux du processus PRIME de l'EMA
 - La majorité des retours des industriels pointent le manque de clarté des avantages de l'EAMS ce qui les conduit à ne pas l'utiliser et à favoriser PROME
 - L'avis des patients devraient être pris en compte
 - Amélioration des bénéfices de participation et du processus d'entrée dans l'EAMS

- Prise en compte d'un financement simple et confidentiel pour couvrir le coût des stocks utilisés pour les industriels dont le manque de financement pre AMM représente un biais significatif
 - Collecte de données de vie réelle tout au long du processus
 - Transition facilitée entre l'EAMS pre AMM et l'adoption du médicament post AMM
 - ✓ S'aider davantage des données de vie réelle
 - En fonction des données recueillies, possibilité de proposer un financement temporaire par le NHS
 - Renforcement des outils de collecte pré existants
 - ✓ Financer davantage la recherche pré clinique puisque le manque de financement constitue une barrière d'accès au marché de certaines entreprises
 - ✓ Améliorer l'adoption des médicaments innovants une fois l'AMM obtenue
 - Le taux moyen d'adoption au Royaume-Uni est de 11,4% la première année, 31,9% la seconde année et 51,7% la troisième année
 - Recommandations concernant les tests compagnons :
 - ✓ Un forum d'échanges pourrait être proposé pour permettre des collaborations afin d'identifier des biomarqueurs et les valider par des académiques
 - ✓ Ce forum renforcerait les échanges autour des innovations de diagnostics avant l'obtention d'une Conformité Européenne
 - Ainsi, au moment du dépôt d'une AMM le test pourra être proposé au même moment que le traitement
- 2) Développer des mécanismes de pricing et de remboursement flexibles pour soutenir les mécanismes d'accélération de l'accès
- Priorisation des ressources post AMM pour soutenir l'innovation
 - Réflexions précoces autour d'un accord de *risk sharing* le plus adéquat
 - L'étude des mécanismes de risk sharing n'a pas pris en compte les mécanismes nécessitant un changement significatif du système Britannique (seuil QALY, ratio coût-efficacité, niveau de co-paiement, et le système de prix libre)

Résultat du questionnaire de priorisation des accords :

Accords les plus attractifs	Accords les moins attractifs
<p>Selon le NHS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupement de produits et services - Accords de prix-volumes - Paiements basés sur les résultats 	<p>Selon le NHS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prix et remboursement spécifique à une pathologie - Paiement différé - Prix basé sur l'indication
<p>Selon les industriels:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valeur plus large dans le ratio coût-efficacité - Paiements basés sur les résultats - Remboursement conditionnel 	<p>Selon les industriels:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paiement différé - Prix par référence thérapeutique - Groupement de pathologie et plafonnement budgétaire

- Les accords recommandés par l'AAR sont les suivants:
 - ✓ Contrôles du prix et du remboursement :
 - Appels d'offre et négociations à large échelle
 - Accords de prix-volumes
 - ✓ Mécanismes basés sur les résultats :
 - Remboursement conditionnel
 - Paiements basés sur les résultats
 - ✓ Nouveaux mécanismes :
 - Paiement différé
 - Prix basé sur l'indication
 - Groupement de produits et services
 - ✓ Valorisation de l'innovation via une combinaison des accords
 - Ou bien via des accords de remboursement temporaire

> Méthodologie de l'AAR:

Cette étude a été conduite entre septembre 2015 et décembre 2015

- Benchmark des mécanismes d'autorisation (standard et accéléré), de prix et de remboursement pré existants au Royaume-Uni et en Europe (Wooding S., Cochrane G. & co, 2015)
- Partager, tester et raffiner les mécanismes proposés
- Baser sur des retours de plus de 150 acteurs clefs (industriels, groupes de patients, gouvernement, experts de la thématique) du Royaume-Uni
 - ✓ via 200 entretiens,
 - ✓ 150 *inputs* de 69 organismes
 - ✓ 10 workshops (avec des acteurs clefs)
 - ✓ et 5 présentations (pour partager et valider les recommandations)
- Conduite d'une revue de littérature

9. ACTEURS DU MARCHÉ – VUE D'ENSEMBLE

9.1. Acteurs identifiés pour la constitution du panel

9.1.1. Acteurs identifiés et contactés

Régulateurs payeurs

Nom de l'organisme	Rôle	Payeur public	Payeur privé	Responsable / experts AMM	Responsable / experts Remboursement	Sécurité du médicament
NHS	Organisme national - Centralise le système de financement - Mission d'achat de soins en santé primaire	x				
Clinical Commissioning Groups	Regroupement des associations régionales de médecins, organisée sous la forme du SA publique. - Réglementée par le ministère fédéral de la santé. - Représente les intérêts des médecins auprès des caisses d'assurance maladie et du gouvernement	x				
NICE	Organisme indépendant rattaché au Ministry of Health - Responsable de l'évaluation des nouveaux produits - Responsable de l'établissement des standards cliniques --> Caractère obligatoire des reco. en Angleterre et Pays de Galles			x	x	
Scottish Medicine Consortium	Sur le territoire écossais, évalue, tout nouveau produit avant lancement --> Prévalence de la reco. Sur le NICE			x	x	
Medicines and Healthcare products regulatory agency (MHRA)	Agence gouvernementale responsable de la sécurité du médicament et des dispositifs médicaux - Evaluation de la sécurité des médicaments, - Surveillance, régulation des essais cliniques, - Promotion des bonnes pratiques					x

Sociétés savantes, recherche et advocacy

Nom de l'organisme	Rôle	Société savantes - Promotion / Conduite de la recherche	Société savantes - Financement de la recherche	Représentants de PS
Medical Research Council	Organisation publique britannique responsable de la coordination et du financement de la recherche clinique au RU		x	
BACR - British Association for Cancer Research	Société engagée dans la promotion de la recherche contre le cancer et le partage de l'information	x		
Cancer Research UK	Centre de recherche et association caritative --> plus grosse association indépendante de lutte contre le cancer au monde 1. Recherche --> Composé du London Research Institute pour la recherche fondamentale --> Finance la recherche universitaire et hospitalière 2. Information au public 3. Lobbying auprès des pouvoirs publics (arrêt tabac, dépistage, etc.)	x	x	
Microbiology society	Réseau international de chercheur en microbiologie - Partage de connaissance pour améliorer les connaissances dans le domaine de la microbiologie	x		
Innovative Agency - Academic Health scientific network	Mis en place par le NHS en 2013-2014, l'Agence de l'Innovation regroupe des organisations du NHS, universités, et entreprises dans l'objectif de: - Identifier et agir sur des besoins non satisfaits - Accélérer l'adoption de l'innovation - Identifier et permettre la recherche - Créer des financements	x		
Breast Cancer Now	Association Nationale de lutte contre le cancer du sein		x	x

Représentants de patients

Nom de l'organisme	Rôle	Fondations	Associations de patient
Myeloma UK	Association de soutien aux patients atteints d'un cancer du myelome		x
Beat Bowel Cancer	Association de soutien aux patients et proches atteints de cancer de la vessie (Ils font également des fundraisings)		x

Représentants des industriels de santé

Nom de l'organisme	Rôle
Association of the British Pharmaceutical Industry (abpi)	Regroupement de 150 entreprises du secteur pharmaceutique présentes sur le sol britannique. Représente 90% des traitements recherchés, développés, manufacturés et prescrits par la NHS. --> Aide à la commercialisation, communication, juridique, --> Passerelle d'échange directe avec la NHS --> Promotion de la recherche et de l'innovation médicale

9.1.2. Récapitulatif du panel constitué et interviewé

Sur l'ensemble des sollicitations, 4 entretiens ont été réalisés avec des experts du système britannique :

- Avec un représentant du Cancer Drugs Fund au sein du NHS le 02 mars 2016
- Avec un représentant de Cancer Research UK, société savante de référence en oncologie, le 11 janvier 2016
- Avec un représentant de Beating Bowel Cancer, association de patients, le 25 février 2016
- Avec un représentant de l'ABPI, organisme représentant de l'industrie pharmaceutique, le 03 mars 2016

10. LEXIQUE DES ACRONYMES ET INSTITUTIONS

Acronyme	Nom complet	Définition / comparaison avec la France
ATMP	Advanced therapy medicinal products	Médicaments de thérapies innovantes
CAT	Committee for Advanced Therapies	Responsable de préparer le document comportant la qualité, sécurité et efficacité de chaque ATMP
CCG	Clinical Commissioning Groups	Au nombre de 211, dirigées par des médecins. Les CCGs contrôlent la majorité du budget de la NHS. Responsable des services de santé de leur localisation ils doivent suivre les guidelines de NICE et données du CQC
CMS	Concerned member states	Autres états membres participant à l'évaluation d'un nouveau médicament
CQC	Care Quality Commission	Régulation des services de santé et les soins sociaux pour adulte
EAMS	Early Access Medicines Scheme	Mécanisme d'accélération de l'accès au médicament
EMA	European Medicines Agency	Agence Européenne des Médicaments
ERG	Evidence Review Group	Groupe d'évaluation du dossier de l'industriel pour la phase de remboursement
HPA	Health Protection Agency	Soutient et conseille la NHS, les autorités locales, services d'urgence et le Département de la Santé
HTA	Health Technology Assessment	Evaluation des technologies médicales
MHRA	Medicines & Healthcare products Regulatory Agency	Régulation des produits pharmaceutiques, équipement médical et produit composé de sang pour transfusion.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	Guidances et conseils pour améliorer la santé publique NIE n'autorise pas les médicaments (rôle de la MHRA) Vérification de certains médicaments quand il y a une confusion ou incertitude sur sa valeur ou quand les pratiques de prescriptions varient à travers le pays.
NHS	National Health Service	Service National de Santé

PCT	Primary Care Trust	Avant le Health and Social Care Act, 2012, les PCTs (152) s'occupaient de prévoir et acheter les services de santé pour les populations locales
PPRS	Pharmaceutical Price Regulation Scheme	Régulation des prix
RMS	Reference Member State	Direction de l'évaluation de la candidature au développement d'un produit par un état membre
SMC	Scottish Medicines Consortium	Equivalent MHRA
TDA	Trust Development Authority	Préparation des Health Trusts pour la transition au status de Foundation Trust

11. BIBLIOGRAPHIE

- ABPI, Department of Health. Hints and tips for companies considering a Patient Access Scheme (PAS) proposal in England.
- ABPI, Department of Health (2013). The pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014.
- ABPI (2014). Early Access to Medicines Scheme
- ABPI (2015). ABPI responds to the announcement about the future of the Cancer Drugs Fund.
- Early Access to Medicines Scheme Scientific Opinion – Public assessment Report : Osimertinib (AZD921)
- Evidence Centre. Accelerated Access Review : Key themes in responses to engagement exercise, 2015; pp.58.
- Department of health. Patient Access Schemes and Flexible Pricing: Statement of outcomes from the review of the pricing flexibility measures under chapter 6 of the 2009 PPRS
- Garrison L.P., Towse A., Brigg A., de Pouvouville G., Grueger J., Mohr P., Severens J.L., Siviero P., Sleeper M., (2013). Performance-based risk-sharing arrangements – Good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPO Good Practices for performance-based Risk-sharing arrangements Task Force. Value in Health pp.703-719.
- House of Parliament (2015). PostNote 287. Value Based Assessment of drugs.
- Hughes-Morgan D., Tovey H., 2011. Cancer patients' views on government plans to introduce value-based pricing for medicines. A report for Cancer Research UK.
- Medicines and Healthcare products regulatory Agency [En ligne] <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
- MHRA. Guidance note 14. The supply of unlicensed medicinal products ("specials").
- MHRA. Guidance note. Promising Innovative Medicine (PIM) Designation – Step 1 of Early Access to Medicines Scheme (EAMS)
- NHS England (2014). Understanding the new NHS – A guide for everyone working and training within the NHS.
- NHS England: [En ligne] <https://www.england.nhs.uk/>
- NHS England. Consultation on proposals for a new Cancer Drugs Fund (CDF) operating model from 1st April 2016.
- NIHR-HSRIC-NIHR. Horizon Scanning Research and Intelligence Centre
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Social value judgements, principles for the development of NICE guidance, second edition.
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Centre for Health Technology Evaluation. Consultation paper Value Based Assessment of Health Technologies.
- NHS, February 1, 2016. National Cancer Drugs Fund List Vv6.1
- O'Connor D., 2015 Early Access to Medicines Scheme (EAMS) – Save and Timely access to Medicines for Patients (STAMP). Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)
- Pisani J., Myrto L., Qin D., Weston D., (2016). *Accelerated Access Review: Proposition 2: Getting ahead of the curve : Recommendations for accelerated access pathways and a flexible pricing and reimbursement framework.* WellcomeTrust et Strategy&
- Smith D., Meeting Report 2014. "One stop shop": Understanding the Early Access to Medicines Scheme
- The Health and Social Care Act, 2012*
- The Independent Cancer Taskforce Report. Achieving world-class cancer outcomes – A strategy for England 2015 – 2020
- UK PharmaScan, "An essential step to improve NHS Market Access for medicines"
- Wooding S., Cochrane G., Taylor J., Kamenetzky A., Soussa S., Parks S., (2015). Insights on earlier adoption of medical innovations, *RAND Corporation*. [En ligne] <https://www.gov.uk/government/publications/improving-access-to-medical-technologies-an-international-review>
- Workman P. 2015. NHS cancer drug approval needs radical change - Too many important drugs are rejected for their costs. The NHS needs to be braver and the drug companies need to swallow their pride. Telegraph.

12. ANNEXES

12.1. Procédure standard de mise sur le marché

La procédure nationale d'autorisation d'un médicament permet l'accès à un médicament pour le Royaume-Uni uniquement.

> **Processus :**

- En cas de première demande
 - ✓ Envoi d'un email à la MHRA afin de recevoir un numéro à 5 chiffres correspondant au numéro d'entreprise

- Avant de soumettre une candidature, nécessité d'obtenir auprès du MHRA un numéro de licence
 - ✓ La procédure d'autorisation peut prendre jusqu'à 210 jours hors demandes d'informations complémentaires

- Frais : 103,059£

Amendement à l'autorisation initiale de mise sur le marché

En cas de changements à l'autorisation initiale de mise sur le marché, des compléments peuvent être demandés, avec des étapes variant suivant le niveau de qualification du changement.

Les changements sont classés par niveau d'importance : majeur (Type 2) ou mineur (Type 1a ou 1b)

Niveau de changement		Nature de l'impact	Exemples	Processus
Mineur	Type 1a	Impact limité sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit	Changement administratif : - Nom de l'entreprise - Détail de packaging - Etc.	- Changement implémenté avant notification du MHRA - Notification dans les 12 mois - Délai de réponse sous 30 jours
Mineur	Type 1A1N (sous type de 1a)	Impact limité sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du produit MAIS présentant une modification impactant la capacité de suivi par le MHRA	Changement administratif : - Nom de l'entreprise - Détail de packaging - Etc.	- Changement implémenté avant notification du MHRA - Notification dans les 2 semaines
Mineur	Type 1b	Impact plus significatif que 1a mais n'étant pas qualifié 1b		- Qualification 1b approuvée en amont par le MHRA - Une fois tous les documents à disposition, 30 jours de décision
Majeur	Type 2	Impact plus complexe avec impact potentiellement significatif sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament	- Ajout d'une nouvelle indication - Mise à jour d'une indication	- Approbation de la MHRA des variations majeures avant leur développement: - Une fois l'ensemble des documents à disposition, évaluation de 30 à 120 jours suivant le niveau d'urgence et de complexité
Extension			- Chargement de substance active - Chargement de modalité d'administration, etc.	- Nécessité de déposer une nouvelle demande d'autorisation, au regard de l'impact très élevé sur le produit

Possibilité de déposer des demandes groupées
 → Pour les variations ayant un lien direct
 → Application du plus faible niveau d'impact une fois le plus fort accepté (par exemple mise en place d'un I a une fois le II accepté)

12.2. Evaluation du prix et remboursement par le NICE

12.2.1. National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Commissionné par le Département de la Santé, NICE évalue l'efficacité clinique et le ratio coût-efficacité des nouveaux produits. Le NHS en Angleterre est obligé de financer les médicaments et traitements recommandés par le NICE *technology appraisal* sous 3 mois. Le Pays de Galles suit généralement les indications de NICE, tandis que l'Ecosse et l'Irlande du Nord ont un organisme séparé qui prend les décisions.

Les critères de sélection sont : priorité de santé publique, coût de la maladie, coût potentiel du nouveau traitement pour le NHS.

Il existe 2 types d'évaluation :

- *Single Technology Appraisal (STA)* : évaluation porte sur un produit pour une seule indication, guide publié dans les 6 mois basé sur les données pharmaco économiques fournies par l'industriel.
- *Multiple Technology Appraisal (MTA)* : évaluation porte sur plusieurs produits ou sur plusieurs indications pour un même produit (une aire thérapeutique); le guide publié dans les 12 mois, basée sur les données pharmaco économiques fournies par un centre indépendant.

L'évaluation de l'efficacité-coût est basée sur le coût par QALY. NICE prend également en compte la sévérité, le coût de la pathologie ainsi que le besoin médical.

La méthode d'évaluation du NICE pour calculer combien il coûte en moyenne pour un médicament de délivrer une année supplémentaire de vie de bonne qualité (une Quality Adjusted Life Year, QALY) lorsque comparé aux pratiques établis par la NHS.

- Généralement, les traitements avec un coût par QALY gagné de moins de 20,000€ sont considérés comme rentables.
- Pour les traitements évalués comme ayant un coût par QALY gagné supérieur à 30,000€, NICE doit identifier une raison forte pour soutenir le traitement. Ces considérations peuvent être de l'ordre : critère EoL (technologie rencontre la fin de vie) pour les patients avec moins de 2 ans d'espérance de vie, et où il y a une évidence forte que le traitement prolongera d'au moins 3 mois et où la technologie est licenciée pour un petit nombre de patients.

L'évaluation de nouveaux produits n'est pas systématique. NICE sélectionne des produits en fonction des enjeux de santé publique et/ou budgétaire.

Remarque : NICE n'autorise pas les médicaments (rôle de la MHRA). Elle vérifie certains médicaments lorsqu'il y a une confusion ou incertitude sur la valeur ou quand les pratiques de prescriptions varient à travers le pays. Les guidelines de NICE remplacent les recommandations locales.

12.2.2. Value Based Pricing assessment of drugs

Un projet d'un nouveau système de *pricing*, *Value Based Pricing (VBP)* est en cours.

Le VBP vise à élargir le jugement de NICE en incorporant des éléments additionnels (bénéfice social, valeurs attendues) pour déterminer le montant que le NHS paierait pour les nouveaux

traitements. Ainsi faisant, le changement opéré conduirait à remplacer un système d'évaluation basé sur le seuil d'une balance coût-efficacité par un système d'appréciation du prix global (*value based pricing*).

- Méthodes de calcul pris en compte dans le VBP:
 - ✓ Plus large impact sociétal = (Total QALY attendu due à une pathologie) – total QALY attendu de personnes au même âge et du même genre sans la pathologie)
 - ✓ Poids de la maladie (*burden of illness*) = WIS / nombre de futurs QALY attendu de personnes du même âge, du même genre et sans pathologie au même moment du traitement.

12.2.3. ZOOM Scottish Medicines Consortium (SMC)

En Ecosse, le SMC conseille le NHS sur les médicaments présents en Ecosse. L'objectif de ces conseils est d'offrir le même accès aux traitements pour tous les écossais.

Lorsqu'un nouveau médicament est autorisé, la SMC demande des détails à l'industriel pour pouvoir mener une évaluation. Pour prendre une décision elle se base sur :

- les preuves garantissant du bon fonctionnement du médicament et sa sécurité
- la balance coût-efficacité
- les contributions d'organisation de patients, de professionnels de la santé, d'experts, et d'autres parties intéressées

Le SMC évalue systématiquement l'efficacité clinique et le coût-efficacité de tous les nouveaux produits pharmaceutiques (environ 80 à 100 par an), à partir :

- du coût / QALY
- de l'analyse de l'impact budgétaire
- des données (coût, utilité) devant être si possible pertinentes pour l'Ecosse par rapport aux données Anglaises.

Les conseils sont publiés dans les 3 mois.

En l'absence de guide de NICE, les CCGs peuvent utiliser celles de la SMC.

