

## ANNEXE 1 : MONOGRAPHIE ALLEMAGNE

# 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

<b>1.</b>	<b>PRESENTATION GLOBALE DU SYSTEME .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>SYNTHESE DES MECANISMES ET PROCESSUS IDENTIFIES EN ALLEMAGNE .....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>MECANISMES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION (PRE-AUTORISATION) .....</b>	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>MISE SUR LE MARCHÉ .....</b>	<b>5</b>
4.1.	PROCESSUS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ – CIRCUIT STANDARD.....	5
4.1.1.	Les procédures de conseil .....	5
4.2.	MECANISME ANTICIPE D'ACCES AU MARCHÉ.....	6
4.2.1.	Mise à disposition précoce (usage compassionnel) .....	6
<b>5.</b>	<b>MECANISMES DE PRICING ET DE REMBOURSEMENTS.....</b>	<b>8</b>
5.1.	LES ACTEURS DU PROCESSUS DE PRICING ET DE REMBOURSEMENT .....	8
5.2.	LE MECANISME DE PRICING .....	8
5.2.1.	Rencontres précoces avec le GBA .....	9
5.2.2.	Processus d'Early Benefit Assessment .....	10
5.2.3.	Zoom sur le système des Groupes de Prix de Référence (GPR) : .....	12
5.2.4.	Reste à charge pour les patients .....	12
5.3.	LE MECANISME DE REMBOURSEMENT .....	12
5.3.1.	Mécanisme général .....	12
5.3.2.	Remboursement restreint .....	13
5.3.3.	Prise en charge des médicaments à l'hôpital .....	14
5.3.4.	Régulation des médicaments orphelins .....	17
<b>6.</b>	<b>MECANISMES DE RISK SHARING.....</b>	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>SUIVI POST AMM.....</b>	<b>18</b>
7.1.	BUDGET DES PRATICIENS .....	18
7.2.	QUOTAS DE PRESCRIPTIONS .....	18
<b>8.</b>	<b>SYNTHESE DES TRAVAUX DE LA DEFINITION DE L'INNOVATION .....</b>	<b>19</b>
<b>9.</b>	<b>LE CANCER EN ALLEMAGNE : CHIFFRES CLES.....</b>	<b>19</b>
<b>10.</b>	<b>ACTEURS DU MARCHÉ – VUE D'ENSEMBLE.....</b>	<b>20</b>
10.1.	ACTEURS IDENTIFIES POUR LA CONSTITUTION DU PANEL.....	20
10.2.	RECAPITULATIF DU PANEL SELECTIONNE ET INTERVIEWE .....	22
<b>11.</b>	<b>LEXIQUE DES ACRONYMES ET INSTITUTIONS.....</b>	<b>23</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>24</b>

# 1. PRESENTATION GLOBALE DU SYSTEME

L'Allemagne, tout comme la France, bénéficie d'un système d'assurance statutaire nommé GKV (Gesetzliche Kranken Versicherung). Ce terme désigne également l'association fédérale des caisses de remboursement publiques (GKV Spitzerverband). Chaque citoyen et résident allemand doit être couvert par une assurance santé, et doit donc cotiser soit dans une caisse publique, soit dans une caisse privée (Private Krankenversicherung ou PKV).

**86% des allemands sont assurés par une des caisses (KK pour Krankenkassen) du GKV.** Il existe 131 caisses d'assurance publiques KK, regroupées dans 17 associations régionales.

Pour les personnes dont le revenu est inférieur à 4 462,50 € par mois, la couverture du GKV est obligatoire. Pour les autres salariés, fonctionnaires ou travailleurs indépendants, le choix de conserver une couverture via le GKV ou via une assurance privée est à leur discrétion.

Le système de santé public allemand s'articule entre le niveau fédéral et le niveau local. Il est financé par une taxe sur les salaires (charges sociales) dont le taux est défini au niveau fédéral. Les contributions, centralisées, sont ensuite réparties entre les différentes caisses. Une prime additionnelle peut être demandée si nécessaire. A l'inverse, des ristournes en cas de surplus peuvent être reversées.

Les services couverts par les KKs, sont définis par la loi (SGB) et par le comité fédéral (GBA pour gemeinsamer bundesausschuss). De nombreux services nécessitent une participation de l'assuré. 5 à 10 € par ordonnance restent par exemple à sa charge, à moins que le prix soit au moins 30% en dessous du prix de référence.

De nombreuses réformes ont été engagées en Allemagne ces 10 dernières années afin de permettre un meilleur contrôle des coûts des traitements tout en garantissant l'accès au marché des médicaments.

La loi AMNOG de 2011, limite notamment le libre prix des médicaments à 3 mois et introduit une évaluation précoce des bénéfices cliniques.

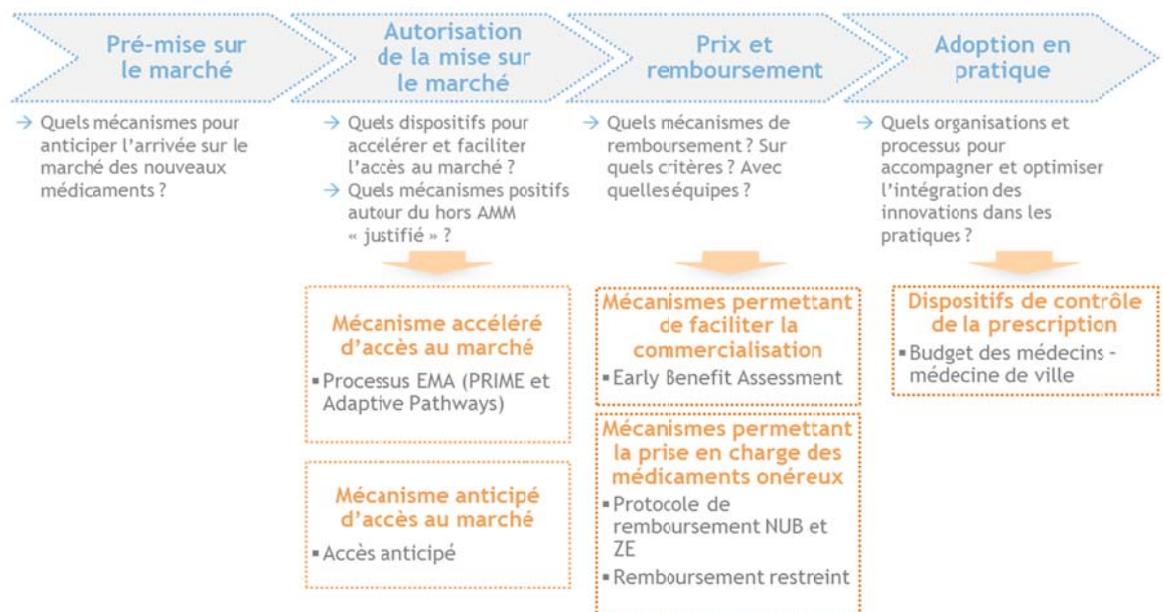
En Allemagne, les agences Paul-Ehrlich-Institut (PEI) et le *Federal Institute for Drugs and Medical devices* (BfArM) évaluent et autorisent la mise sur le marché de produits pharmaceutiques.

Les produits pharmaceutiques sont régulés par le Drug Act (*Arzneimittelgesetz*) et le Facility Ordinance for Active Ingredients of Pharmaceuticals (*Arzneimittelund Wirkstoffherstellungsverordnung*).

**Acteurs principaux du système de santé Allemand (autorisation, pricing et remboursement) :**

	Fonctions de l'intervenant	Intervenant	Niveau d'intervention	Compléments d'information
Accès au marché	Enregistrement des médicaments autorisés par l'EMA	BfArM (Institut fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux)	Fédéral	- Évalue et autorise les médicaments pour les mises sur le marché de produits pharmaceutiques
Définition du prix Et du Remboursement	Recommandation	IQWiG	Fédéral	- Évalue la qualité et l'efficacité des services et produits de santé - Conseille le GBA
	Recommandation	GBA (Gemeinsame Bundesausschuss)	Fédéral	- Produit des recommandations sur la prise en charge par l'assurance maladie - Produit des recommandations pour la pratique clinique - Évalue les bénéfices cliniques d'un médicament (après conseils d'IQWiG) en vue de le catégoriser - Le GKV fixera un prix en fonction de la catégorie
	Participe à la négociation du prix avec les fabricants	GKV (Association fédérale statutaire des assurances santé)	Fédéral	- Représente les intérêts de l'Assurance Maladie au niveau national - Négocie le prix du médicament

## 2. SYNTHÈSE DES MÉCANISMES ET PROCESSUS IDENTIFIÉS EN ALLEMAGNE



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

Il n'a pas été identifié de mécanisme structuré et systématique d'identification de l'innovation.

Néanmoins, le BfArM (Institut Fédéral pour les Médicaments et dispositifs médicaux) propose des rencontres Portfolio qui ont pour but de permettre à l'entreprise pharmaceutique de réaliser une courte présentation de l'ensemble de ses projets en cours de développement.

L'information recueillie permet d'organiser le calendrier des évaluations et une organisation des ressources humaines.

Au cours de ces rencontres Portfolio le BfArM (Institut Fédéral pour les Médicaments et dispositifs médicaux) ne donne pas de conseils spécifiques au développement du traitement.

### 4. MISE SUR LE MARCHÉ

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

[CF. CIRCUIT D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ PROPOSE AU NIVEAU EUROPEEN](#)

L'enregistrement des médicaments autorisés est effectué par le BfArM (Institut fédéral pour les médicaments et les dispositifs médicaux). L'autorisation de mise sur le marché des médicaments est valable 5 ans. Une demande d'extension doit être demandée au BfArM pour réévaluation avant l'échéance de l'évaluation.

La BfArM a mis en place des procédures de conseil à l'intention des fabricants pour échanger sur les sujets scientifiques et réglementaires relatifs au développement et à l'enregistrement des médicaments.

##### 4.1.1. Les procédures de conseil

L'objectif de ces procédures est d'échanger avec le BfArM sur les sujets scientifiques et réglementaires relatifs au développement et à l'enregistrement des médicaments.

Ces rencontres sont organisées à la demande du fabricant, ou sponsors de l'essai clinique après justification de leur nécessité. Une liste de questions prédéterminées doit être transmise au BfArM. Cette procédure ne constitue pas une étude préliminaire des dossiers en cours d'établissement pour une procédure d'autorisation.

Ces rencontres engendrent des frais pour le sponsor.

L'échange peut être direct ou écrit. Un compte-rendu doit être adressé par le fabricant ou le sponsor dans les 5 jours ouvrés suivant l'échange. Un conseil écrit du BfArM peut également être proposé dans certains cas spécifiques.

#### ◆ **La procédure de conseil pendant le développement du médicament – Conseil scientifique**

Ces rencontres peuvent être sollicitées à tout moment en amont ou après l'autorisation initiale du médicament et peuvent couvrir toutes les questions relatives au programme de développement du médicament.

Les questions peuvent couvrir les sujets :

- De qualité
- De design et conduite d'essais cliniques
- De pharmacovigilance
- De management des risques

Il est recommandé de réaliser un échange à des stades précoces de développement du médicament afin de permettre l'ajustement des essais si nécessaire et faciliter ainsi la réussite et l'acceptation finale de la demande d'autorisation.

#### ◆ **La procédure de conseil pré-demande d'autorisation – Rencontre pré-dépôt**

Pour les médicaments dont le développement est terminé, il est possible d'envisager des réunions permettant de préparer le dépôt de demande d'autorisation.

Les questions doivent avoir un lien avec le calendrier et les procédures de demande d'AMM. Elles couvrent notamment les sujets de base légale de la procédure et de présentation du dossier (structure et contenu).

Afin de permettre d'anticiper les ajustements et au regard de l'activité du BfArM, la sollicitation du conseil pré-demande doit être effectuée *a minima* 3 mois avant la date de dépôt de la demande d'AMM.

## **4.2. Mécanisme anticipé d'accès au marché**

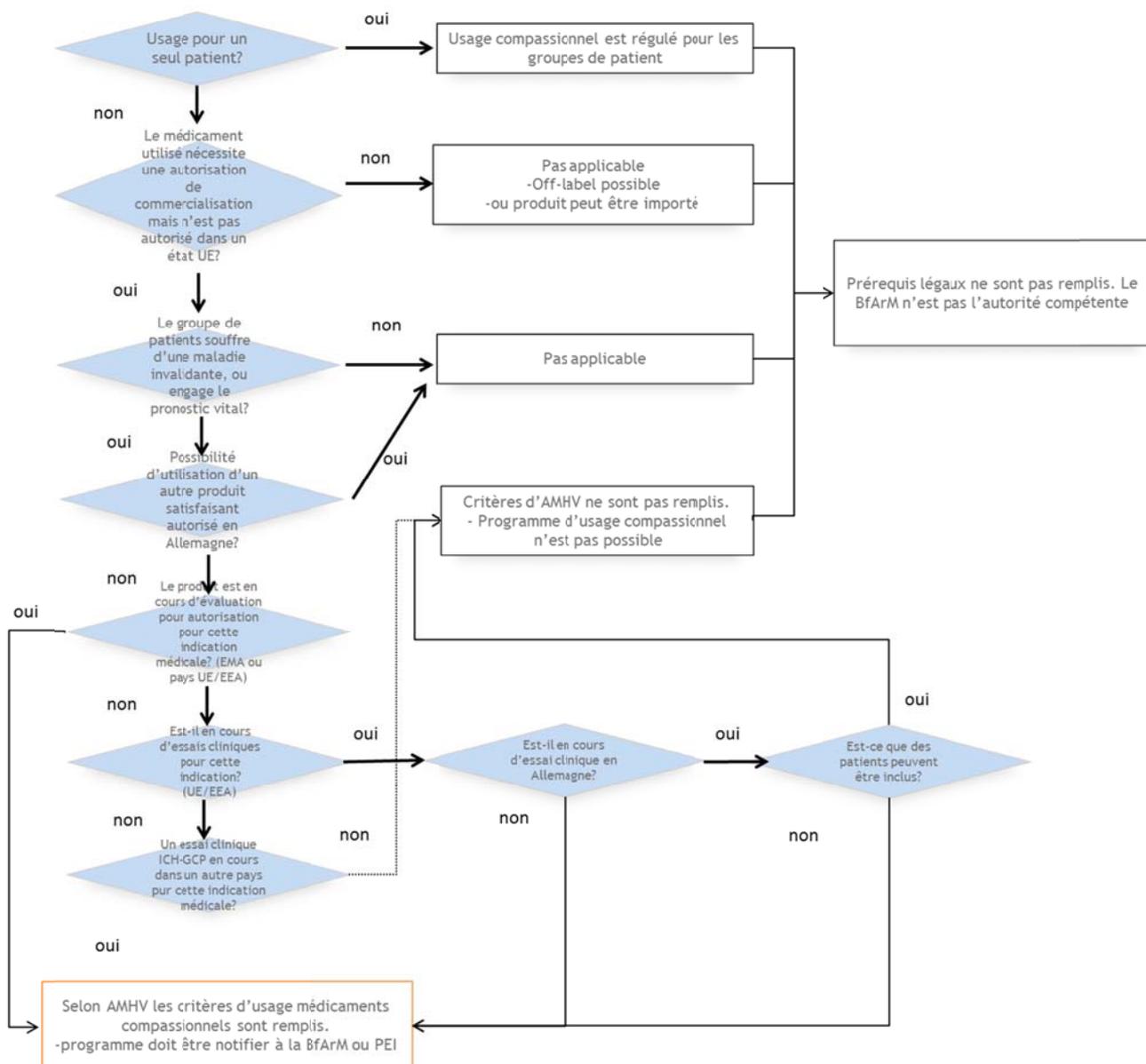
### **4.2.1. Mise à disposition précoce (usage compassionnel)**

La mise à disposition précoce des médicaments non encore autorisés sur le marché est entrée en vigueur en Allemagne le 22 Juillet 2010 avec l'amendement de la Section 80 du *German Medicines Act* et à la suite de l'Ordonnance sur les produits médicaux pour usage compassionnel du 14 juillet 2010 (AMHV).

#### **> Critères d'éligibilité à l'accès compassionnel**

- Le traitement doit cibler un groupe spécifique de patients atteints d'une maladie grave ne pouvant être traités par un médicament autorisé
- ET une demande d'autorisation de mise sur le marché du médicament ou un essai clinique doit être en cours

## Processus de décision de médicament à usage compassionnel



### > Conditions d'utilisation :

- Avant de débiter l'utilisation d'un traitement dans le cadre d'un usage compassionnel, une demande doit être adressée à l'autorité fédérale compétente la plus importante, en charge de donner son accord et de le notifier. Une décision est attendue sous 2 semaines
- L'administration du médicament se fait sous la responsabilité directe du médecin

Les entreprises pharmaceutiques sont en charge du financement du traitement.

## 5. MECANISMES DE PRICING ET DE REMBOURSEMENTS

### 5.1. Les acteurs du processus de *pricing* et de remboursement

- **L'Institut pour la qualité et l'efficacité des services de santé** (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG*) :
  - ✓ Organisme scientifique indépendant
  - ✓ Chargé de l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des services et produits de santé
  - ✓ Composition : ministère fédéral de la Santé, représentants des caisses d'assurance maladie (KK), représentants de la fédération des hôpitaux, des médecins, et à titre consultatif un représentant du GBA et des représentants de patients.
  
- **Le comité fédéral conjoint** (*Gemeinsame Bundesausschuss GBA*) :
  - ✓ Produit des recommandations sur la prise en charge par l'assurance maladie
  - ✓ Produit des recommandations pour la pratique clinique
  - ✓ Composition : représentants de payeurs (assurances santé), offreurs de soins (hôpitaux, médecins, dentistes..) et représentants de patients.
  
- **Le GKV – Spitzenverband** (GKV-SV, Federal Association of Statutory Health Insurance):
  - ✓ Représente les intérêts de l'Assurance Maladie au niveau national
  - ✓ Participe à la négociation du prix avec les fabricants

Les associations de médecins conventionnées par l'assurance maladie (KV pour *Kassenärztliche Vereinigung*) et les caisses d'assurance maladie régionales (KK pour *Krankenkassen*) jouent un rôle important dans la définition de la prise en charge des produits pharmaceutiques.

### 5.2. Le mécanisme de pricing

En Allemagne, le système de régulation des prix du médicament et le processus de remboursement ont fortement évolué depuis 2011 avec l'introduction de la loi AMNOG. Avant cette évolution, les prix des médicaments étaient librement fixés sur le marché.

La loi AMNOG adoptée en 2010 et entrée en vigueur en 2011 a notamment été établie afin d'encourager un meilleur contrôle des prix des médicaments et de leur prise en charge, et également de favoriser l'entrée sur le marché de l'innovation.

La loi a donc modifié en profondeur les principes de régulation des prix et de remboursement pour les nouveaux médicaments.

Les principales mesures introduites par la loi :

- Une régulation des prix des médicaments avec notamment l'introduction d'une évaluation précoce des bénéfices cliniques « *Early Benefit Assessment* » impactant le prix du médicament
- A court terme, lors de l'entrée en vigueur de la loi, avaient également été mis en place pour des résultats rapides, un moratoire sur les prix des médicaments remboursables ainsi qu'une hausse des négociations (de 6% à 16%) sur les prix de vente des produits remboursables protégés par un brevet.

### 5.2.1. Rencontres précoces avec le GBA

Durant la phase de développement du médicament, une consultation précoce auprès du GBA peut être demandée afin d'obtenir des informations quant aux documents à fournir lors du dépôt du dossier, sur les étapes de la procédure, le choix du comparateur approprié, les critères d'évaluation, la population et les sous-groupes d'évaluation.

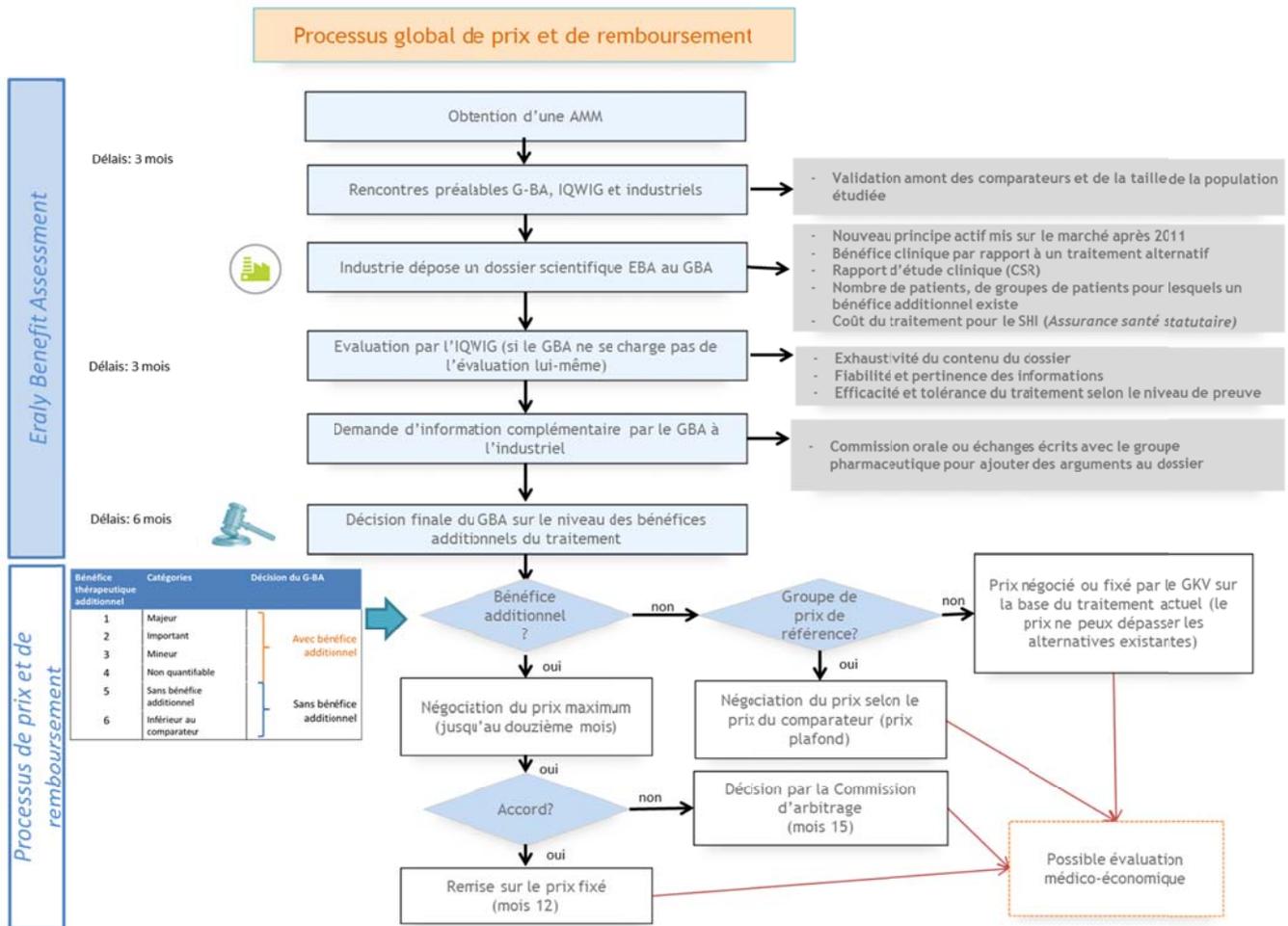
Il s'agit d'un apport méthodologique et non d'une pré-évaluation de l'étude et des données.

#### > Procédure :

- Le fabricant dépose un dossier pour obtenir l'avis du GBA présentant les informations générales ainsi que les questions en cours. Une participation financière associée à la demande est attendue (de 2 000€ à 10 000€).
- Le GBA étudie la demande, sa complétude, l'étude de potentiels comparateurs ou critères d'évaluation, la revue de littérature, etc.
- Le comité échange sur la demande et se met d'accord notamment sur le comparateur
- La réunion est ensuite organisée, à l'issue d'une période d'environ 8 semaines. La rencontre est animée par le GBA, sans présentation du fabricant
- Un protocole écrit et un retour formel est envoyé sous 14 jours incluant notamment les critères de décision, l'étude globale des différents comparateurs pouvant être utilisés et les preuves scientifiques associées.

Ces rencontres sont très importantes au regard des attentes fortes du GBA lors de l'étude des dossiers du *Early benefit Assessment (EBA)*.

## 5.2.2. Processus d'Early Benefit Assessment



**1ère étape :** Depuis 2011, une fois un médicament autorisé à être mis sur le marché, le fabricant doit déposer un dossier scientifique au GBA pour procéder à l'Early Benefit Assessment (EBA) contenant :

- Bénéfices cliniques par rapport à un traitement alternatif disponible
- Un rapport d'étude clinique (CSR)
- Nombre de patients, de groupes de patients pour lesquels un bénéfice additionnel existe
- Coût du traitement pour le SHI (*Statutory health insurance*)

**2ème étape :** L'IQWiG évalue le dossier complet et conseille le GBA. Les critères d'évaluations sont :

- Exhaustivité du contenu du dossier
- Fiabilité et pertinence des informations fournies
- Efficacité et tolérance du traitement selon le niveau des indicateurs :
  - ✓ « preuve » (proof) : niveau le plus élevé
  - ✓ « indication » : niveau modéré
  - ✓ « piste » : niveau le plus faible
- Cette étape doit se faire dans les 3 mois du dépôt du dossier

**3ème étape :** Après évaluation par l'IQWiG, le GBA demande des informations complémentaires au fabricant.

**4ème étape :** Une fois les informations additionnelles reçues, le GBA prend une décision finale sur le niveau des bénéfices additionnels du traitement.

- Le GBA a 6 mois, depuis le dépôt du dossier, pour rendre une décision formelle :
  - ✓ Existence d'une valeur clinique ajoutée (majeure, considérable, mineure)
  - ✓ Absence de valeur ajoutée par rapport à un traitement disponible existant (non quantifiable, pas de bénéfice additionnel, moins de bénéfice)
- La décision prend la forme d'un classement entre le niveau 1 (bénéfices importants) et le niveau 6 (bénéfices inférieurs), par rapport à un comparateur
  - ✓ Un même produit peut recevoir différents classements en fonction de la sous population de patients de l'indication d'un produit autorisé.

Bénéfice thérapeutique additionnel	Catégories	Décision du G-BA
1	Majeur	Avec bénéfice additionnel
2	Important	
3	Mineur	
4	Non quantifiable	
5	Sans bénéfice additionnel	Sans bénéfice additionnel
6	Inférieur au comparateur	

**5ème étape :** Après décision du GBA le prix du médicament est fixé de 2 façons :

- **Dans le cas d'une valeur ajoutée démontrée :** le GKV et le fabricant négocient le taux de remboursement du traitement
  - ✓ Pendant les négociations, au cours de la première année d'autorisation du traitement, le fabricant peut fixer le prix librement. *Depuis Avril 2016, réduction du temps de prix libre à 3 mois.*
  - ✓ Négociation d'un montant maximum de remboursement : sur la base des prix UE, de la valeur ajoutée et de la population cible
  - ✓ Si absence d'accord après 1an : recours à un Comité d'arbitrage pour fixer un prix imposé (sous 3 mois, effet rétroactif au 13<sup>ème</sup> mois).
- **Dans le cas d'absence de valeur ajoutée :** le médicament entre dans une procédure de « prix de référence » (*festbetrag*).
  - ✓ L'assurance maladie fixe le taux de remboursement du traitement en fonction du prix de référence d'un groupe de traitements similaires (Groupe de Prix de référence, GPR).
  - ✓ Si le prix de vente est supérieur à ce prix de référence, le patient doit déboursier la différence.
- Le délai de ce processus de *pricing* et remboursement est de 12 mois :
  - ✓ 3 mois d'évaluation par l'IQWIG, 3 mois d'évaluation du GBA puis 3 mois de négociation, des mois supplémentaires sont prévus dans les cas d'intervention du Comité d'arbitrage
- Possibilité de réévaluation après une durée d'un an en cas de nouvelles données significatives.

→ Chaque acteur peut faire appel de la décision, pour modifier le prix du médicament, en demandant au GBA une évaluation pharmaco-économique.

→ Le prix des médicaments peut être modifié au niveau régional au sein des hôpitaux.

Des 124 évaluations complétées depuis janvier 2011, 51% ont reçu une évaluation positive (niveau 4 ou plus), soit pour l'ensemble du traitement, soit pour une sous population donnée.

Le Comité d'arbitrage peut imposer un rabais très élevé. Il décide librement en prenant en compte toutes les informations du dossier, sans se limiter au prix des pays européens de référence.

Selon la BPI, l'introduction de la procédure d'*Early Benefit Assessment* introduit des obstacles d'accès au marché.

- Les critères d'évaluation ne sont pas flexibles
- La GBA évalue et participe aux négociations ce qui conduit à des conflits d'intérêts.
  - ✓ Le GBA noterait les médicaments plus faiblement que l'IQWIG (consultation de représentants de patients) afin de contrôler les prix
  - ✓ Ce qui conduirait à des temps plus longs de négociation des prix
    - Dans le diabète, il y a eu des cas de retrait de 4 médicaments du marché pour cause de désaccord sur les prix.

### 5.2.3. Zoom sur le système des Groupes de Prix de Référence (GPR) :

- Les GPRs sont constitués par le GBA
- Un médicament est classé dans un groupe de médicaments similaires en fonction de la voie d'administration et de la formulation galénique
- Ces groupes sont classés en 3 niveaux :
  - ✓ Niveau 1 – Principes actifs identiques (peut inclure des biosimilaires, si même séquence amino-acide) et dont la voie d'administration est comparable
  - ✓ Niveau 2 – Principes actifs aux effets pharmacologiques et thérapeutiques comparables (princeps seulement avec au minimum 3 produits, princeps + génériques « jumbo groups »)
  - ✓ Niveau 3 – Effet thérapeutique comparable

Lorsqu'un médicament est classé dans un des GPRs il peut être remboursé.

### 5.2.4. Reste à charge pour les patients

Chaque personne assurée par la sécurité sociale est tenue de payer un montant fixe par prescription de 5 à 10€, Ce montant doit cependant rester inférieur au montant du médicament.

## 5.3. Le mécanisme de remboursement

### 5.3.1. Mécanisme général

La loi AMNOG de 2011 permettait initialement un prix librement fixé par les industriels pendant la première année pour les médicaments innovants et un remboursement automatique en attente de la prise de décision du GBA sur son niveau d'innovation (valeur ajoutée/absence de valeur ajoutée). *Depuis avril 2016, le temps de prix libre a été réduit à 3 mois.*

Les médicaments avec un nouveau principe actif ayant une AMM à partir de janvier 2011 doivent prouver un bénéfice additionnel par rapport à un comparateur.

- Ce comparateur est suggéré par la GBA
- La négociation du prix dépend des données relatives à de la valeur ajoutée

L'assurance maladie allemande (GKV) est financée par une taxe sur les salaires basée sur des taux de contribution uniformes, définis au niveau fédéral. Les contributions sont centralisées puis redistribuées entre chaque caisse de remboursement en fonction de la population de son territoire (âge, sexe, morbidité).

Environ 85% de la population allemande est couverte par le système public d'assurance santé. Les personnes assurées peuvent choisir des options de taux de couverture (*exemple : certaines formes de soins, médicaments non remboursables, etc.*).

Les assurances privées remboursent sur un principe de « coût-remboursement » où l'assuré paie la facture et est par la suite remboursé par l'assurance.

### 5.3.2. Remboursement restreint

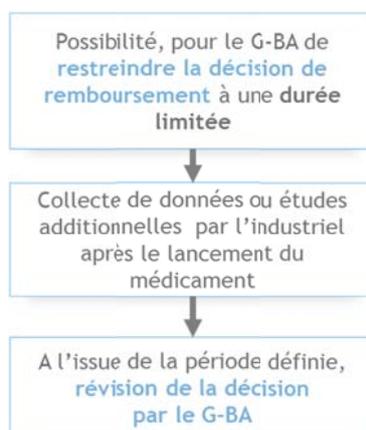
Lors des décisions de prise en charge par le G-BA, ce dernier peut décider d'accorder une prise en charge temporaire des traitements, avant réévaluation à l'issue de la période initialement déterminée

#### > Quels motifs pour une prise en charge restreinte ?

- Données cliniques insuffisantes ou incomplètes
- Doutes sur la population de l'essai clinique
- Doutes sur les données transmises ou sur les effets secondaires

#### > Quelle durée pour la restriction ?

- Absence de régulation définie pour déterminer la durée de restriction
- Cependant, une durée allant de 1 à 5 ans et, en moyenne, une durée estimée à 3 ans
- Plus le nombre de données à préciser est important, plus la durée de la période de restriction est longue

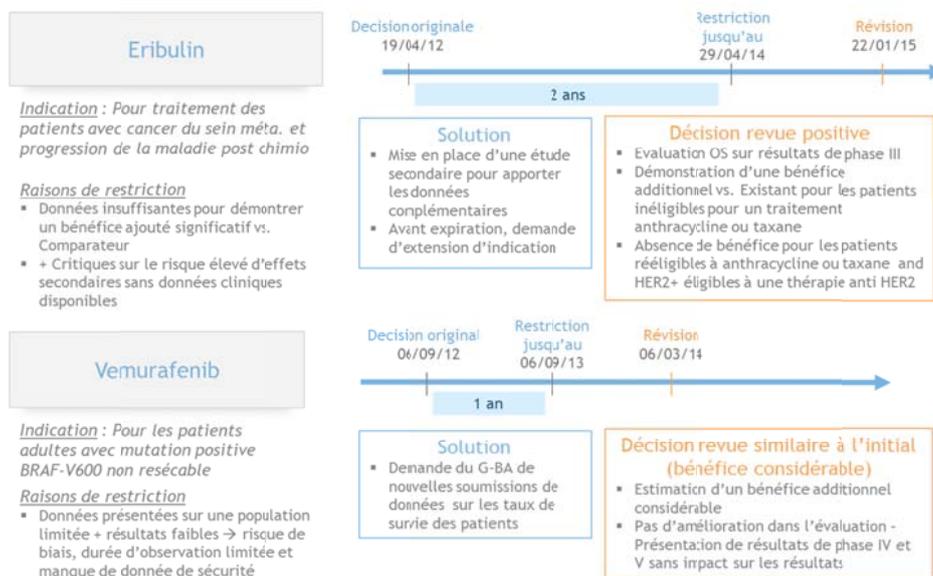


#### > Des restrictions principalement pour les médicaments présentant un faible niveau de bénéfice additionnel

- 88% présentent un niveau faible, non quantifiable, ou absence de bénéfice additionnel

- 12% concernent des médicaments avec un bénéfice thérapeutique considérable ou important
- > **Depuis 2011, 27 décisions restreintes ont été retenues**
- → Environ 1/5 des médicaments soumis à une réévaluation
- Liste identifiée en 2015 :
  - ✓ Fingolimod (Gilenya) : Sclérose en plaques
  - ✓ Sativa : opiacé
  - ✓ Belatecept (NULOJIX) : immunosuppresseur pour les transplantés rénaux
  - ✓ Vemurafenib (Zelboraf) : cancer (mélanome) - le niveau initial de bénéfice clinique était déjà élevé. Besoin pour l'industriel de démontrer la robustesse des données
  - ✓ Crizotinib (Xalkori) : poumon non petites cellules
  - ✓ Ponatinib (ICLUSIG) : leucémie myéloïde chronique
  - ✓ Afatinib (Giotrif) : cancer poumon
  - ✓ Lomitapid : hypercholestérolémie familiale
  - ✓ Eribulin (Halaven) : cancer du sein

#### Illustrations :



### 5.3.3. Prise en charge des médicaments à l'hôpital

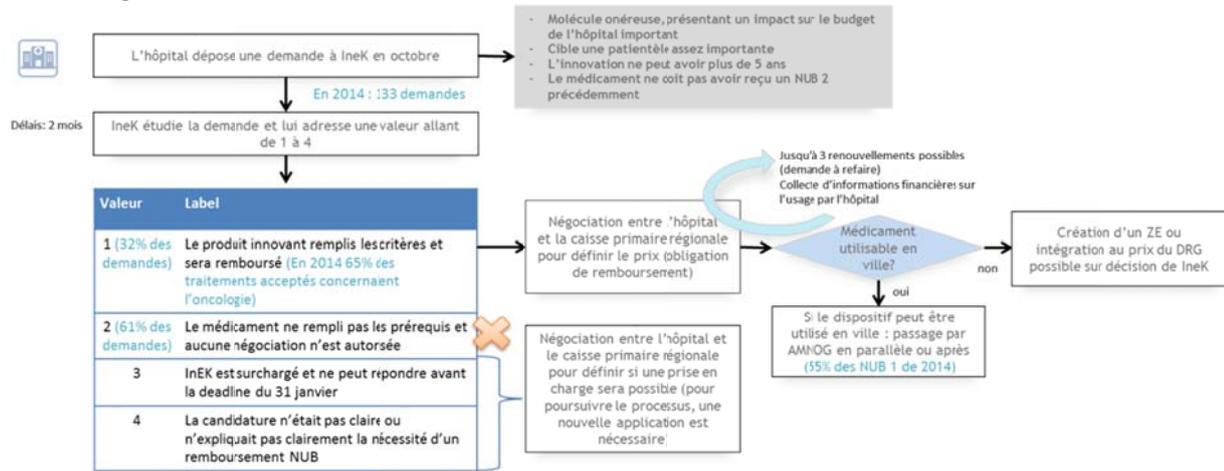
Dès l'autorisation de mise sur le marché obtenue, les hôpitaux peuvent acheter et utiliser les médicaments.

Les fonds de sécurité sociale remboursent les hôpitaux prenant en charge les patients sur la base de montant forfaitaire pour l'ensemble du traitement dépendant de la maladie – le forfait de prise en charge des médicaments est souvent appelé prix de référence (ou équivalent des GHS).

Le prix des médicaments est donc généralement inclus dans le forfait.

Cependant, pour les médicaments particulièrement onéreux, des mécanismes de financement additionnels peuvent être mobilisés.

### ◆ Zoom protocole de remboursement NUB (Neue Untersuchungs – und behandlungsmethoden)



En milieu hospitalier, lorsque le produit d'un fabricant n'est pas encore remboursé dans un GPR, les hôpitaux, responsables de la gestion de leur budget peuvent refuser de l'utiliser en raison de son coût élevé.

- Un GPR met 3 ans à être mis à jour. L'institution responsable de l'évaluation des prix des GPR, l'InEK (Institut de régulation du système de rémunération hospitalier) utilise un panel de 250 hôpitaux pour suivre l'évolution des coûts. Cependant, cette étude des coûts est réalisée avec un écart de 3 ans, ce qui génère une prise en charge de l'innovation à court terme limitée.
- Le NUB est un mécanisme de remboursement intermédiaire à court terme pour les médicaments et dispositifs médicaux qualifiés innovants.
  - ✓ Il permet de rembourser un hôpital des coûts engagés pour le médicament en attendant que l'impact du médicament soit inscrit dans un GPR ou au sein d'un budget supplémentaire (ZE) si ce médicament est administré pour différents GPR
  - ✓ Le NUB est payé en complément du budget hospitalier et représente donc une source de financement additionnel pour les hôpitaux

L'Article 6.2 de la Loi de Rémunération des Hôpitaux permet aux hôpitaux de faire une demande de remboursement pour des médicaments/diagnostiques innovants.

#### > Les critères d'éligibilité au dispositif NUB :

- Médicament récemment autorisé sur le marché allemand (<5ans)
- Médicament nouveau, innovant affectant plusieurs GPR
- Médicament nouveau, innovant pouvant être clairement défini
- Aggravation des finances de l'hôpital en cas de rejet de la demande
- Evaluation de l'impact comptable pour l'hôpital (nombre de patients et impacts sur les budgets de l'hôpital)

> **Processus de candidature :**

- Chaque hôpital doit remplir un formulaire de candidature (site internet de l'InEK), constitué de :
  - ✓ Une description du nouveau traitement en spécifiant son caractère innovant
  - ✓ Date de la 1<sup>ère</sup> utilisation du nouveau traitement
  - ✓ Une description des patients traités
  - ✓ Nombre de patients traités
  - ✓ Nombre de patients prévus
  - ✓ Analyse des coûts comparant l'ancien et le nouveau produit
  - ✓ Une raison pour la non inclusion actuelle du produit dans un groupe de référence
- La demande doit être envoyée avant le 31 octobre
- Une réponse est envoyée avant le 31 janvier, avec une valeur entre 1 et 4

Valeur 1	Valeur 2	Valeur 3	Valeur 4
- Le produit innovant remplit les critères	- Le médicament innovant ne remplit pas les prérequis	- l'InEK est surchargé et ne peut répondre avant la deadline du 31 janvier	- La candidature n'était pas claire ou n'expliquait pas clairement la nécessité d'un remboursement NUB
- InEK n'a pas de base de données nationale de remboursement → Chaque hôpital doit donc négocier localement avec son AOL le montant de remboursement  - InEK vérifie si le médicament peut être adapté dans un DRG	- L'hôpital ne peut négocier le remboursement avec aucun Fonds de financement  → Rejet de la demande de recours au NUB	→ L'hôpital doit négocier localement avec le GKV le taux de remboursement	→ L'hôpital doit négocier localement avec le GKV le taux de remboursement

Une fois autorisé, un code de suivi (code OPS) est attribué au médicament ce qui permet d'évaluer son impact réel sur l'établissement. L'évaluation est réalisée par l'INEK.

> **Les Bénéfices :**

- Une demande de NUB se fait dans un temps court
- Il n'y a pas d'impact sur le processus d'évaluation pour un remboursement standard
- Le NUB est donc indépendant d'une demande AMNOG, un hôpital peut demander un NUB même si la procédure AMNOG n'a pas été suivie

> **Les limites :**

- Le NUB est limité à 1 an, renouvelable sur demande et sous réserve d'accord jusqu'à 3 fois
- La demande est acceptée pour un hôpital uniquement

> **Impact à moyen terme :**

- Un NUB recevant une valeur 1 peut faire l'objet d'une nouvelle demande une fois l'année passée, jusqu'à 3 fois
- InEK ou une association médicale peut faire une demande pour que le NUB soit transformé en ZE, un équivalent de la liste en sus (paiement supplémentaire au GPR), rendant ainsi le paiement pérenne pour le système de soins

Activités en 2014 (Friedmann B., 2014) :

Demandes	Dont Statut 1	Dont statut 2	Dont Statut 4
618 (dont 133 pour ces médicaments)	114 (18%) (dont 43 pour des médicaments)	465 (75%) (dont 82 pour des médicaments)	36 (6%)

#### ◆ Transformation en ZE ou GPR

Sur la base de l'analyse du code de suivi OPS du NUB, l'InEK peut choisir de transformer le NUB en ZE, équivalent de la liste en sus en France.

Cela peut se faire dès la première année du NUB ou même sans passer par le NUB (sur demande des associations médicales).

Le ZE (Zusatzentgelte) est un système de financement additionnel au financement traditionnel des hôpitaux à plus long terme que le NUB mais les prix sont régulièrement largement renégociés à la baisse (chaque année certains traitements ont des baisses imposées). Ils viennent s'ajouter au paiement proposé par le GPR.

L'objectif est d'intégrer à terme le prix du traitement dans le GPR.

Si le prix du NUB est peu différent de celui du GPR, il est alors possible de l'intégrer directement dans celui-ci.

#### 5.3.4. Régulation des médicaments orphelins

Dans le cas des médicaments orphelins, la qualification du médicament est considérée comme une preuve du bénéfice clinique additionnel.

- L'évaluation par IQWIG se limite donc à la vérification du nombre de patients ciblés et du coût du traitement
- Dans le cas où les coûts seraient supérieurs à 50 millions d'euros/an pour le système de santé, le produit pharmaceutique doit emprunter le même processus habituel de *pricing*.

Exemple : En 2013, les coûts de ruxolitinib étaient supérieurs au seuil. La GBA a donc demandé à l'industriel de soumettre un dossier scientifique contenant les preuves de la valeur ajoutée du traitement par rapport à un comparateur approprié. Le dossier a ensuite été envoyé à l'IQWIG qui détermina le bénéfice clinique puisqu'il diminue significativement les symptômes et offre des bénéfices de survie.

## 6. MECANISMES DE RISK SHARING

Les caisses d'assurances du GKV ont la possibilité de négocier des accords de *risk sharing* avec les industriels.

> A l'origine des accords de rabais sur les médicaments étaient favorisés

> Désormais, 3 nouveaux modèles ont été développés :

- Accords de risk sharing :
  - ✓ Exemple du premier accord : Novartis en 2007 : remboursement du coût des médicaments de l'ostéoporose Aclasta®, si échec du traitement dans les 12 mois
  - ✓ Roche rembourse totalement ou partiellement le prix d'Avastin® pour le cancer du sein ou cancer du rein si la dose totale dépasse celle fixée pour une période donnée
  - ✓ Accord par capitation, le fabricant fournit le traitement à partir d'un certain nombre de patients traités durant une période définie.
- Accords sur la valeur ajoutée :
  - ✓ Exemple : Accord entre AOK national, l'AOK (agence locale) de Bayern et Pfizer et Eisi basé sur l'indication

## 7. SUIVI POST AMM

### 7.1. Budget des praticiens

Chaque médecin de ville dispose d'un budget personnel pour la prescription de médicaments calculé à partir d'une valeur moyenne par patient x le nombre de patients.

- Si le médecin a prescrit pour une somme > 15%, une enquête publique est lancée
- Si la somme excède 25%, alors le médecin est tenu de rembourser une partie des dommages auprès des payeurs

### 7.2. Quotas de prescriptions

Les principaux groupes pharmaceutiques font l'objet de quotas dans les prescriptions, décidés entre les fonds de sécurité sociale et les médecins au niveau régional.

Le respect de ces quotas donne au médecin un certain nombre de bénéfices (comme par exemple le montant d'une indemnité forfaitaire). A contrario, le non-respect l'expose à des sanctions et peut également conduire le médecin à devoir suivre des cours théoriques de prescriptions et d'approche économique, voire de payer des dommages au fonds concerné.

Pour outrepasser ce système de quotas, certaines entreprises ont réussi à négocier des rabais sur les prix pratiqués au sein d'un assureur.

## 8. SYNTHÈSE DES TRAVAUX DE LA DÉFINITION DE L'INNOVATION

Pas de définition officielle de l'innovation des agences de régulation Allemande.

Néanmoins, identification de critères de définition lors des entretiens :

Organisme	Critères
Ancien membre du Comité d'évaluation GBA	- Bénéfice thérapeutique additionnel élevé
BPI	- Bénéfice clinique
Institut Paul Ehrlich	- Qualité de vie - Ratio bénéfice-risque - Bénéfice thérapeutique additionnel - Nouveaux traitements

## 9. LE CANCER EN ALLEMAGNE : CHIFFRES CLES

- Incidence des cancers en Allemagne en 2010 (Zentrum für Krebsregisterdaten) : environ 477 300 nouveaux cas
  - ✓ 252 400 chez des hommes
  - ✓ 224 900 chez des femmes
- Principales localisations
  - ✓ Plus de la moitié des nouveaux cas concernent le sein (71 000), la prostate (65 800), l'intestin (62 500) et le poumon (52100)
- Age médian au diagnostic :
  - ✓ 69 ans chez les hommes et les femmes
- Environ 51% des hommes et 43% des femmes ont un risque de développer un cancer durant leur vie

# 10. ACTEURS DU MARCHÉ – VUE D'ENSEMBLE

## 10.1. Acteurs identifiés pour la constitution du panel

Régulateurs, payeurs

Nom de l'organisme	Rôle	Payeur public	Payeur privé	Responsable / experts AMM	Responsable / experts Remboursement	Sécurité du médicament
Private Krankenversicherung - PKV	<b>Organismes privés d'assurance maladie.</b> Deux rôles principaux : - Le rôle d'un OCAM classique français, OU - Le rôle d'un organisme regroupant à la fois l'obligatoire et le complémentaire de sorte à avoir une assurance 100% privée (11% des allemands)		X			
BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)	<b>Autorité fédérale indépendante, subordonnée au Ministère de la Santé</b> - Donne l'autorisation de mise sur le marché des médicaments - Actions de pharmacovigilance - Soutien à la recherche --> Equivalant de l'ANSM			X		X
G-Ba (Gemeinsamer Bundesausschuss)	<b>Comité fédéral conjoint, associant les fédérations de médecins, des caisses d'assurance maladie et des hôpitaux</b> - Equivalant de la HAS - Decide de l'éligibilité des médicaments au remboursement et à l'évaluation cout/efficacité - Fixe les plafonds de prise en charge - Egalement en charge de produire des recommandations de bonnes pratiques cliniques. Ces recommandations ont un pouvoir légal et les médecins peuvent être poursuivis pour mauvaises pratiques.			X	X	
IQWiG	<b>Institut pour la qualité et l'efficience du système de santé</b> - Institut mandaté par le G-BA pour : - Collecter les données médicales et médico-économiques, - Vérifier le cost-effectiveness - Evaluer la qualité de prise en charge					
Institut für das Entgeltssystem im Krankenhaus (INEK)	<b>Institut allemand pour le Système de Tarification Hospitalier Prospectif</b> - Mobilise la Fédération Allemande des Hopitaux (DKG) et les fonds d'assurance privés dans le but de s'entendre sur le financement des actes et médicaments					
Paul-Ehrlich-Institut	Régulateur des médicaments et produits de santé			X		X

## Société 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
DkFz (Deutsches Krebsforschungszentrum)	Centre de recherche Allemand contre le cancer (plus grand du pays)	x		
DKG (Deutsche Krebsgesellschaft e. V.)	Société allemande contre le cancer elle regroupe : --> 16 sociétés allemande de support aux patients atteint de cancer --> des chercheurs --> des entreprises et autres organisations désireuses de s'investir dans la lutte contre le cancer (financement)	x		
DGHO (Association allemande d'Hématologie et d'Oncologie)	Association allemande d'Hématologie et d'Oncologie			x

## Représentants de patients

Nom de l'organisme	Rôle	Fondations	Associations de patients
Deutsche Krebshilfe	Ligue allemande contre le cancer <u>Objectifs :</u> --> Informer la population sur la maladie et les avantages de la prévention --> Accompagnement à la prise en charge des patients et la recherche --> Aide aux patients et aux proches		x

## Représentants des industriels de santé

Nom de l'organisme	Rôle
BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie)	Représentant des entreprises du secteur pharmaceutique Allemand : 240 membres. - Tout type de produits concerné : du médicament classique au bio, homéopathie...

## 10.2. Récapitulatif du panel sélectionné et interviewé

- A la suite des sollicitations, 3 entretiens ont été réalisés avec des experts du système allemand :
  - ✓ Entretien le 25 avril avec un ancien membre du G-BA en charge de définir les conditions de prise en charge des médicaments
  - ✓ Entretien le 13 juin avec l'Institut Paul Ehrlich
  - ✓ Entretien le 29 avril avec la BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie), organisme représentant de l'industrie pharmaceutique en Allemagne

## 11. LEXIQUE DES ACRONYMES ET INSTITUTIONS

Acronyme	Nom complet	Définition / comparaison avec la France (lorsque pertinent)
AOK		Une des principales caisses d'assurance maladie obligatoires Allemande
BfArM	Federal Institute for Drugs and Medical devices	Evaluation et autorise la mise sur le marché de produit pharmaceutique
EBA	<i>Early Benefit Assessment</i>	Evaluation du bénéfice thérapeutique additionnelle
GBA	Comité fédéral conjoint <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>	Production des recommandations sur la prose en charge par l'assurance maladie Production des recommandations pour la pratique clinique (Equivalent de la HAS)
GKV	<i>Gesetzliche Krankenversicherung</i>	Système d'assurance statutaire
GPR	Groupe de Prix de Référence	Ce système permet de déterminer un prix et un remboursement à des médicaments
InEK		Institut de régulation du système de rémunération hospitalier
IQWIG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>	Organisation scientifique indépendant En charge de l'évaluation de la qualité et de l'efficacité des services et des produits de santé IQWIG conseille le GBA
KK	Kranken Kassen	Caisses d'assurance de santé
NUB	<i>Neue Untersuchung - und behandlungsmethoden</i>	Mécanisme de remboursement intermédiaire à court terme pour les médicaments et dispositifs médicaux qualifiés innovants
PEI	Paul-Ehrlich-Institut	Institut de recherche et agence de régulation notamment sur les vaccins et biomédicaments
ZE	<i>Zusatzentgelte</i>	Système de financement additionnel au financement traditionnel des hôpitaux à plus long terme que le NUB

## 12. BIBLIOGRAPHIE

BPI 2015. BPI zum DAK AMNOG-REPORT : innovationen warden gezielt ausgebremst,.

BPI 2015. PharmaDaten 2015: Überregulierung macht der Pharmaindustrie weiter zu schaffen

AMNOG: Seven learning for strategic market access decisions in Germany – an IMS consulting group white paper on the impact of the MNOG reforms based on the evidence of early benefit assessments

Dehnen J., Goldhagen K., Schmöller M., Wörmann U., (2013), 2,5 of AMNOG in Germany – An analysis of Benefit Assessment and Net Price Negotiation Trends ,ISPOR.,IMS Consulting Group, Munich

Ecker & Ecker, (2015). Reimbursement of innovative pharmaceuticals and medical devices in Germany, Hamburg

Espin J., Rovira J., Garcia L., (2011). Experiences and impact of European risk-sharing schemes focusing on oncology medicines. Escuela Andaluza de Salud Publica consejeria de Salud.

Federal Institut for Drugs and Medical Devices (2015). Scientific and Regulatory Advice by the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) – Guidance for applicants (Revision 7).

Friedmann B., Keck E., Schalk E., Schmitz D., (2014). NUB status – A 2014 situation analysis for drugs: oncology asleading therapeutic area, ISPOR 17<sup>th</sup> Annual European Congress

Lovells H., (2008). Risk-sharing and other new business models for pharmaceutical companies in Germany. Lexology

Sieler S., Rudolph T., Brinkmann-Sass C., Sear R., AMNOG Revisited – How Has German health reform impacted pharma pricing and market access, and what can the industry learn from the experience? Country focus Germany

Stoor L., Falk K., Brown A., (2015). An analysis of German AMNOG review assessments and learnings for manufacturers, Abacus international.

Schlette S., Rainer H., 2013. Early benefit assessment for pharmaceuticals in Germany: lessons for polycmaker, The commonwealth fund

Site internet du BfArM : [http://www.bfarm.de/EN/Home/home\\_node.html](http://www.bfarm.de/EN/Home/home_node.html)

Site internet du GKV : [https://www.gkv-spitzenverband.de/english/statutory\\_health\\_insurance/statutory\\_health\\_insurance.isp](https://www.gkv-spitzenverband.de/english/statutory_health_insurance/statutory_health_insurance.isp)

Site internet du GBA : <http://www.english.g-ba.de/structure/>

Site internet du Zentrum für Krebsregisterdaten : [http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer\\_in\\_Germany/cancer\\_in\\_germany\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/EN/Content/Publications/Cancer_in_Germany/cancer_in_germany_node.html)