

ANNEXE 8 : MONOGRAPHIE ITALIE

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 EN ITALIE	4
3.	MECANISMES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION (PRE-AUTORISATION)	4
3.1.	ITALIAN HORIZON SCANNING PROJECT (IHSP)	4
4.	MISE SUR LE MARCHÉ	6
4.1.	PROCESSUS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ STANDARD	6
4.2.	MECANISME ANTICIPE D'ACCES AU MARCHÉ	7
4.2.1.	Classe C(nn) des médicaments autorisés	7
4.2.2.	Fondo AIFA 5%.....	8
4.2.3.	Accès anticipé aux médicaments.....	8
4.2.4.	Délais d'accès aux médicaments innovants au niveau régional.....	9
5.	MECANISMES DE PRICING ET DE REMBOURSEMENTS.....	9
5.1.	PRIX ET REMBOURSEMENTS	9
5.2.	EVALUATION DES MEDICAMENTS INNOVANTS	12
5.2.1.	Prise en charge des médicaments – marché hospitalier.....	14
5.2.2.	Prise en charge des médicaments hors indications	14
5.3.	MECANISMES ET PROGRAMMES ALTERNATIFS DE FINANCEMENT	14
5.3.1.	Mécanisme d'accélération de mise sur le marché après AMM	14
5.3.2.	Financement des médicaments onéreux	14
5.4.	MECANISMES DE CONTROLE DES PRIX ET DES DEPENSES	15
5.4.1.	Les accords financiers.....	15
5.4.2.	Les accords de performance.....	17
6.	SUIVI POST AMM.....	21
6.1.	NOTE AIFA	21
7.	SYNTHESE DES TRAVAUX DE LA DEFINITION DE L'INNOVATION	22
8.	ACTEURS DU MARCHÉ – VUE D'ENSEMBLE.....	23
8.1.	ACTEURS IDENTIFIES POUR LA CONSTITUTION DU PANEL.....	23
8.1.1.	Acteurs identifiés et contactés	23
8.1.2.	Récapitulatif du panel constitué et interviewé	24
9.	LEXIQUE DES ACRONYMES ET INSTITUTIONS.....	25
10.	BIBLIOGRAPHIE.....	26
11.	ANNEXES	27
11.1.	ORGANISATION D'AIFA	27
11.2.	SYNTHESE DES ACCORDS DE RISK-SHARING EN COURS	28

1. PRESENTATION GLOBALE DU SYSTEME

L'Italie bénéficie d'un système de santé national (*Servizio Sanitario Nazionale, SSN*) qui assure une couverture universelle à l'ensemble des résidents présents légalement sur le territoire.

Le système est financé par des fonds publics (impôt sur les sociétés et TVA) et privés. Le financement est ensuite distribué aux différentes régions. Ces dernières ont également la possibilité de générer des revenus additionnels propres pour financer les services non couverts par la SSN.

15% de la population italienne est à ce jour couverte par un organisme privé. En complément de la couverture universelle, les patients peuvent être amenés à recourir à une assurance privée afin de couvrir les restes à charge pour le patient, évalués à environ 17,8% des dépenses de santé en 2010. Le recours à une assurance privée permet également des délais d'attente plus courts, une couverture de services additionnelle, et un choix élargi de spécialistes.

La responsabilité des soins en Italie est partagée entre le niveau national et les 19 régions et 2 provinces autonomes. La majorité des politiques de santé sont développées et implémentées au niveau régional.

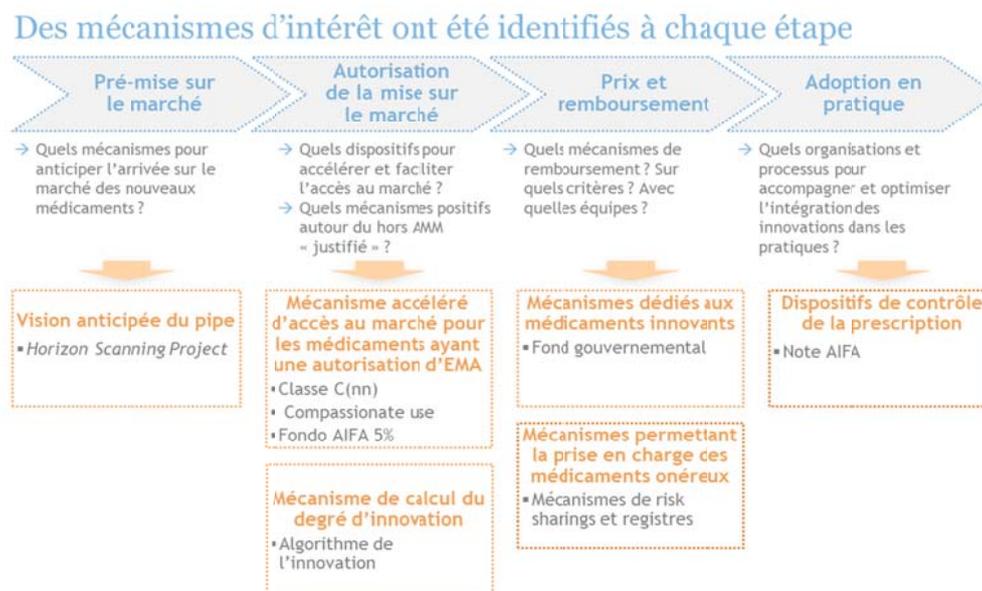
- Le niveau national détermine la politique de santé
 - ✓ Formule le plan national de santé à 3 ans
- Au niveau régional, déclinaison du PSN et ajustement aux besoins régionaux
- Les 21 agences de santé locales, ASL (*Azienda Sanitaria Locale*), financées par le SSN grâce à un budget per capita (transféré des régions aux ASL), sont responsables de délivrer les services de santé.

L'accès au marché des médicaments se fait au niveau européen (EMA) et national (AIFA). La spécificité italienne est qu'il existe une agence unique d'évaluation des médicaments et de négociation du prix et du remboursement, AIFA.

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

	Fonctions de l'intervenant	Intervenant	Niveau d'intervention	Compléments d'information
Accès au marché et définition du prix et remboursement	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation et autorisation des médicaments - Négociation du prix et remboursement 	AIFA (Agence Italienne des Médicaments) EMA (European Medicines Agency)	National/ Européen	<ul style="list-style-type: none"> - Responsable de l'évaluation des médicaments en vue de leur remboursement - Régule la production, la distribution et la fixation du prix des médicaments - Constitué de 2 sous comités: <ul style="list-style-type: none"> - Comité Technico-scientifique (CTS): évalue la valeur thérapeutique et donne un avis sur le remboursement - Comité Prix et remboursement (CPR): négocie les prix
Organisation du système de santé	Surveille le Système de Santé National Italien	Ministère de la santé	National	<ul style="list-style-type: none"> - Décide ces principes fondamentaux et les objectifs du système de santé ainsi que le Plan Sanitaire National - Définit les prestations de base des services de santé à travers le pays (<i>Livelli Essenziali di Assistenza, LEA</i>) - Alloue les fonds nationaux aux régions (en essayant de réduire les écarts entre les régions)
	Implantation des décisions	Agences Sanitaires régionales	Régional (19 régions et 2 provinces)	<ul style="list-style-type: none"> - En charge de l'implantation du Plan Sanitaire National - Allocation et gestion des ressources financières avec le gouvernement et avec les ASL - Régulation de l'accès aux soins hospitaliers, ambulatoires et médico-sociaux - Obligation d'inclure un médicament autorisé dans le panier de soins <ul style="list-style-type: none"> - peuvent restreindre l'inclusion d'un nouveau produit dans le formulaire pharmaceutique (réviser tous les 6 mois). - les délais d'inclusion sont néanmoins très longs et varient selon les régions
	Gestion des hôpitaux publics	ASL (Autorités Sanitaires Locales) <i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>		<ul style="list-style-type: none"> - Dépendent de la gouvernance de leur région qui les finance selon un schéma variant d'une région à une autre - Assurent les prestations de Santé Publique, de médecine préventive, des soins primaires et secondaires

2. SYNTHÈSE DES MÉCANISMES ET PROCESSUS IDENTIFIÉS EN ITALIE

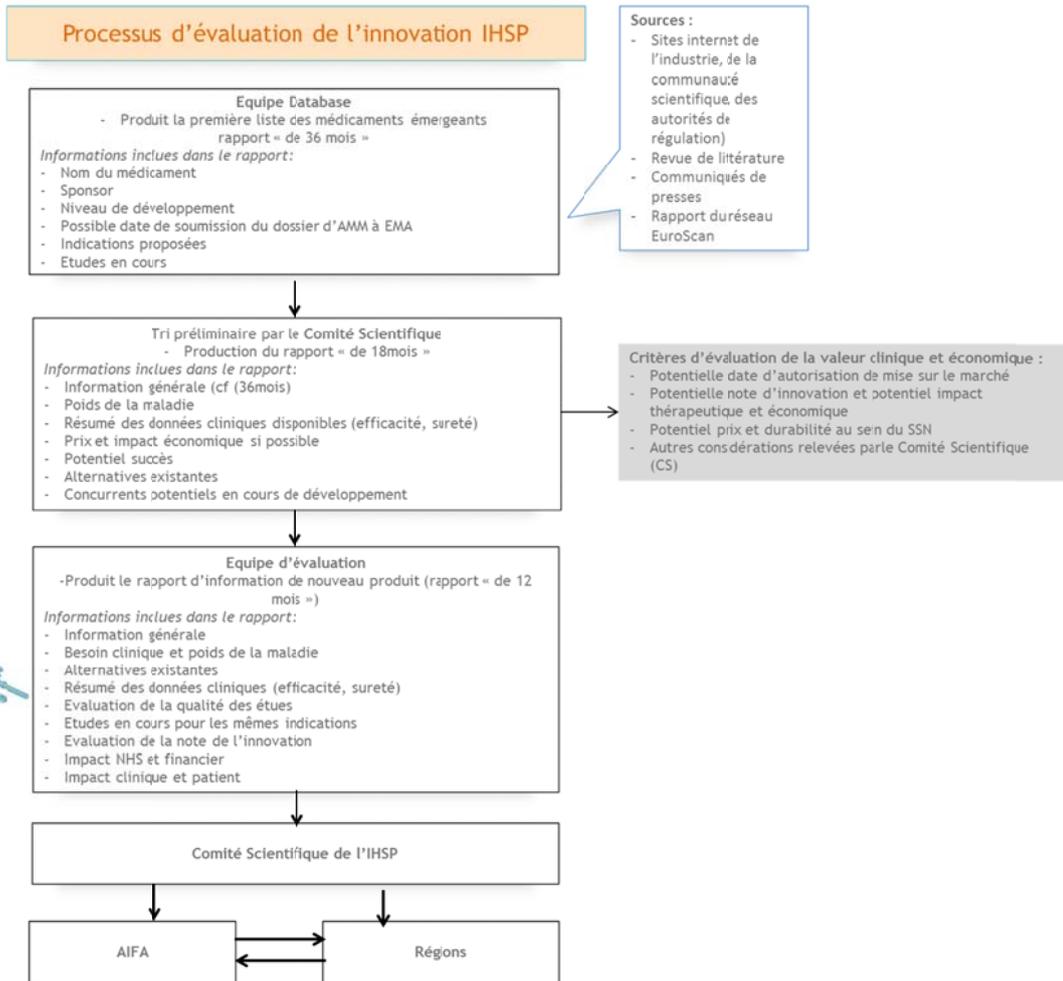


3. MÉCANISMES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION (PRE-AUTORISATION)

3.1. Italian Horizon Scanning Project (IHSP)

	Gestion	Financement	Composition	Livrables	Partenariat
Italie <i>Horizon Scanning project</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Région Veneto - Centre de santé local de Vérone - Agence Italienne du Médicament (AIFA) 	Majoritairement public Possibilité de privé si absence de conflits d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> - Comité Scientifique - Equipe Database - Equipe d'évaluation des médicaments 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapports pour les médicaments attendus dans les 36 mois, 18 mois, 12 mois - Rapports non publics 	<ul style="list-style-type: none"> - National Prescribing Centre de Liverpool (nvx médicaments et méthodo d'éval)

Objectifs :
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Collecter et évaluer les informations de médicaments/technologies émergent(e)s ▪ Lister les médicaments émergents pour lesquels une autorisation EMA est attendue dans les 12, 18 et 36 mois. ▪ Evaluer le potentiel impact économique et clinique de ces médicaments au sein du Service National de Santé italien. ▪ Divulguer de l'information à temps pour les parties prenantes du service de santé ▪ Identifier des besoins de recherche



L'équipe est structurée en trois équipes :

Equipe Database	<ul style="list-style-type: none"> • 10 membres : 6 pharmaciens (3 temps pleins et 3 temps partiels), 3 IT (à temps partiel) et un employé administratif (à temps partiel) IT ? = data manager ? • Missions <ul style="list-style-type: none"> • Collecte et mise à jour la base de données • Production de la liste à 36 mois des médicaments émergents
Comité scientifique	<ul style="list-style-type: none"> • 10 membres : 3 représentants de l'Agence Italienne du Médicament, 2 représentants de la Région Veneto, 2 représentants du département Pharmaceutique de Vérone et 7 experts de l'évaluation du médicament • Missions <ul style="list-style-type: none"> • Etablissement des procédures d'évaluation, priorise les médicaments • Identification des besoins thérapeutiques et besoins de recherche • Liens avec les autres institutions • Production biannuelle du rapport 18 mois → identifier la liste des médicaments priorités (infos générales, poids maladie, résumé données cliniques, prix et impact économique, alternatives existantes, concurrence, etc.)
Equipe évaluation	<ul style="list-style-type: none"> • 50 cliniciens (médecine et chirurgie), secrétariat scientifique avec 6 pharmaciens (3 tps plein et 3 partiel), un employé administratif (temps partiel) • Missions <ul style="list-style-type: none"> • Evaluation des médicaments priorités par le Comité Scientifique • Production du Rapport d'Information de Nouveau Produit pour les médicaments 12 mois de l'EMA (infos générales, besoin clinique, données cliniques, alternatives existantes, Impact NHS et financier, Impact clinique et patient, Note innovation → transmis AIFA et instances régionales

A la date de septembre 2015, 445 rapports rédigés. Ces rapports ne sont pas publics.

Les entretiens menés mettent en évidence les difficultés observées par le HSP à évaluer précisément l'impact économique sur le système attendu des médicaments. En effet, la quantification de l'impact économique est un exercice qui s'avère difficile et souvent erroné car ce dernier est variable selon :

- Les accords négociés entre l'industriel et les autorités
- L'organisation sanitaire proposée

Remarque : IHSP a un partenariat avec le *National Prescribing Centre de Liverpool* et souhaite développer de nouveaux liens. Ce partenariat a pour objectif :

- D'accéder à l'information pour les médicaments émergents (12-18 mois avant l'autorisation EMA) potentiellement adapté au système italien.
- De partager des méthodes d'identification et d'évaluation précoce des produits pharmaceutiques émergents.

4. MISE SUR LE MARCHÉ

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

L'Italie bénéficie du processus d'autorisation proposé au niveau européen.

L'Agence Italienne du médicament (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA) est responsable de l'enregistrement des médicaments autorisés par l'EMA.

AIFA est structurée en 5 départements technico-scientifiques et un département administratif :

- Le Département « Enregistrement » d'AIFA se charge d'enregistrer les produits pharmaceutiques à usage humain, selon des réglementations officielles au niveau national et européen (reconnaissance mutuelle, procédure décentralisée, procédure nationale).
- Un industriel a la possibilité de rencontrer en amont des membres de l'agence du médicament sous certaines conditions :
 - ✓ Notifier AIFA de son souhait d'avoir une rencontre de pré-soumission de dossier et fournir
 - Les sujets abordés
 - La documentation
 - La liste des participants à la réunion
 - ✓ Soumettre une demande au moins 2 mois en avance
 - ✓ Soumettre une première version des comptes rendus des réunions, puis une version finale dans les 2 semaines qui suivent la réunion.

[DETAILS DE L'ORGANISATION D'AIFA EN ANNEXES.](#)

4.2. Mécanisme anticipé d'accès au marché

Il est possible d'importer et d'utiliser un produit pharmaceutique non encore autorisé en Italie si ce dernier est commercialisé dans d'autres états de l'Union Européenne.

Les conditions sont les suivantes :

- Dans le cas où il n'y a pas d'alternative thérapeutique
- Si l'agence italienne du médicament a préalablement approuvé son usage

4.2.1. Classe C(nn) des médicaments autorisés

Une classe additionnelle de médicaments a été créée en 2013, la classe C(nn), pour permettre aux patients de bénéficier plus rapidement des nouveaux traitements autorisés par l'EMA mais n'ayant pas encore fait l'objet d'évaluation du remboursement et de négociations de prix par l'AIFA et ne pouvant donc pas encore être commercialisés en Italie.

- Classification temporaire des médicaments sur une sous-liste des médicaments non remboursés (classe C)
- Evolution de la classification lorsque l'évaluation sera terminée

> Procédure pour bénéficier des médicaments de Classe C:

- Le fabricant peut faire une demande d'autorisation indiquant le prix public proposé
- Le médicament peut alors être commercialisé, à la charge du patient.
 - ✓ Cependant, un accord de prise en charge spécifique peut être négocié entre la région et le fabricant
- Le fabricant peut demander un remboursement uniquement une fois l'autorisation de mise sur le marché reçue
- Le fabricant peut déposer simultanément la demande d'évaluation du prix et remboursement à la demande d'autorisation de mise sur le marché

> Cas spéciaux

- Médicament orphelin,
- Médicament présentant un service médical rendu exceptionnel (absence de définition des critères d'inclusion)
- Médicament réservé à usage hospitalier

> Zoom sur l'activité¹

- 137 nouveaux médicaments classés C(nn) entre janvier 2013 et avril 2015
- Finalisation du processus de négociations et d'évaluation avec l'AIFA pour 43 médicaments, dont 28% en Oncologie

¹ Negrini C, Camera A, Dobreva M, Ciampa B, Molchanova E, De Risi C, Pilli S (2014). Faster drug market access in Italy : is class C-NN the answer ?, *Value Health*, 18(7)

- En moyenne, délai de 393 jours entre l’avis d’autorisation de l’EMA et la publication des résultats de l’évaluation dans la Gazette, avec un délai allongé pour les médicaments anticancéreux (445 jours)

4.2.2. Fondo AIFA 5%

Depuis 2005, AIFA a mis en place un mécanisme de financement « *Fondo AIFA 5%* ». Les industries pharmaceutiques italiennes doivent donner 5% de leurs frais promotionnels à un fond indépendant de recherche.

Ce fond collecte chaque année 45 millions d’euros.

- La moitié est utilisée pour le remboursement de médicaments orphelins en attente de mise sur le marché
- Une autre moitié permet de soutenir la recherche indépendante, les programmes d’information des médicaments et la surveillance des médicaments

Ce programme de financement de la recherche clinique indépendante est ouvert aux chercheurs d’institutions publiques ou des institutions à but non lucratif.

Le fond AIFA permet la prise en charge :

- Des médicaments orphelins en cours de développement, traitant des pathologies mortelles
- Et les produits pharmaceutiques en attente d’autorisation

Pour avoir accès au médicament, la région concernée doit envoyer une demande à AIFA au nom de l’hôpital traitant le patient.

4.2.3. Accès anticipé aux médicaments

L’Italie bénéficie d’un accès anticipé aux médicaments en attente d’autorisation pour un usage en dehors d’un essai clinique.

> Les critères d’accès à ces traitements sont les suivants :

- Traitement d’une pathologie lourde et rare
- Pathologie mortelle pour le patient
- Besoin médical non satisfait

> La demande peut être faite sous certaines conditions :

- Si le développement du médicament est au stade des essais de phase III
- Si le traitement s’adresse à des patients en phase terminale
- Si le médecin référent du patient transmet la demande d’accès au médicament

En réponse à la demande, l’industriel peut fournir le médicament sur la base d’un protocole présentant :

- La besoin clinique de la demande
- Les données d’efficacité et de toxicité
- La comparaison de taux de patients inclus dans les essais cliniques et les patients faisant la demande

- Les modalités d'information du patient et le consentement éclairé
- La méthode de recueil de données

Ce protocole doit être approuvé en urgence par un médecin d'un comité d'éthique et le ministère de la santé doit en être informé.

Le médicament doit être fourni gratuitement par l'industriel.

Cependant, l'industriel peut faire la demande d'inclusion du médicament dans la liste de médicaments remboursés régulée par la Loi 648/96.

Le Comité Technico-scientifique d'AIFA a pris les décisions suivantes sur 103 candidatures entre janvier 2013 et mai 2015 (Prada, Bertozzi, Proietti, Urbinati, 2015):

- 37 demandes (35,9%) ont reçu une évaluation positive
- 54 demandes (52,4%) ont reçu une évaluation négative
- Et 12 demandes (11,7%) ont reçu une autorisation conditionnelle.

Les aires thérapeutiques majoritaires sont l'oncologie et l'hématologie (29 demandes)

Des données cliniques significatives facilitent l'inclusion du médicament dans cette liste.

4.2.4. Délais d'accès aux médicaments innovants au niveau régional

- Une fois une autorisation de mise sur le marché obtenue par un industriel, AIFA a 100 jours pour négocier le prix et le remboursement et pour l'inclure dans son formulaire national de médicament.
 - ✓ Une fois l'autorisation obtenue, les régions doivent automatiquement l'inclure dans leur formulaire.
- Néanmoins, il peut être observé des délais d'inclusion variables au niveau national et régional. Cependant, des écarts à la loi concernant les délais d'autorisation ont été mis en avant :
 - ✓ En moyenne, une attente additionnelle de 110 jours peut être observée pour les régions.
 - ✓ Certaines régions ont un délai de 60 jours, tandis que d'autres peuvent avoir un délai allant jusqu'à 300 jours.

5. MECANISMES DE PRICING ET DE REMBOURSEMENTS

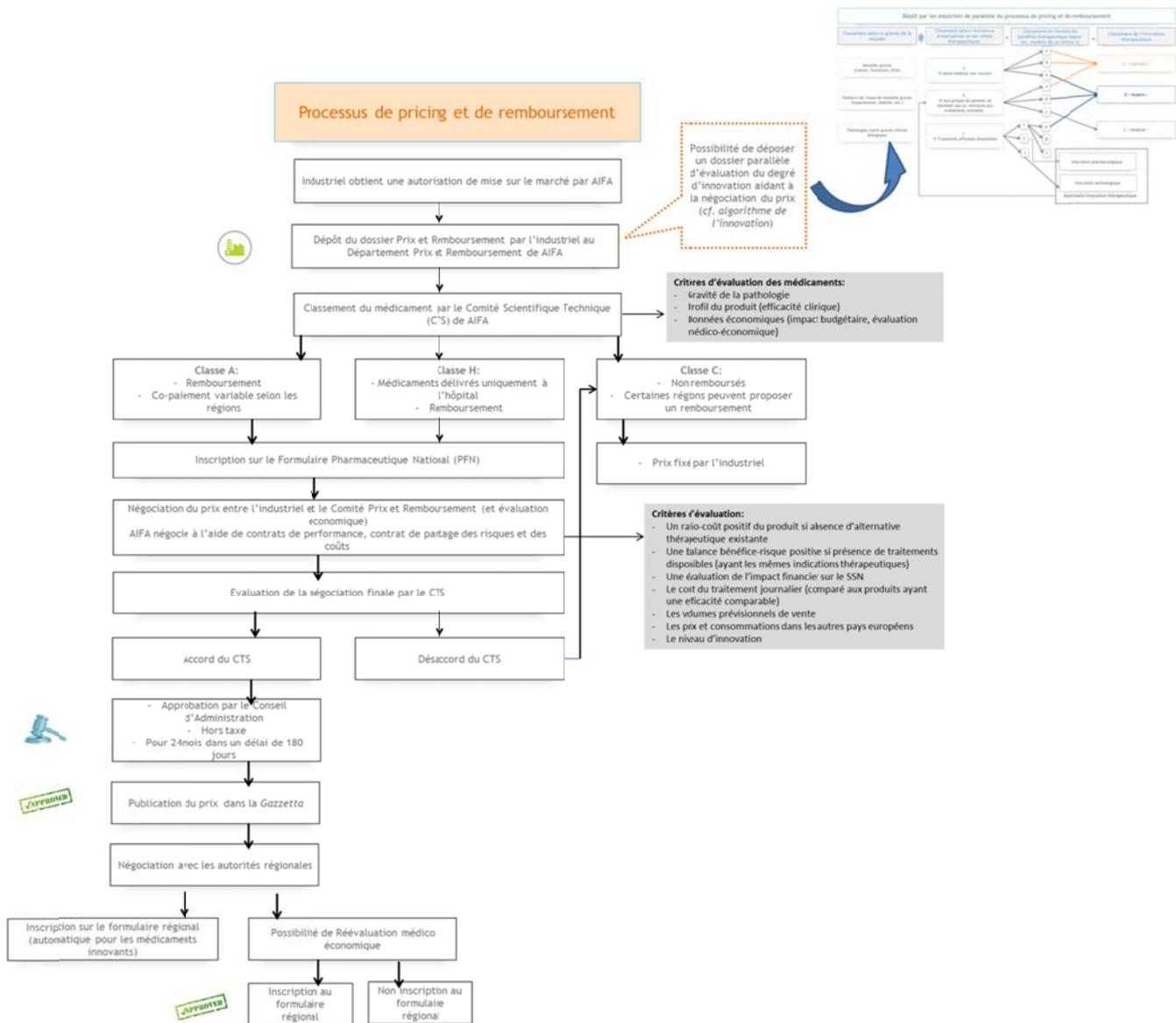
5.1. Prix et remboursements

L'Italie a un système de Prix et de Remboursement structuré en plusieurs niveaux entre une autorité nationale (AIFA) et 21 autorités régionales.

- L'Agence Italienne du Médicament, *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), organisme public, fixe le prix des médicaments sur la base du ratio coût-efficacité, régule la production et la distribution.

- Elle est constituée de 2 Comités :
 - ✓ Comité Technico-scientifique (CTS) : évalue la valeur thérapeutique et donne un avis sur le remboursement.
 - ✓ Comité Prix et remboursement (CPR) : évalue le dossier et réalise un échange avec le fabricant pour la négociation.

Procédure de prix et remboursement



- Le 30 Septembre de chaque année, ou si le montant total des dépenses a été dépassé, l'AIFA fait un état des lieux des médicaments remboursés par le SSN pour s'assurer de la cohérence avec les objectifs
- Les agences régionales d'évaluation négocient localement le prix des médicaments selon le degré d'innovation du produit pharmaceutique (évaluation menée par AIFA).
- En parallèle de ce processus, l'industriel peut déposer un dossier d'évaluation du degré d'innovation.

- Niveau national

3 classes de médicaments :

Classe A	Classe H	Classe C
Médicaments remboursables	Médicaments remboursables en prescription hospitalière uniquement	Médicaments non remboursables
<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments essentiels: <ul style="list-style-type: none"> - Remboursés à 100% - Possibilité de co-paiement en fonction des régions - Distribués par les pharmacies de ville ou les hôpitaux - Disponibles uniquement sur prescription médicale - Médicaments pour les maladies sévères (chroniques ou aiguës): <ul style="list-style-type: none"> - Possibilités de remboursement selon: <ul style="list-style-type: none"> - Le profil du patient - Des conditions spécifiques - Un niveau de co-paiement variable selon: <ul style="list-style-type: none"> - Le patient, son âge, son statut professionnel 	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments uniquement délivrés à l'hôpital: <ul style="list-style-type: none"> - Remboursés à 100% 	<ul style="list-style-type: none"> - Certaines régions peuvent choisir de les inclure dans leurs schémas de remboursement
<ul style="list-style-type: none"> - Listés dans un formulaire pharmaceutique national (<i>Frontuario Farmaceutico Nazionale</i>, PFN) géré par l'AIFA - Mis à jour annuellement - Ou tous les 6 mois si la dépense pharmaceutique publique excède 13% de la dépense de santé globale 	<ul style="list-style-type: none"> - Listés sur le PFN - Peut déterminer quels établissements peuvent administrer ce traitement 	
<ul style="list-style-type: none"> - Négociation des prix avec AIFA pour une durée de 24 mois <ul style="list-style-type: none"> → Renouvellement implicite pour 24 mois possible → Corrélation entre le prix et le volume de ventes du médicament (renégociation en cas de changement d'indication) 		Libre fixation du prix par l'industriel

✓ Seuls les produits des classements A et H seront pris en charge.

- Depuis 2011, un prix de remboursement maximum a été mis en place pour les médicaments de classe A
- Ce seuil est basé sur une enquête des prix en cours en Europe
- *Exemple : La première délibération en mars 2011 a utilisé l'Allemagne, la France et l'Espagne comme pays de référence et a déterminé un remboursement maximum de 40%*

- Niveau régional

✓ Pour être prescrit le médicament doit être inscrit dans le formulaire de soins régional.

- Négociation entre l'industriel et les autorités régionales (LEA)
- Possibilité de réévaluation économique
- Restes à charge différents en fonction des régions (pour les Classe A)
- **Les médicaments jugés innovants via l'algorithme (cf point suivant) sont automatiquement inscrits sur les formulaires**

✓ Pour les médicaments de Classe C, l'industriel fixe le prix selon les contraintes suivantes :

- Même prix pour tout le pays
- Absence d'augmentation possible pendant 2ans

Le prix des médicaments en vente libre est également fixé par l'industriel.

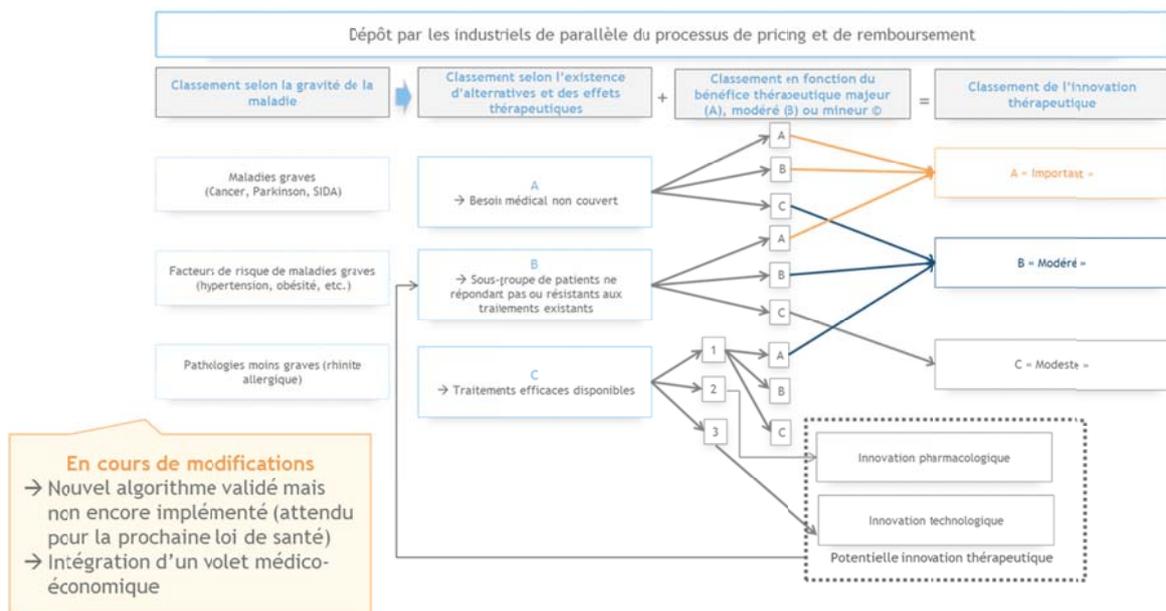
Remarque : Les réductions de prix sont autorisées tout au long de l'année, tandis que les augmentations de prix ne sont permises qu'au mois de janvier des années impaires.

5.2. Evaluation des médicaments innovants

Les médicaments jugés innovants sont définis comme présentant un service médical rendu.

- L'industriel dépose un dossier d'évaluation du niveau de l'innovation en parallèle du processus de remboursement et de pricing.

Processus d'évaluation des médicaments innovants via l'algorithme : L'évaluation de l'innovation par AIFA se déroule en 4 étapes



> Etape préliminaire : Classement du produit pharmaceutique selon la gravité de la maladie

- Traitement de maladies graves (ex : Cancer, Parkinson, SIDA)
 - ✓ Le traitement doit apporter un bénéfice important
- Traitement de facteurs de risques de maladies graves (ex : hypertension, obésité, ostéoporose)
- Traitement de pathologies moins graves (ex : rhinite allergique)
 - ✓ Si absence de traitement pour cette pathologie jugée comme moins grave, le nouveau traitement peut obtenir une note d'innovation élevée

> 1ère étape : Classement du produit en fonction de l'existence d'alternatives et de l'étendue des effets thérapeutiques

- Classe A : Maladies sans traitement efficace
- Classe B : Sous-groupes de patients non répondeurs ou résistants aux traitements existants
- Classe C : Traitements efficaces disponibles
 - ✓ C.1 : Meilleur profil bénéfice/risque ou pharmacocinétique comparé à des traitements existants

- ✓ C.2 : Innovation pharmacologique mais profil efficace/tolérance comparable (*ex : traitement avec un nouveau mécanisme d'action mais ayant un rôle thérapeutique similaire à des traitements existants*).
- ✓ C.3 : Innovation technologique mais profil efficacité/tolérance comparable. (*ex : nouvelles substances chimiques ou des produits obtenus par biotechnologie mais ayant un rôle thérapeutique similaire à des traitements existants*).

> 2ème étape : Classement en fonction du bénéfice thérapeutique

- Classe A : Bénéfice « majeur » démontré à partir de marqueurs cliniques durs (hard clinical endpoint) (mortalité, morbidité) ou de critères cliniques de substitutions validés.
- Classe B : Bénéfice « modéré » démontré à partir de marqueurs cliniques durs ou marqueurs de substitutions (surrogate endpoints) validés, ou bénéfice majeur démontré à partir d'une évidence limitée.
- Classe C : Bénéfices « mineurs » : traitement symptomatique

> 3ème étape : Calcul du degré d'innovation

- Classe A : « Important » : A+A, B+A
- Classe B : « Modéré » : A+C, B+B
- Classe C : « Faible » : B+C

→ Un degré d'innovation important, modéré, faible peut être obtenu par diverses combinaisons possibles.

→ Une thérapie est considérée comme innovante si elle obtient après calcul la note « A+A »

- ✓ « A » : elle traite une pathologie lourde
- ✓ « A » : Sans traitement adéquat
- ✓ « A » : Etendue des effets thérapeutiques

Précisions :

- Innovation pharmacologique : médicament apportant seulement un nouveau mécanisme d'action sans bénéfice thérapeutique
- Innovation technologique : nouvelle modalité d'administration ou nouvelle présentation permettant de libérer le principe actif

◆ Impacts d'une évaluation du degré d'innovation

- > **Les médicaments jugés innovants sont automatiquement inscrits sur les formulaires de remboursement**
- > **L'Italie permet également un remboursement provisoire en cas d'innovation potentielle**
- Un médicament ne présentant pas de données cliniques suffisantes peut obtenir un remboursement provisoire s'il répond aux conditions suivantes :
 - ✓ Un besoin médical non satisfait
 - ✓ Un intérêt de santé publique
 - ✓ **Un engagement du fabricant à fournir les données dans un délai inférieur à 3ans**

5.2.1. Prise en charge des médicaments – marché hospitalier

Le prix des médicaments prescrits et distribués à l'hôpital est négocié par AIFA. Les médicaments vendus à l'hôpital doivent faire l'objet d'un rabais obligatoire de 50% par rapport au prix proposé en ambulatoire, que ce soit pour les médicaments remboursables ou non, et pour l'ensemble des médicaments du formulaire des pharmacies hospitalières.

Le SSN finance les médicaments sur la base de forfaits pour l'ensemble des traitements, sur la base des typologies de pathologies et de prise en charge codifiées (les *raggruppamenti omogenei di diagnosi* ou ROD). Une tarification nationale est établie et les régions peuvent fixer leurs tarifs.

Un budget hors ROD est également défini et est notamment utilisé pour les molécules onéreuses et les dispositifs médicaux (cf. 5.3.2).

L'achat de médicaments par l'hôpital est généralement organisé au travers d'appels d'offres durant lesquels des mécanismes de rabais additionnels sont discutés. Ces derniers peuvent également être menés au niveau régional.

5.2.2. Prise en charge des médicaments hors indications

Les médicaments hors indications ne sont pas remboursés, sauf si inclus sur une liste spécifique établie par l'AIFA.

> **Les critères d'éligibilité à cette liste sont les suivants :**

- Besoin médical non couvert
- Résultats cliniques positifs sur des études de phase II *a minima*

La demande est portée par une association de patients, des sociétés savantes ou des institutions de santé. L'industriel ne peut faire une demande directe d'inscription sur la liste

5.3. Mécanismes et programmes alternatifs de financement

5.3.1. Mécanisme d'accélération de mise sur le marché après AMM

Pour les médicaments jugés innovants, AIFA doit prendre une décision de prix et de remboursement dans les 100 jours (au lieu de 180 jours). L'industriel doit soumettre un dossier sous une période de 30 jours après l'obtention de l'AMM. Il est possible de soumettre un dossier avant l'obtention de l'AMM.

5.3.2. Financement des médicaments onéreux

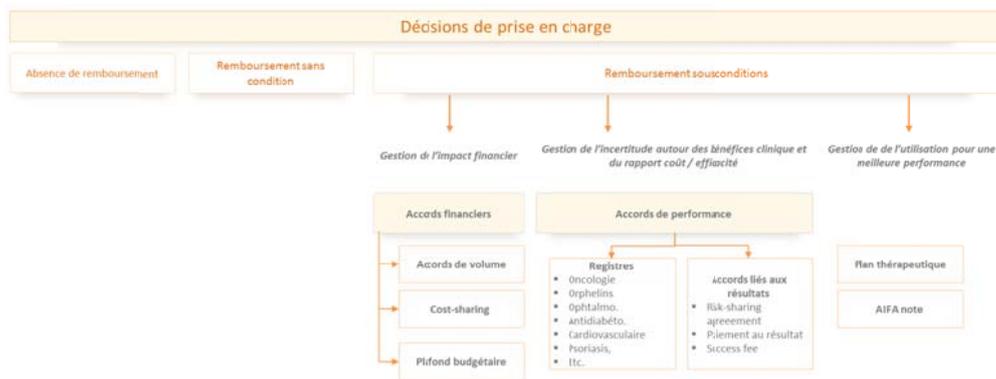
L'Italie a mis en place une enveloppe dédiée pour aider le Service Sanitaire National (SSN) absorber la dépense relative aux nouvelles thérapies dans l'Hépatite C.

- Mise en place en 2015, cette enveloppe contient à ce jour 5 thérapies dans l'hépatite C et une dans la mucoviscidose pour un montant **d'un milliard d'euros réparti sur les années 2015 et 2016**
- L'enveloppe est réservée à des médicaments délivrés en ville
 - ✓ Possibilité prochaine d'étendre l'enveloppe aux médicaments à usage hospitalier
- La possibilité prochaine de l'ouverture de l'enveloppe à des traitements dans d'autres aires thérapeutiques semble en cours de négociations.

5.4. Mécanismes de contrôle des prix et des dépenses

L'AIFA et les agences régionales de santé ont dès 2006 développé des mécanismes de prise en charge conditionnels pour les nouveaux médicaments.

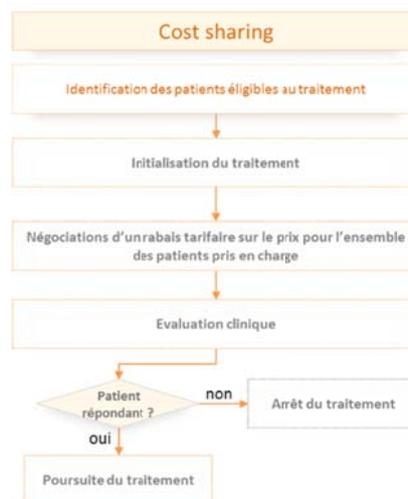
Afin de contrôler le prix croissant des médicaments innovants, notamment en oncologie, l'Italie a mis en place différentes formes de contrats de partage des risques, devenus la norme pour les médicaments onéreux ou pour lesquels des données additionnelles sont nécessaires pour définir le profil complet du médicament.



[SYNTHESE DES ACCORDS EN COURS EN ANNEXES.](#)

5.4.1. Les accords financiers

◆ Cost-sharing



- Des négociations tarifaires sont engagées sur les premiers cycles puis le prix complet est adopté s'il est démontré que le patient répond au traitement.
- Exemple : Sovaldi® : discount de 17%

◆ Plafonds budgétaires (budget cap)

> Contrôle des dépenses avec un plafond total des dépenses

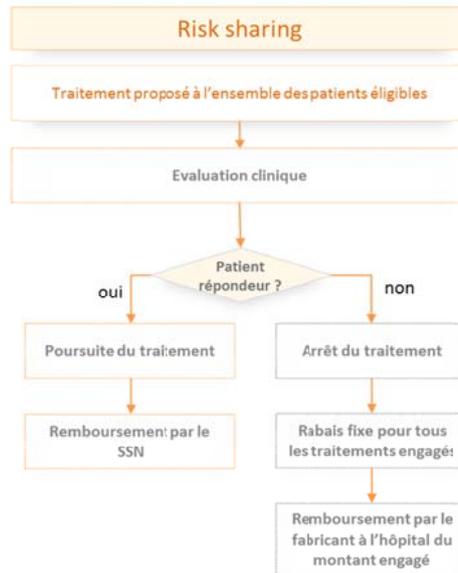
- Le budget des soins en ambulatoire (reste à charge inclus) ne doit pas excéder 14% des dépenses totales de santé au niveau national. En cas de dépassement, mise en place d'un mécanisme de remboursement.
- Mise en place également d'un plafond des dépenses des médicaments en milieu hospitalier → limite de 2,4% de l'ensemble des dépenses publiques de santé.
 - ✓ Les régions sont en charge de garantir le respect de ce seuil et l'ensemble des dépenses excédentaires seront financées par les régions en réduisant les dépenses des hôpitaux.

> Budget pour les industriels et mécanismes de remboursement par l'industrie

- Depuis 2007, toute entreprise pharmaceutique se voit attribuer un budget. Il correspond au budget que le SSN est en capacité de payer par entreprise.
 - ✓ Ce budget correspond à la base retenue pour l'estimation du remboursement par les entreprises en cas de dépassement du budget.
- Critères d'évaluation du budget individuel pour les entreprises:
 - ✓ Données de volumes de vente et de prix sur lequel est appliqué pour l'ensemble des entreprises un indicateur d'augmentation
 - ✓ Réduction du budget pour les médicaments dont la licence va expirer dans l'année, et du montant d'activité correspondant
 - ✓ Réduction du budget individuel au regard du montant remboursé l'année passée en raison de l'excédent budgétaire
- **En cas d'excès budgétaire** au niveau national, un mécanisme de remboursement est mis en place
 - ✓ Les entreprises pharmaceutiques doivent payer directement aux régions.
 - ✓ Le montant est proportionnel à l'excédent.
 - ✓ En cas de respect du plafond budgétaire national, absence de remboursement, ce qui incite fortement au contrôle budgétaire de chaque région
- Les médicaments orphelins ainsi que les médicaments innovants sont exemptés de ce dispositif
 - ✓ En cas d'excès, le remboursement demandé est distribué entre les autres entreprises
- Le mécanisme est optionnel
 - ✓ En effet, l'entreprise peut choisir de réduire le prix de ses médicaments.
 - ✓ Une alternative peu choisie afin de ne pas grever le prix des médicaments dans les autres pays européens mobilisant l'Italie comme pays de référence

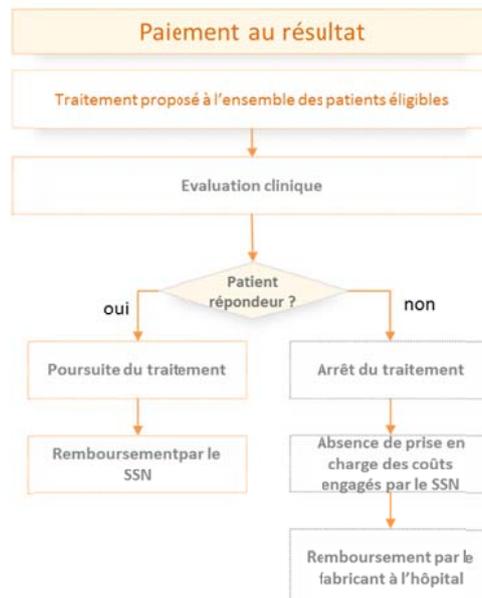
5.4.2. Les accords de performance

◆ Risk-sharing



- Discount de 50% pour les patients non répondants après les premiers cycles de traitement
- Exemple : Erbitux® (cancer colorectal)

◆ Paiement au résultat



- L'industriel rembourse à 100% la somme pour les patients non-répondants
- En 2015, environ **200 millions d'euros** reversés au SSN par les laboratoires pharmaceutiques en raison de traitements inefficaces
- Exemple : anticoagulants oraux directs; Velcade® (Johnson & Johnson)

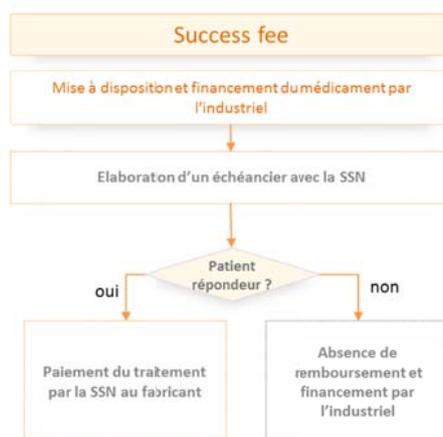
Un schéma qui est considéré comme le plus efficace par les industriels.

Remarques: Le succès d'une politique de paiement à la performance est dépendant de la bonne tenue des registres mais aussi d'une définition claire des critères de réponses et de non réponses. Il a été identifié des difficultés pour les établissements à se faire rembourser, notamment du fait des réticences des industriels à accepter les données cliniques remontées. Des poursuites judiciaires sont engagées. Par ailleurs, bien qu'existantes, les contraintes administratives liées à la tenue des registres ne constituent pas l'obstacle majeur au bon fonctionnement du système de paiement à la performance.

◆ Success fee

Ce dispositif de paiement ex-post au fabricant a été mis en place en 2015. Le paiement par le SSN est uniquement réalisé pour les patients démontrant un réel bénéfice au traitement.

- Le fabricant met à disposition le médicament pour le patient, à coût nul pour le SSN
- Négociation en amont d'un échéancier entre la SSN et l'industriel sur la base des données disponibles, des caractéristiques de la maladie et de la durée des traitements
- A la date d'échéance de l'accord, identification des patients répondants et non-répondeurs
 - ✓ Paiement par la SSN à l'industriel uniquement des traitements ayant démontré leur efficacité
 - ✓ Paiement également des traitements des patients pour lesquels le dossier n'est pas fermé



- Un mécanisme aujourd'hui mis en place pour le **pirfenidone**, médicament autorisé pour la fibrose pulmonaire idiopathique

◆ Registres

Des registres par aire thérapeutique ont été établis afin de permettre le suivi des patients et de collecter les données nécessaires à l'ajustement des contrats élaborés avec les industriels.

Le 1^{er} registre, initié en 2005, avait été créé pour l'Herceptin®. Un élargissement progressif à d'autres médicaments anticancéreux, a ensuite été proposé, avec ensuite le développement de nouveaux registres pour différentes aires thérapeutiques.

Initialement géré par un consortium non lucratif composé de 68 universités italiennes et de 2 institutions (avec une rémunération pour chaque médicament faisant l'objet d'un accord), un changement a été opéré et repris par un organisme privé. Ce changement a impacté l'activité sur les années 2012/2013 en raison d'incompatibilité entre les systèmes.

Le registre permet le suivi global du patient du diagnostic à la dispensation de médicaments à la pharmacie hospitalière

> La base de données, électronique, permet :

- Le suivi des patients
- La collecte et l'enregistrement de données sur la gravité de la pathologie, sa progression, les effets secondaires, la marque, le dosage, etc.
- Le traçage de la consommation et des coûts engagés
- La garantie de l'usage approprié des médicaments pour les indications autorisées

> Le Registre des traitements du cancer couvre tous les centres de prescription pour un total de 100 000 patients atteints de cancer



→ Procédure :

- Chaque patient traité fait l'objet d'un enregistrement et d'un suivi
- Sur la base des résultats observés dans les registres, les centres de prescription sont en charge d'effectuer les demandes de remboursement auprès des industriels pour les patients non répondeurs
- Le remboursement par le laboratoire est adressé à l'hôpital au sein duquel le centre est rattaché.
- Pour être éligible au remboursement, chaque dossier patient doit être complet et fermé à l'issue du traitement

> **Résultats relatifs au remboursement sous conditions**

- En 2012, le SSN a payé 823 M€ pour assurer la prise en charge des patients
 - ✓ 5,6% de ces dépenses, soit 46,3 M€ ont fait l'objet de procédures de remboursements par l'industrie pharmaceutique
 - ✓ 1/3 des remboursements n'ont pas été récupérés
 - Un montant élevé en raison :
 - D'un nombre important de patients encore sous traitement ou ayant interrompu le traitement pour des raisons autres que celles prévues dans les accords
 - De respects partiels des procédures de renseignement du registre
 - De conflits en cours avec l'industrie pharmaceutique

> **Des registres permettant le contrôle des pratiques médicales et le suivi des mécanismes de remboursement conditionnel**

- Contrôle de l'*off-label*
 - ✓ Tests de cohérence des prescriptions, des dispensations et des profils des patients
 - ✓ En cas de mauvaise prescription, possibilité de non remboursement du médicament
- Suivi de la pharmacovigilance et de l'épidémiologie des patients pour enrichir les connaissances et alimenter les évaluations
- Du fait de l'impact sur le remboursement, forte incitation des établissements à renseigner précisément les données

> **Développement des mécanismes de paiement à la performance**

- Des mécanismes privilégiés par rapport au *cost-sharing*, jugé moins performant
- Choix des mécanismes de remboursement conditionnels variables selon les médicaments et les stratégies thérapeutiques
 - ✓ Ex : pour les durées de traitement très variables, *cost-sharing* privilégié
- Influence du système et des négociations en Italie sur les négociations menées dans les pays sud-européens

6. SUIVI POST AMM

6.1. Note AIFA

Possibilité de restriction de remboursement à certaines indications ou sous-populations, pour certains produits ou classes thérapeutiques, décidées par les autorités

- Des notes à l'attention des professionnels de santé sont produites par l'AIFA afin de définir les conditions de remboursements de certains médicaments et leur gestion des dépenses
- Ces notes conduisent à restreindre à certaines indications, parmi celles autorisées, les conditions de remboursement de certains médicaments
- Ces conditions sont présentées comme les Notes AIFA et sont publiées sur la liste nationale de remboursement

- Motifs de rédactions des Notes :
 - ✓ Autorisation d'un médicament pour plusieurs indications dont seulement certains sont remboursés
 - ✓ Médicament destiné à prévenir un risque significatif pour un ou plusieurs sous-groupes de populations
 - ✓ Risque élevé de mésusage
- La note AIFA est reportée par le médecin sur l'ordonnance, permettant ainsi au patient d'accéder au remboursement
- En cas de non-respect des recommandations, et ce sans justification, un médecin peut faire l'objet de sanctions et il peut lui être demandé de rembourser le prix des médicaments prescrits
- Les notes rédigées reposent notamment sur les preuves d'efficacité cliniques des médicaments

> Contenu d'une note :

- ✓ Indications et limites données au remboursement pour le produit
- ✓ Contexte
- ✓ Données cliniques disponibles
- ✓ Caractéristiques spécifiques
- ✓ Bibliographie

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

Présence d'une définition et d'une classification officielle de l'innovation dans le processus d'évaluation du médicament.

Organisme	Critères	Autres
FarmaIndustria	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance des critères utilisés pour le breakthrough - Critères retenus aujourd'hui via l'algorithme, en cours de révision pour intégrer la dimension médico-économique 	Importance de la prise en compte des innovations incrémentales
AIFA (Evaluation des médicaments innovants)	<p>Un nouveau traitement apportant un bénéfice aux patients comparé à des alternatives thérapeutiques existantes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selon la gravité de la maladie - Classement en fonction de l'existence d'alternatives et l'entendue des effets thérapeutiques - Classement en fonction du service médical rendu 	

8. ACTEURS DU MARCHÉ – VUE D'ENSEMBLE

8.1. Acteurs identifiés pour la constitution du panel

8.1.1. Acteurs identifiés et contactés

Régulateurs payeurs

Nom de l'organisme	Rôle	Payeur public	Payeur privé	Responsable / experts AMM	Responsable / experts Remboursement	Sécurité du médicament	Autre
SSN (Servizio Sanitario Nazionale)	Le Ministère de la Santé assure la couverture obligatoire des travailleurs - Forte décentralisation du système et organisation régionale au travers des administrations sanitaires locales (ASL) - Dispensation des soins dans les centres de santé (Unità Sanitarie Locali, USL) ou par des médecins agréés par le Service national de santé (SSN)	x					
ASL - Aziende Sanitarie Locali	Autorités locales représentantes du système national en charge de l'application du plan national de santé triennal - Autorités gérées par les autorités régionales en charge de la régulation de l'accès aux soins hospitaliers, ambulatoires ou médico-social	x					
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)	Institution publique sous la direction du Ministère de la Santé Depuis 2004, obtention des pouvoirs initialement à la charge du Ministère de la santé : - En charge de la régulation du secteur pharmaceutique - En charge de l'autorisation des médicaments sur le marché - En charge de la détermination et du suivi des prix - Commission Technique et Scientifique : évaluations chimiques et pharmaceutiques, biologiques, toxicologiques et cliniques pour les médicaments destinés à être introduits sur le marché			x	x	x	
IHSP	Horizon Scanning Italien, mécanisme de détection de l'émergence des médicaments innovants						

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
AIOM	Société savante pour les médecins oncologues			x
Institute for Cancer Research	Institut privé non lucratif créé et soutenu par la Fondation Piémontaise pour la recherche en Oncologie Fondazione Piemontese per la Ricerca sul Cancro-Onlus (FPRC)	x		
Istituto Toscano Tumori, centre de Milan	Réseau de centres de recherche tumorales	x		
Bocconi University	Université située à Milan	x		

Représentants de patients

Nom de l'organisme	Rôle	Fondations	Associations de patients
AIMAC	Associations de patients et entourage		x

Représentants d'établissements

Nom de l'organisme	Rôle	Fédérations hospitalières	Etablissements dédiés
FIASO (Federazione Italiana Aziende Sanitarie e Ospedaliere)	Fédération italienne des agences sanitaires et hospitalières	x	

Représentants des industriels de santé

Nom de l'organisme	Rôle
Farindustria - Associazione delle imprese del farmaco	Association des entreprises de l'industrie pharmaceutique

8.1.2. Récapitulatif du panel constitué et interviewé

A l'issue des sollicitations, 2 entretiens d'experts ont été réalisés :

- Entretien réalisé le 31 mai avec l'AIFA, organisme de régulation, pricing et remboursement des médicaments
- Entretien réalisé le 04 mai avec Farindustria, organisme représentant de l'industrie pharmaceutique

9. LEXIQUE DES ACRONYMES ET INSTITUTIONS

Acronyme	Nom complet	Définition / comparaison avec la France
SSN	Système de Santé National (<i>Servizio Sanitario Nazionale</i>)	
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza	Négociation entre l'industriel et les autorités régionales
ASL	Agences régionales de santé locales (<i>Aziende Sanitarie Locali</i>)	Responsables de délivrer les soins de santé aux hôpitaux
AIFA	Agence Italienne du Médicament (<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Agence d'autorisation et de régulation des médicaments - Fixe le prix et le remboursement des médicaments - Constitué de 2 comités (CTS et CPR)
CTS	Comité technico scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - Comité AIFA d'évaluation de la valeur thérapeutique - Donne un avis sur le remboursement
CPR	Comité Prix et remboursement	Comité AIFA de négociation avec le fabricant
PFN	Formulaire pharmaceutique national (<i>Prontuario Farmaceutico Nazionale</i>)	Les médicaments inclus dans ce formulaire sont remboursés
IHSP	<i>Italian Horizon Screening Project</i>	Mécanisme d'identification des innovations émergentes

10. BIBLIOGRAPHIE

AIFA (2015). National report on medicines use in Italy year 2014 -The medicines utilisation monitoring centre. Rome

AIFA Italian Medicines Agency Working group on innovative drugs, 2007. Criteria for ranking therapeutic innovation of new drugs and elements for supplementing the dossier for admission to the reimbursement system. Pp.1-10.

AIFA, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. (2015). Rapporto Nazionale gennaio – settembre : L'uso dei Farmaci in Italia.

AIFA, Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. (2015). Rapporto Nazionale anno 2014 – L'uso dei farmaci in Italia

Folino-Gallo P., Montilla S., Bruzzone M., Martini N., 2008. Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy. *European Journal of Health Economy*, pp.305-310.

Garattini L., Curto A., van de Vooren K., 2015. Italian risk-sharing agreements on drugs: are they worthwhile ? *European Journal of Health Economy*.

Gori S., and al., 2010. Differences in the availability of new anti-cancer drugs for Italian patients treated in different regions. Results of analysis conducted by the Italian society of Medical Oncology (AIOM)

Joppi R., Pase D., Poggiani C., 2013. Italian Horizon Scanning Project – Un Sistema di allerta precoce per farmaci emergenti. *G Ital Health Technol Assess*, pp.11-21

Joppi R., Dematte L., Menti A.M., Pase D., Poggiani C., Mezzalana L., (2009). The Italian Horizon Scanning Project. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Springer Verlag, 65 (8), pp.775-781.

Navarria A., Drago V., Gozzo L., Longo L., Mansueto S., Pignataro G., Drago F., 2015. Do the current performance-based schemes in Italy really work ? “Success fee”: A novel Measure for Cost-Containment of Drug expenditure. *Value in Health* 18, pp.131-136.

Pani L., AIFA 2014, Managed Entry Agreements – Mechanism Of Coordinated Access (MOCA) and transparent value framework, managed entry agreements.

Prada M., Bertozzi C., Proietti B., Urbinati D., (2015). The Italian 648/96 list : approvals, rejections and methods in AIFA's evaluation process between January 2013 and May 2015. ISPO 18th Annual European Congress

Report from the Economist Intelligence Unit (2015). Value-Based health assessment in Italy – a decentralised model. Pp.12

11. ANNEXES

11.1. Organisation d'AIFA

AIFA est une structure particulière en Europe.

- Organisation unique de 400 salariés créée en 2004, AIFA est responsable de la coordination de l'ensemble des activités en lien avec les médicaments
 - ✓ Suivi et promotion de la recherche
 - ✓ AMM
 - ✓ Négociation du prix
 - ✓ Evaluation du remboursement
 - ✓ Suivi de la commercialisation
- Ces activités sont menées en coopération avec les autorités régionales de santé, les ministères de la santé et de l'Economie, les Associations de patients, les sociétés savantes et l'industrie pharmaceutique

> Quels changements dans l'accès au médicament en Italie depuis sa création ?

- Flexibilité accrue pour le développement de nouvelles approches de marché
 - ✓ Stratégie de négociations de prix
 - ✓ Mécanismes de remboursement conditionnel
 - ✓ Garantit la maîtrise des coûts et la cohérence des données essais cliniques et données de vie réelle
- Optimisation des processus et décisions
 - ✓ Nombre limité d'interlocuteurs (dépôt d'un dossier unique) pour une gestion simplifiée
 - ✓ Accès au marché plus rapide des nouveaux médicaments
 - Procédure d'enregistrement simplifiée
 - Pour une meilleure attractivité des industriels
 - ✓ Meilleures capacités de négociations et prix plutôt bas parmi les pays européens

AIFA est un organisme de référence en Europe et au niveau international.

- Notamment dans le processus de pricing et remboursement pour les pays sud européens
- Fourniture de Conseils Scientifiques à des entreprises nationales ou européennes à des stades précoces de développement

Engagement fort pour la promotion de la recherche indépendante, peu développée (ex médicaments orphelins)

- Soutien de >200 projets pour 100M euros.

11.2. Synthèse des accords de risk-sharing en cours

ID	Médicament enregistré	Principe actif	Synthèse indication thérapeutique	Laboratoire	Date lancement de l'accord	Date de fin de l'accord	Type d'accord (financier ou sur résultat)
27	AFINITOR	everolimus	Tumori neuroendocrini pancreatici	NOVARTIS	21/12/2012	En cours	
2	HERCEPTIN	trastuzumab	Adenocarcinoma gastrico	ROCHE	14/01/2011	En cours	Accord sur résultat
3	ZELBORAF	vemurafenib	Melanoma	ROCHE	19/06/2013	En cours	Accord sur résultat
7	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma colon retto II linea	ROCHE	08/07/2014	En cours	Accord sur résultat
8	KADCYLA	trastuzumab emtansine	Carcinoma mammario	ROCHE	11/10/2014	En cours	Accord sur résultat
9	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma ovarico I linea	ROCHE	07/01/2014	En cours	Accord sur résultat
10	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma ovarico II linea	ROCHE	09/07/2014	En cours	Accord sur résultat
12	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma mammario	ROCHE	08/07/2014	En cours	Accord sur résultat
14	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	ROCHE	08/07/2014	En cours	Accord sur résultat
17	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma renale	ROCHE	08/07/2014	En cours	Accord sur résultat
19	NEXAVAR	sorafenib	Epatocarcinoma	BAYER	09/07/2008	En cours	Accord sur résultat
20	AFINITOR	everolimus	Carcinoma mammario	NOVARTIS	21/07/2013	En cours	Accord sur résultat
22	YONDELIS	trabectedin	Carcinoma ovarico	PHARMA MAR	13/04/2011	En cours	Accord sur résultat
23	YONDELIS	trabectedin	Sarcoma dei tessuti molli	PHARMA MAR	11/02/2009	En cours	Accord sur résultat
24	ADCETRIS	brentuximab vedotin	Linfoma anaplastico L.648/96	TAKEDA	01/11/2012	20/07/2014	Accord sur résultat
25	ADCETRIS	brentuximab vedotin	Linfoma di Hodgkin L.648/96	TAKEDA	01/11/2012	20/07/2014	Accord sur résultat
26	AFINITOR	everolimus	Carcinoma renale	NOVARTIS	25/06/2010	En cours	Accord sur résultat
28	TASIGNA	nilotinib	Leucemia mieloide cronica II linea	NOVARTIS	08/08/2008	En cours	Accord sur résultat
29	VOTRIENT	pazopanib	Carcinoma renale	NOVARTIS (exGLAXO)	21/05/2011	En cours	Accord sur résultat
31	TYVERB	lapatinib	Carcinoma mammario in associazione a capecitabina	NOVARTIS (exGLAXO)	03/06/2009	En cours	Accord sur résultat
32	TYVERB	lapatinib	Carcinoma mammario in associazione a inibitore aromatasi	NOVARTIS (exGLAXO)	28/06/2011	En cours	Accord sur résultat
34	ERBITUX	cetuximab	Carcinoma colon retto	MERCK SERONO	02/10/2008	08/10/2014	Accord sur résultat
35	ERBITUX	cetuximab	Carcinoma colon retto I linea	MERCK SERONO	09/10/2014	En cours	Accord sur résultat
36	ERBITUX	cetuximab	Carcinoma colon retto linee successive/monoterapia	MERCK SERONO	09/10/2014	En cours	Accord sur résultat
37	ERBITUX	cetuximab	Carcinoma colon retto linee successive in associazione a chemio	MERCK SERONO	09/10/2014	En cours	Accord sur résultat
38	ERBITUX	cetuximab	Carcinoma testa collo	MERCK SERONO	23/12/2010	En cours	Accord sur résultat
44	TORISEL	temsirolimus	Carcinoma renale	PFIZER	07/10/2008	En cours	Accord sur résultat
45	VECTIBIX	panitumumab	Carcinoma colon retto I linea	AMGEN	27/06/2014	En cours	Accord sur résultat
46	VECTIBIX	panitumumab	Carcinoma colon retto II linea	AMGEN	27/06/2014	En cours	Accord sur résultat
47	VECTIBIX	panitumumab	Carcinoma colon retto linee successive	AMGEN	17/01/2009	En cours	Accord sur résultat
52	JAVLOR	vinflunina ditartrato	Carcinoma tratto uroteliale	PIERRE FABRE	13/01/2011	En cours	Accord sur résultat
54	SATIVEX	THC e CBD	Spasticità dovuta a sclerosi multipla	ALMIRALL	01/05/2013	En cours	Accord sur résultat
55	IRESSA	gefitinib	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	ASTRAZENECA	11/06/2010	En cours	Accord sur résultat
56	ALIMTA	pemetrexed	Carcinoma polmonare non a piccole cellule mantenimento e monoterapia	ELI LILLY	09/07/2014	En cours	Accord sur résultat
57	ZYTIGA	abiraterone acetato	Carcinoma prostatico dopo docetaxel	JANSSEN CILAG	06/04/2013	En cours	Accord sur résultat
62	GIOTRIF	afatinib	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	BOEHRINGER INGELHEIM	24/12/2014	En cours	Accord sur résultat
64	MACUGEN	pegaptanib	AMD correlata all'età	BAUSCH & LOMB	01/01/2009	En cours	Accord sur résultat
69	HUMIRA	adalimumab	Colite ulcerosa	ABBVIE	14/05/2014	En cours	Accord sur résultat
70	HUMIRA	adalimumab	Spondiloartrite assiale grave senza evidenza radiografica	ABBVIE	14/05/2014	En cours	Accord sur résultat
1	TARCEVA	erlotinib	Carcinoma polmonare non a piccole cellule linee successive	ROCHE	28/07/2006	En cours	Accord financier
4	TARCEVA	erlotinib	Carcinoma polmonare non a piccole cellule I linea	ROCHE	22/05/2013	En cours	Accord financier
5	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma colon retto I linea	ROCHE	09/07/2008	En cours	Accord financier
6	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma colon retto II linea	ROCHE	09/07/2008	07/07/2014	Accord financier
11	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma mammario	ROCHE	09/07/2008	07/07/2014	Accord financier
13	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	ROCHE	09/07/2008	07/07/2014	Accord financier
15	SOVALDI	sofosbuvir	Epatite C cronica	GILEAD	06/12/2014	En cours	Accord financier
16	AVASTIN	bevacizumab	Carcinoma renale	ROCHE	09/07/2008	07/07/2014	Accord financier
18	NEXAVAR	sorafenib	Carcinoma renale	BAYER	23/11/2006	En cours	Accord financier
21	TASIGNA	nilotinib	Leucemia mieloide cronica I linea	NOVARTIS	07/12/2011	En cours	Accord financier
30	VOTRIENT	pazopanib	Sarcoma dei tessuti molli	NOVARTIS (exGLAXO)	21/07/2013	En cours	Accord financier
33	ARZERRA	ofatumumab	Leucemia linfatica cronica	NOVARTIS (exGLAXO)	14/06/2011	En cours	Accord financier
39	VIDAZA	azacitidina	Sindrome mielodisplastica	CELGENE	17/11/2010	En cours	Accord financier
40	VIDAZA	azacitidina	Leucemia mielomonocitica cronica	CELGENE	17/11/2010	En cours	Accord financier
41	VIDAZA	azacitidina	Leucemia mieloide acuta	CELGENE	17/11/2010	En cours	Accord financier
42	SUTENT	sunitinib	Carcinoma renale	PFIZER	04/10/2007	En cours	Accord financier
43	TORISEL	temsirolimus	Linfoma cellule mantellari	PFIZER	25/08/2011	En cours	Accord financier
48	SPRYCEL	dasatinib	Leucemia linfoblastica acuta	BRISTOL-MYERS SQUIBB	09/12/2011	En cours	Accord financier
49	SPRYCEL	dasatinib	Leucemia mieloide cronica In fase cronica, accelerata o blastica dopo imatinib	BRISTOL-MYERS SQUIBB	09/12/2011	En cours	Accord financier
50	SPRYCEL	dasatinib	Leucemia mieloide cronica blastica linfoide dopo precedente terapia	BRISTOL-MYERS SQUIBB	09/12/2011	En cours	Accord financier
51	SPRYCEL	dasatinib	Leucemia mieloide cronica Ph+ cronica nuova diagnosi	BRISTOL-MYERS SQUIBB	09/12/2011	En cours	Accord financier
53	ZALTRAP	afibercept	Carcinoma colon retto	SANOFI AVENTIS	11/10/2014	En cours	Accord financier
58	ZYTIGA	abiraterone acetato	Carcinoma prostatico (nuova indicazione)	JANSSEN CILAG	30/09/2014	En cours	Accord financier
59	VELCADE	bortezomib	Mieloma Multiplo esordio	JANSSEN CILAG	23/07/2009	03/07/2015	Accord financier
60	SIRTURO	bedaquilina	Tubercolosi polmonare multiresistente (MDR-TB)	JANSSEN CILAG	01/10/2014	En cours	Accord financier
61	REMOVAB	catumaxomab	Ascite maligna	NEOVIBIOTECH	10/10/2011	En cours	Accord financier
63	XTANDI	enzalutamide	Carcinoma prostatico resistente a castrazione	ASTELLAS PHARMA	25/12/2014	En cours	Accord financier
65	ERIVEDGE	vismodegib	Carcinoma basocellulare	ROCHE	24/04/2015	En cours	Accord financier
66	HARVONI	ledipasvir/sofosbuvir	Epatite C cronica	GILEAD	14/05/2015	En cours	Accord financier
67	DAKLINZA	daclatasvir	Epatite C cronica	BRISTOL-MYERS SQUIBB	05/05/2015	En cours	Accord financier
68	DAKLINZA	daclatasvir	Epatite C cronica	BRISTOL-MYERS SQUIBB	05/05/2015	En cours	Accord financier
71	VIEKIRAX EXVIERA	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir dasabuvir	Epatite C cronica	ABBVIE	24/05/2015	En cours	Accord financier
72	OLYSIO	simeprevir	Epatite C cronica	JANSSEN CILAG	24/02/2015	En cours	Accord financier