



JANVIER 2018

APPUI À LA DÉCISION

INNOVATION MÉDICAMENTEUSE EN CANCÉROLOGIE

**/étude internationale
sur la définition et l'accès
à l'innovation**

e-cancer.fr



L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Ce document doit être cité comme suit : © Innovation médicamenteuse en cancérologie /étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation, INCa, janvier 2018

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que : (1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N°78-753 du 17 juillet 1978 ; (2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé ; (3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

Cette étude a été réalisée par l'Institut national du cancer avec l'appui du cabinet Jalma.

COORDINATION

Sophie NEGELLEN, responsable du département médicament

Muriel DAHAN, directrice de la direction des recommandations et du médicament

Elisabeth BERMUDEZ, chef de projet médicament

Ghislain GROJEAN, chef de projet médicament

CONTRIBUTION

Axel BOURSICOT, stagiaire en pharmacie

Quentin DARDONVILLE, interne en pharmacie

Jonathan FINZI, responsable de projet recommandations et bon usage du médicament (jusqu'en avril 2016)

Chantal BELORGEY, directrice de la direction des recommandations, médicaments et qualité de l'expertise (jusqu'en juin 2016)

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	5
2. MÉTHODOLOGIE	6
2.1. PHASE TRANSVERSE : CONSTITUTION DU PANEL D'EXPERTS	7
2.2. PHASE 1 : ANALYSE COMPARATIVE INTERNATIONALE SUR LA DÉFINITION DE L'INNOVATION ET LES PROCÉDÉS DE MISE À DISPOSITION	10
2.3. PHASE 2 : ÉTUDE DE L'ACCEPTABILITÉ DES CRITÈRES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION ET DE LA FAISABILITÉ DES PROCESSUS D'ACCÈS FACILITÉ AU MARCHÉ	12
3. RÉSULTATS : EXISTE-T-IL UNE DÉFINITION DE L'INNOVATION MÉDICAMENTEUSE DANS UNE LOGIQUE D'ACCÈS AU MARCHÉ?	17
4. RÉSULTATS : QUELS SONT LES MÉCANISMES PROPOSÉS PAR LES PAYS POUR FACILITER OU ACCÉLÉRER LA MISE À DISPOSITION SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS INNOVANTS ?	23
4.1. INTRODUCTION	23
4.2. MÉCANISMES IDENTIFIÉS.....	24
4.3. DISPOSITIFS DE DÉTECTION PRÉCOCE DES MÉDICAMENTS INNOVANTS.....	24
4.4. ACCÉLÉRATION ET ANTICIPATION DE LA MISE À DISPOSITION DES MÉDICAMENTS.....	29
4.5. MISE EN PLACE DE MÉCANISMES DE REMBOURSEMENT TEMPORAIRE	32
4.6. REMBOURSEMENT CONDITIONNEL ET REGISTRES DE SUIVI EN VIE RÉELLE : EXEMPLE DE L'ITALIE	41
5. RÉSULTATS : ÉVALUATION RÉTROSPECTIVE DE L'INNOVATION ET DES MÉCANISMES D'ACCÈS AU MARCHÉ	46
5.1. ANALYSE DES POSITIONNEMENTS POUR LES MÉDICAMENTS DANS LE CANCER DE LA PROSTATE	46
5.2. ANALYSE DES POSITIONNEMENTS POUR LES MÉDICAMENTS DANS LE CANCER DU POUMON NON À PETITES CELLULES	48
6. CONCLUSION	51
7. ANNEXES	52
7.1. SYNTHÈSE DES PROCÉDÉS PERMETTANT DE FACILITER LA MISE À DISPOSITION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX	52
7.2. LISTE DES MONOGRAPHIES ANNEXÉES AU PRÉSENT RAPPORT	58

1. INTRODUCTION

Le Plan cancer 2014-2019 a pour objectif de répondre au mieux aux besoins et attentes des personnes malades, de leurs proches et des citoyens en permettant notamment l'accès aux traitements médicamenteux les plus adaptés. Le 5^{ème} objectif du Plan cancer 2014-2019 qui vise tout particulièrement à « accélérer l'émergence de l'innovation au bénéfice des patients » et l'action 5.7 qui a pour objectif de « faire évoluer les dispositifs d'évaluation des médicaments anticancéreux » interrogent sur l'organisation actuelle des processus et leurs éventuelles évolutions pour permettre un accès facilité aux traitements pour les patients.

La recherche en cancérologie est un domaine très dynamique faisant l'objet de nombreuses avancées depuis de longues années¹. Plus particulièrement, ces quinze dernières années, l'innovation en cancérologie s'est accélérée avec de profonds changements dans le traitement des malades en particulier grâce au développement de la génomique tumorale, de l'immunothérapie et de l'utilisation de nouveaux biomarqueurs.

Ces nombreuses innovations médicamenteuses en cancérologie, de plus en plus coûteuses, interrogent les capacités des processus d'accès au marché tant d'un point de vue réglementaire, organisationnel que financier.

Face à ces constats, l'opérabilité des dispositifs d'évaluation actuels peut être interrogée et des réflexions autour de l'accélération et la facilitation de la reconnaissance de l'innovation et de la mise à disposition des traitements pour les patients peuvent être engagées pour identifier des évolutions permettant de répondre :

- à la nécessité de prioriser la recherche clinique sur des médicaments innovants ou des besoins thérapeutiques non couverts ;
- à la nécessité d'accompagner les changements qui s'opèrent dans la façon de développer les médicaments anticancéreux (schéma d'étude, critères d'évaluation...) ;
- à la nécessité d'accélérer la mise à disposition des traitements les plus innovants tout en garantissant leur sécurité d'emploi, avec en contrepartie, un effort sur le recueil des données en vie réelle ;
- à la capacité de notre système à financer de façon pérenne l'ensemble des innovations à venir.

Dans ce contexte, l'Institut national du cancer a décidé, en lien avec les pilotes de l'action 5.7 du Plan cancer 2014-2019 (l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et la Haute Autorité de Santé), de mener une étude d'analyse comparative internationale avec un double objectif :

- définir et identifier l'innovation médicamenteuse en cancérologie ;
- identifier les procédés permettant de faciliter la mise à disposition de ces innovations.

Cette étude et la mise à disposition de ses résultats les plus pertinents constituent pour l'INCa le point de départ des actions à mener pour les pilotes de l'action 5.7 du Plan cancer 2014-2019. En effet, la photographie des pratiques et réflexions menées dans les différents pays sélectionnés pour l'étude pourra être comparée au système français et pourra alors alimenter les réflexions sur l'organisation française actuelle et ses potentielles pistes d'évolution.

¹ Ceci est illustré par le nombre d'études recensées dans la base de données ClinicalTrials : 18 354 phases II et 5 665 phases III (avril 2015)

2. MÉTHODOLOGIE

Cette étude a pour objectifs d'apporter une vision précise de la définition de l'innovation médicamenteuse en cancérologie et des modalités d'accès aux traitements anticancéreux à l'international.

L'étude a été menée dans 10 pays/zones géographiques : l'Australie, l'Allemagne, la Belgique, le Canada, les États-Unis, l'Espagne, l'Italie, le Royaume-Uni, la Suisse et l'Union européenne. Le choix s'est porté sur les principaux pays du médicament, en termes de dynamisme industriel², d'activité de mise sur le marché et de comparabilité et maturité entre les différents systèmes de santé.

Cette approche internationale a été envisagée afin d'enrichir les réflexions françaises initiées lors du Plan cancer 2014-2019 d'exemples pertinents reflétant les pratiques d'autres pays.

Deux questions principales ont structuré l'étude et ont guidé les recherches :

Quels sont les critères de définition et d'identification de l'innovation ?

Cette première étape visait à étudier la conception de l'innovation retenue dans les différentes politiques publiques impliquées dans l'accès des patients aux médicaments, à toutes les étapes du processus, du développement à l'autorisation puis à la commercialisation des médicaments.

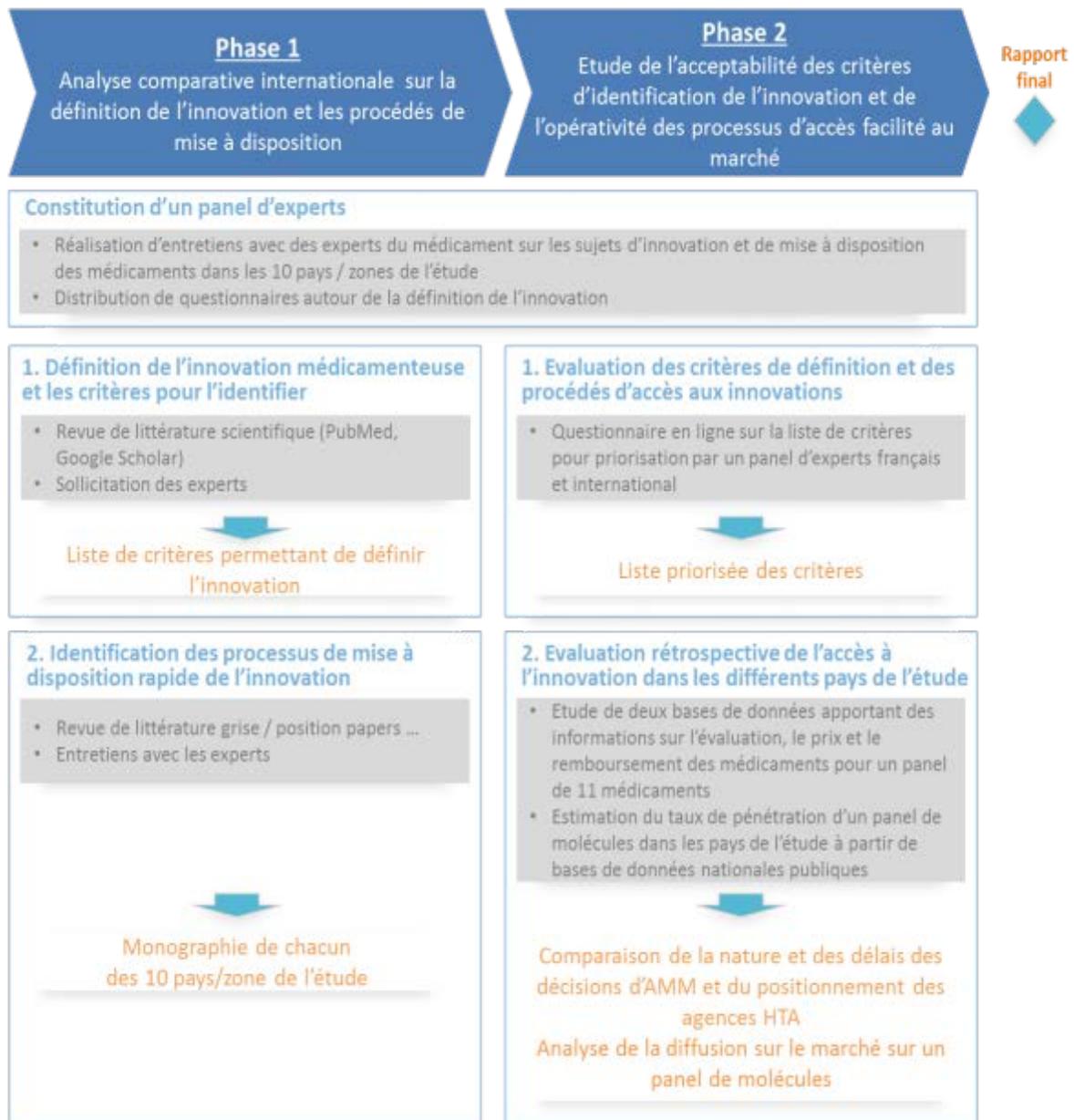
Quels sont les différents procédés permettant de faciliter la mise à disposition des innovations ?

Cette deuxième étape était destinée à identifier dans les pays et zones étudiés les dispositifs d'intérêt pour la mise à disposition de l'innovation. La réflexion a été segmentée en plusieurs parties, afin de suivre le cycle de vie du médicament :

- *pré mise sur le marché* : Quels mécanismes de soutien et de facilitation de la recherche scientifique autour de l'innovation ?
- *autorisation de mise sur le marché* : Quels dispositifs pour accélérer, voire anticiper, la commercialisation des médicaments ?
- *accès au marché* : Quels mécanismes d'évaluation, de financement ou de remboursement pour faciliter l'évaluation et la mise à disposition des médicaments ?
- *suivi des pratiques* : Quelles organisations et processus pour accompagner et optimiser l'intégration des innovations dans les pratiques ?

² L'économie du médicament : marché mondial, LEEM, 1^{er} septembre 2016

La méthodologie retenue a été structurée en deux phases principales et une transverse.



2.1. PHASE TRANSVERSE : CONSTITUTION DU PANEL D'EXPERTS

2.1.1. OBJECTIF

Un panel d'experts provenant des pays de l'étude a été constitué et interviewé pour permettre à chacun d'apporter sa vision de la définition de l'innovation pour les traitements médicamenteux anticancéreux.

Ces entretiens avaient également pour enjeu d'alimenter la compréhension des systèmes relatifs au cycle de vie des médicaments dans chacun des pays, et plus particulièrement d'identifier les dispositifs pour faciliter la mise à disposition des médicaments anticancéreux pour les professionnels de santé et les patients.

2.1.2. MÉTHODE

Les experts sollicités sont membres de la direction d'organismes participant à la vie du médicament. Ces organismes ont été classés en 4 catégories :

- *régulateurs / organismes publics ou privés de financement du médicament* : organismes engagés dans l'évaluation des produits de santé, leur autorisation de mise sur le marché, la fixation du prix, l'évaluation des modalités de remboursement et le financement, etc. ;
- *sociétés savantes, professionnels de santé, instituts de recherche* : organismes engagés dans les sujets de développement du médicament, dans le financement ou la réalisation de projets de recherche ou dans l'adoption en pratique des médicaments ;
- *représentants de patients* : associations mobilisées pour la promotion de la santé et la défense des droits des patients ;
- *représentants des industriels* : organismes regroupant les entreprises du médicament afin de promouvoir les actions engagées dans l'accès aux soins et de défendre leurs intérêts communs ; *représentants d'établissements* : organismes représentant les établissements de santé, publics ou privés, parfois engagés dans les négociations des prix des médicaments et dans leur diffusion dans la pratique.

Au sein de chaque organisme, deux cibles ont été identifiées :

- une cible prioritaire de niveau Présidence / Direction générale pour garantir une homogénéité dans la représentativité entre les pays ;
- une seconde cible orientée spécifiquement autour des problématiques de mise à disposition des médicaments, de l'innovation ou de l'oncologie.

Pour les experts ayant accepté de participer à l'étude, un entretien téléphonique de 45 minutes a été réalisé, sur la base d'un questionnaire transmis au préalable et structuré en 6 étapes :

1. *définition et conception de l'innovation* : questions autour des définitions officielles existantes de l'innovation dans le système ou au sein de l'organisme, identification des critères participant à définir l'innovation, identification des médicaments considérés comme particulièrement innovants en cancérologie
2. *perception générale du système de santé pour la mise à disposition des médicaments* : identification des freins et leviers existants
3. *pré-mise sur le marché* : Identification des mécanismes de soutien et de facilitation de la recherche et des freins éventuels rencontrés
4. *autorisation de mise sur le marché, fixation du prix, accès au marché et remboursement des nouveaux médicaments innovants* : identification des mécanismes spécifiques pour faciliter la commercialisation, l'accès au marché et la fixation du prix des médicaments anticancéreux et identification des facteurs clés de succès associés
5. *suivi des pratiques* : identification des freins et incitations pour l'appropriation des innovations dans la pratique (mécanismes spécifiques, recommandations, suivi en vie réelle, etc.)
6. *pour aller plus loin* : identification des évolutions attendues dans les pays, recommandations de références bibliographiques ou d'experts.

2.1.3. RÉSULTATS

Nombre total d'organismes identifiés pour l'ensemble des pays ciblés

	Régulateurs/ organismes publics ou privés de financement	Sociétés savantes	Représentants de patients	Représentants d'établissements	Représentants des industries	Total
Nombre de structures	67	65	27	19	16	194

Au total, 194 organismes ont été identifiés initialement. 78 organismes n'ont finalement pas été jugés suffisamment représentatifs et 116 organismes ont été contactés après priorisation.

Un taux de retour global des organismes de 43,1 % a été enregistré, dont 34,5 % positifs. 10 retours positifs additionnels ont été reçus mais n'ont finalement pas donné suite. Au total, 35 entretiens ont été réalisés.

Composition du panel : organismes au sein desquels un entretien avec a minima un expert a été réalisé

Pays	Régulateurs payeurs	Sociétés savantes	Représentants de patients	Représentants des industriels	Autres
Australie	- Département de la santé Australien - PBAC	- Institut du Cancer Australie - Cancer Drugs Alliance	Cancer Voices Australia		
Allemagne	- Institut Paul Ehrlich - GBA			BPI	
Belgique				Pharma.be	
Canada	- PMPRB - Ministère de la santé de l'Ontario - CADTH-pCODR	ARCC	Société Canadienne du cancer	CanadaPharma	
Espagne	- Consejería de Sanidad y Servicio Regional de Salud - AEMPS - OSTEBA	SEOM	Association Espagnole contre le cancer	Farmaindustria Espagne	Professeur d'université de santé publique Espagnole
Etats-Unis	FDA	- AACR des Etats-Unis - ASCO			
Italie	AIFA			Farmaindustria Italie	
Royaume-Uni	NHS	CRUK	Beating Bowel Cancer UK	ABPI	
Suisse	Swissmedic				
Union Européenne	EMA	EORTC	European Cancer Leagues		

Les prises de contact et réalisation des entretiens se sont déroulées entre mi-décembre 2015 et début juillet 2016.

2.2. PHASE 1 : ANALYSE COMPARATIVE INTERNATIONALE SUR LA DÉFINITION DE L'INNOVATION ET LES PROCÉDÉS DE MISE À DISPOSITION

2.2.1. IDENTIFICATION DES CRITÈRES PARTICIPANT À DÉFINIR L'INNOVATION

❖ Objectif

Cette première étape avait pour objectif de faire un premier état des lieux de l'existant concernant la définition de l'innovation pour un médicament et les réflexions associées sur le sujet.

❖ Méthode

La recherche d'une définition de l'innovation en cancérologie a débuté par la réalisation d'une revue de littérature scientifique systématique conduite sur Pubmed et Google Scholar à l'aide d'un algorithme détaillé.

Algorithme retenu: (innov*[text word] OR invent*[tiab] OR discover*[tiab] or breakthrough therapy[tiab] OR medical breakthrough[tiab]) AND (neoplasms/drug therapy [Mesh Terms] OR neoplasms/economics [Mesh Terms] OR oncolo*[ti] OR cancer*[ti] OR hematologic/drug therapy [MeSH Terms] OR hematologic/economics [MeSH Terms] OR hematolog*[ti]) AND (percepti*[ti] OR criter*[ti] OR perspect*[ti] OR eval*[ti] OR approv*[ti] OR assess*[ti] OR défin*[ti] OR concept*[ti])

Quarante-six articles publiés en 2014 ou ultérieurement ont été identifiés et retenus pour analyse. Trente articles parmi les 46 ont été jugés pertinents après évaluation des abstracts. Des fiches de lecture détaillées isolant les critères de définition de l'innovation ont été réalisées. Cette liste de critères a été complétée par ceux identifiés lors des entretiens avec les experts, sur la base de trois questions ouvertes :

- comment définiriez-vous l'innovation ? Existe-t-il dans votre pays des recommandations/critères publics donnant une définition officielle de l'innovation, en particulier en oncologie ?
- existe-t-il plusieurs typologies d'innovation ?
- quels sont, selon vous / votre organisme, les critères permettant de qualifier un médicament anticancéreux innovant ?

❖ Résultats

In fine, une liste de 17 critères participant à définir l'innovation médicamenteuse en cancérologie a été proposée.

Un médicament peut être considéré comme innovant :

S'il répond à un besoin médical non ou mal couvert
S'il n'est pas susceptible d'induire des effets sévères pour le patient
S'il est le 1er médicament d'une nouvelle classe thérapeutique (nouveau mécanisme d'action)
S'il existe des biomarqueurs permettant d'identifier les populations les plus susceptibles de bénéficier du traitement
S'il améliore la survie globale par rapport à l'existant
S'il améliore la survie sans progression par rapport à l'existant
S'il améliore le taux de réponse par rapport à l'existant
Si les résultats d'efficacité du médicament observés dans les essais sont confirmés en vie réelle
S'il augmente la durée de rémission post-traitement pour le patient
S'il améliore la qualité de vie du patient (amélioration de l'autonomie, diminution du trajet et des hospitalisations...)
S'il diminue la durée de traitement pour une performance thérapeutique équivalente ou supérieure
S'il diminue les effets indésirables rencontrés par le patient par rapport aux traitements existants
Si, pour un médicament déjà commercialisé, sa place dans la stratégie thérapeutique évolue
S'il s'ajoute à un traitement déjà existant permettant ainsi un gain thérapeutique supérieur
S'il propose une utilisation simplifiée pour le patient grâce à une nouvelle modalité d'administration
S'il s'insère dans une stratégie thérapeutique et offre une ligne de traitement supplémentaire
S'il est coût/efficace

2.2.2. IDENTIFICATION DES PROCESSUS DE MISE À DISPOSITION FACILITÉE DE L'INNOVATION

❖ Objectif

L'analyse détaillée pour chaque pays ou zone géographique des processus d'évaluation, d'autorisation ou de remboursement avait pour objectif d'obtenir une cartographie des pratiques actuelles, d'en comparer l'approche et le fonctionnement, puis de sélectionner et détailler les processus spécifiques visant à améliorer, faciliter ou accélérer la mise à disposition des médicaments innovants, notamment en cancérologie.

❖ Méthode

Chaque pays retenu pour l'étude dispose de son propre fonctionnement en termes de développement, d'autorisation et d'accès au marché des produits de santé. Certains disposent notamment de processus spécifiques pour les médicaments anticancéreux.

Une revue de la littérature grise permettant de sélectionner les *positions papers* et les publications officielles des organismes identifiés comme participant au cycle de vie du médicament (cf. Composition du panel d'experts) a été réalisée. Une revue d'actualité continue tout au long de la durée de l'étude a également été menée afin de collecter l'information la plus récente, dans un environnement aujourd'hui en profonde mutation dans la majeure partie des pays étudiés.

Cette recherche a été complétée des informations collectées lors des entretiens avec les experts.

❖ Résultats

Des monographies pour chacun des 10 pays / zones géographiques ont été réalisées. L'étude s'est appliquée à identifier et détailler les mécanismes spécifiquement dédiés aux traitements anticancéreux. Cependant, d'autres mécanismes ciblant un périmètre plus général de traitements ont été retenus et présentés car également applicables au périmètre de la cancérologie.

2.3. PHASE 2 : ÉTUDE DE L'ACCEPTABILITÉ DES CRITÈRES D'IDENTIFICATION DE L'INNOVATION ET DE LA FAISABILITÉ DES PROCESSUS D'ACCÈS FACILITÉ AU MARCHÉ

2.3.1. ÉVALUATION DES CRITÈRES DE DÉFINITION ET DES PROCÉDÉS D'ACCÈS AUX INNOVATIONS

❖ Objectif

L'objectif de cette étape était de prioriser les critères participant à la définition de l'innovation identifiés précédemment afin d'identifier ceux participant le plus et le moins à la définition de l'innovation.

❖ Méthode

Le travail de priorisation a été réalisé à partir d'un questionnaire en ligne qui a permis :

- de pondérer chacun des 17 critères sur une échelle de 1 à 10 selon qu'ils étaient considérés comme participant peu ou beaucoup à la définition de l'innovation ;
- d'enrichir la compréhension de la définition de l'innovation au travers de deux questions fermées posées en complément :
 - selon vous, afin de conclure à une innovation, faut-il qu'il y ait un lien particulier entre plusieurs des critères proposés ci-dessus ?
 - faut-il toujours interpréter ce(s) critère(s) au regard de la performance clinique (quand elle est évaluable) pour conclure à une innovation ?

Ce questionnaire a été soumis :

- en anglais aux experts du panel ayant participé aux entretiens ;
- en français à un autre panel de 31 experts établi post hoc par l'INCa, en lien avec la HAS et l'ANSM.

L'analyse des réponses a été structurée en **deux étapes** :

- **étape 1** : priorisation des critères à partir de la note moyenne obtenue ;
- **étape 2** : pour les critères ayant obtenu une note moyenne identique, évaluation du degré de consensus des experts mesuré à partir de l'écart-type des notes attribuées.

Les résultats ont été analysés au global et par profil d'acteur afin d'apporter une vue globale et comparative fine des résultats selon les publics retenus :

- une analyse globale présentant le classement tous acteurs confondus ;
- une analyse géographique comparant le classement par les experts français et celui par les experts internationaux ;
- une analyse par catégorie d'experts permettant d'identifier leurs écarts de perception selon leur rôle dans le circuit du médicament.

❖ Résultats

Au total, 35 experts internationaux (15 régulateurs / organismes de financement, 8 sociétés savantes, 5 représentants de patients, 6 représentants d'industriels et 1 professeur d'université) et 31 experts français (23 sociétés savantes, 2 représentants de patients, 5 représentants d'établissements et 1 représentant des industriels) ont été contactés courant juin 2016.

Parmi eux, 9 experts français et 18 experts internationaux ont répondu au questionnaire.

2.3.2. ÉVALUATION RÉTROSPECTIVE DE L'ACCÈS À L'INNOVATION

❖ Objectif

Cette étape avait pour ambition de classer les pays selon la performance de leur système d'accès au marché concernant l'innovation médicamenteuse en cancérologie.

❖ Méthode

Panel de médicaments

Un panel de nouveaux médicaments dans deux types de cancers (le cancer de la prostate métastatique et le cancer du poumon métastatique) a été sélectionné pour l'analyse.

Ces deux cancers ont été choisis en raison :

- de la diversité des nouveaux médicaments autorisés ces dernières années dans ces indications thérapeutiques (thérapie ciblée, immunothérapie, etc.) ;
- de leur bonne représentativité en termes d'épidémiologie ;
- d'un recul médical nécessaire suffisant concernant les derniers médicaments autorisés dans ces indications thérapeutiques.

Les médicaments ont été sélectionnés en fonction de leur autorisation récente leur conférant un caractère potentiellement innovant.

Les deux tableaux suivants décrivent les médicaments sélectionnés.

Médicaments sélectionnés pour le cancer de la prostate métastatique

	Molécule	Indication
Hormonothérapie	Abiratérone (ZYTIGA)	Zytiga administré avec le prednisone, pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration ayant reçu précédemment une chimiothérapie contenant du docetaxel
	Enzalutamide (XTANDI)	Xtandi administré pour le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration ayant reçu précédemment une chimiothérapie contenant du docetaxel
Chimiothérapie	Cabazitaxel (JEVTANA)	Jevtana administré en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docetaxel
Immunothérapie	Sipuleucel-T (PROVENGE)	Provenge administré en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée
Médicament radiopharmaceutique	Radium 223 (XOFIGO)	Xofigo administré dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues

Médicaments sélectionnés pour le cancer du poumon non à petite cellule métastatique

	Molécule	Indication
Immunothérapie	Nivolumab (OPDIVO)	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non-à-petites cellules (CBNPC) de type épidermoïde localement avancé ou métastatique après une chimiothérapie antérieure
	Pembrolizumab (KEYTRUDA)	Traitement de patients avec métastases, PD-L1 positifs, CBNPC, avec une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie contenant un sel de platine
Chimiothérapie	Pemetrexed (ALIMTA)	Pour les personnes atteintes d'un cancer du poumon non à petites cellules non squameuses, utilisé soit en combinaison avec le cisplatine, pour des patients n'ayant pas eu de traitement auparavant soit seul pour les patients ayant reçu un autre traitement précédemment, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde
Thérapie ciblée	Afatinib (GIOTRIF)	Pour les patients qui ont un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé. Utilisé pour les patients dont les cellules ont une mutation des gènes fabricant une protéine appelée EGFR
	Crizotinib (XALKORI)	Pour le traitement de patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules localement avancé ou métastatique après un échec d'au moins un cycle de chimiothérapie
	Ramucirumab (CYRAMZA)	En combinaison avec le docetaxel, pour les patients ayant un cancer métastatique du poumon non à petites cellules

L'avis des experts du panel a été demandé sur les innovations qu'ils jugent majeures dans les deux cancers choisis afin de comparer leurs réponses aux médicaments sélectionnés et de valider la liste des médicaments sur laquelle travailler.

Étude de deux bases de données apportant des informations sur l'évaluation, le prix et le remboursement des médicaments pour un panel de 11 médicaments

❖ Objectif

Cette analyse a eu pour objectif d'identifier les principales tendances (convergences et divergences) concernant la nature des décisions des agences en termes d'autorisation de mise sur le marché et de positionnement par rapport au remboursement et les délais de décisions de ces acteurs. Cette analyse nourrit la réflexion menée sur la pertinence des différents systèmes quant à la mise à disposition des différents médicaments auprès des patients.

❖ Méthode

L'analyse des informations requêtées des bases Prismaccess et Evalumade et complétées avec les informations publiques mises à disposition par les organismes d'évaluation, a permis d'extraire et de comparer quatre données pour les médicaments retenus, dans les pays de l'étude :

- la première décision relative à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- la date de la décision d'AMM ;
- le positionnement initial des agences de HTA à la suite de l'évaluation des médicaments ;
- la date de la décision des agences de HTA.

Seule la date de la première indication thérapeutique a été retenue pour cette analyse.

❖ Résultats

À l'issue de l'analyse de ces quatre données, une vision tendancielle du classement des différents systèmes de santé a été mise en avant. De ce classement, des tendances générales d'évaluation propres à chacun des systèmes ont pu être avancées.

Estimation du taux de pénétration d'un panel de médicaments dans les pays de l'étude à partir de bases de données nationales publiques

❖ Objectifs

Cette étape avait pour objectif d'appréhender, via une analyse quantitative, le niveau de consommation du panel de médicaments dans les différents pays.

❖ Méthode

L'estimation du taux de pénétration du marché a été estimée par le ratio :

Nombre de boîtes vendues / Population du pays

Le nombre de boîtes vendues a été recherché dans les bases de données publiques de consommation des médicaments des différents pays du benchmark.

Aucun des pays de l'étude ne dispose de bases de données publiques exhaustives en matière de données de consommation des médicaments dispensés en ville et à l'hôpital. Des demandes de données exhaustives et/ou détaillées, ont donc été faites auprès des représentants des industriels des différents pays. Elles n'ont pas abouti. Par conséquent, l'estimation du nombre de boîtes vendues a été réalisée via l'analyse de rapports publiés, périodiquement mis à jour et souvent non exhaustifs quant aux médicaments considérés. Cette absence d'exhaustivité des rapports est a priori liée au caractère encore nouveau des médicaments considérés.

Concernant les médicaments du cancer de la prostate, le rapport a été réalisé sur la population de plus de 65 ans en raison de l'épidémiologie de la maladie (population âgée).

❖ Résultats

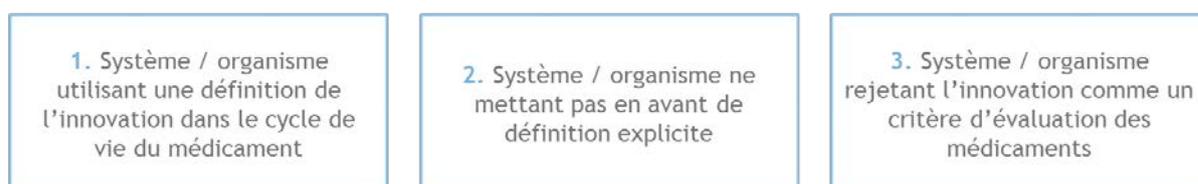
Des sources d'information ont été identifiées dans 3 pays de l'étude, en plus de la France.

Pays	Source de données
Australie	Expenditure and prescriptions twelve months to 30 June 2015 - PBS Information
Royaume-Uni	HSIC - Hospital prescribing - England 2013-2014
Etats-Unis	Medicare - Part D - 2013
France	Medic'AM et données ATIH sur la liste en sus

Le manque de données publiques de consommation sur les médicaments retenus ne permet pas de dégager de conclusion robuste et significative. Par conséquent, l'analyse ne sera pas restituée dans ce rapport. L'accès à des bases privées, plus complètes, pourrait permettre de compléter cette analyse en obtenant une estimation plus précise du nombre de boîtes vendues de chacun des médicaments considérés. Toutefois, l'indicateur « taux de pénétration du marché par un médicament innovant » semble pertinent pour juger de l'efficacité du système de régulation d'un pays, dès lors que des données permettant de l'estimer sont disponibles.

3. RÉSULTATS : EXISTE-T-IL UNE DÉFINITION DE L'INNOVATION MÉDICAMENTEUSE DANS UNE LOGIQUE D'ACCÈS AU MARCHÉ?

Trois situations sont observées quant au positionnement des différents pays de l'étude au regard d'une définition de l'innovation



Un nombre limité d'organismes et de systèmes reconnaissent une définition de l'innovation lors des processus d'évaluation ou de développement des médicaments.

Quelques organismes se sont positionnés sur une définition de l'innovation qu'ils mobilisent au cours des différents processus d'évaluation des médicaments intervenant lors des décisions d'accès anticipé ou facilité au marché ou lors de la définition des conditions de prise en charge des médicaments. Cette définition s'appuie sur l'identification d'une combinaison de critères cliniques cohérents avec les critères mobilisés lors de l'évaluation des médicaments en vue de leur autorisation de mise sur le marché ou de la définition des conditions de mise sur le marché. Les dispositifs identifiés sont :

Le Breakthrough therapy designation mis en place par la FDA aux États-Unis :

- cette appellation a été initiée en 2012 par le FDA Safety and Innovation Act – Section 902, et vise à accélérer le développement et l'évaluation des médicaments bénéficiant de l'appellation ;
- bien que n'utilisant pas explicitement la notion d'innovation dans son nom et sa définition, l'appellation est reconnue par les experts américains et internationaux comme étant la désignation de référence pour qualifier un médicament d'innovant ;
- les critères permettant la qualification d'un traitement de Breakthrough therapy par la FDA sont classiques des résultats cliniques attendus lors de l'évaluation d'un médicament, à savoir :
 - médicament appelé à traiter, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs autres médicaments, une maladie grave ou mortelle ;
 - **et** existence d'indicateurs cliniques préliminaires montrant des bénéfices significatifs par rapport à l'existant, sur un ou plusieurs critères cliniques significatifs pouvant notamment être observés à des stades précoces de développement des médicaments.

Le Promising Innovative Medicine (PIM) mis en place au Royaume-Uni lors du développement de l'Early Access to Medicine Scheme (EAMS) :

- lancé en avril 2014, l'EAMS a pour objectif général de permettre un accès à des médicaments n'ayant pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour des patients atteints de pathologies graves ou mortelles ;
- la qualification de PIM est la première étape du programme et donne un signal précoce dans son développement à l'éligibilité potentielle du médicament à la suite du dispositif tout en permettant à l'industriel de bénéficier de contacts précoces avec le MHRA, le NICE et le NHS ;
- la qualification de Promising Innovative Medicine est décidée sur la base de données cliniques de phases I et II ;
- là encore, les critères permettant d'obtenir la qualification de PIM sont des critères standards dans l'évaluation des médicaments :
 - médicament amené à traiter, diagnostiquer ou prévenir une pathologie mortelle ou grave, sur la base de données épidémiologiques quantifiables et objectives (mortalité, morbidité, qualité de vie) ;
 - avec la possibilité de répondre à un besoin médical non couvert ;
 - présentant une amélioration significative du bénéfice sur la base de données non cliniques et cliniques dès la phase I ;
 - et avec des effets indésirables acceptables par rapport aux bénéfices attendus sur la base de données scientifiques préliminaires.

En novembre 2015, soit un an et demi après son lancement, 11 médicaments ont obtenu la qualification de PIM pour 18 candidatures, dont une majorité en oncologie³.

Algorithme italien d'identification et de valorisation de l'innovation :

- le système italien évalue, en parallèle du dépôt de dossier pour fixation de prix et définition des conditions de remboursement, le degré d'innovation du médicament. Le résultat obtenu participe ensuite à la négociation des conditions d'accès au marché ;
- 3 critères ont été définis comme participant à définir le degré d'innovation du médicament. Ces critères sont très proches de ceux aujourd'hui utilisés en France par la HAS :
 - classement préliminaire selon la gravité des pathologies ciblées ;
 - médicament apportant une réponse à un besoin médical non ou mal couvert (total, partiel, sans besoin médical) ;
 - amélioration du service médical rendu (majeur, modéré, mineur) ;

En complément de ces critères standards, une révision est en cours, mais pas encore implémentée, afin d'intégrer une dimension médico-économique à la définition et classification du degré d'innovation, critère jusqu'alors très marginalement identifié dans la définition de l'innovation.

Un échange avec une agence de régulation a identifié leur souhait de promouvoir le développement de médicaments avec un nouveau mécanisme d'action.

Une majorité de systèmes et d'organismes ne reconnaissent pas de définition officielle objective à l'innovation médicamenteuse dans les processus d'évaluation, mais acceptent l'identification de l'innovation *via* différents critères objectifs.

³ PWC, The Early Access to Medicines Scheme (EAMS) An independent review, 2016

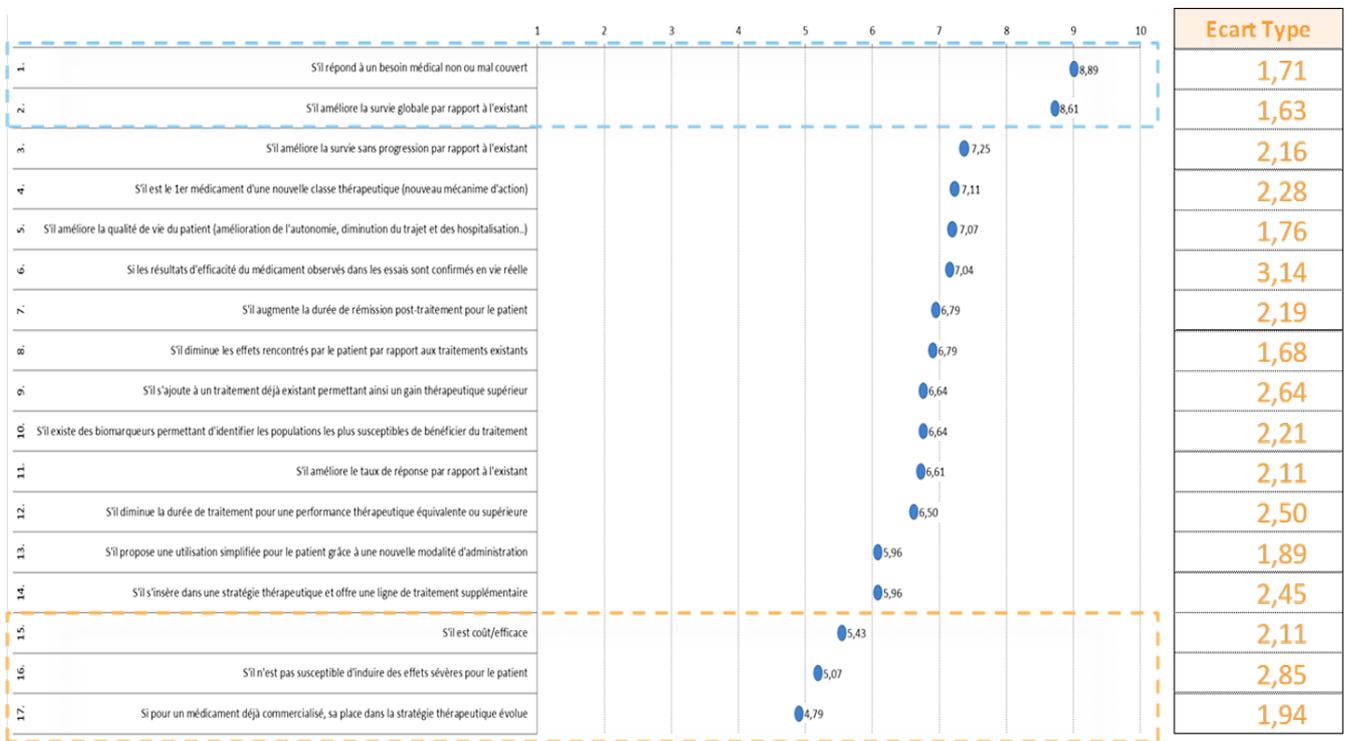
La revue de littérature ainsi que les entretiens d'experts n'ont globalement pas permis d'identifier de définition officielle de l'innovation médicamenteuse en cancérologie.

Les résultats mettent en avant une réticence à retenir une définition officielle de l'innovation en raison du caractère restrictif et contraignant d'une telle approche. L'innovation est en effet perçue comme une approche évolutive nécessitant adaptabilité et modularité en fonction des différents médicaments et des différentes pathologies.

En dépit de l'absence de définition officielle de l'innovation, les recherches effectuées ont permis de mettre en avant un certain nombre de critères objectifs identifiés comme participant à définir l'innovation.

Le positionnement des deux panels d'experts, français et internationaux, quant à la priorisation des différents critères, traduit l'approche actuelle de la définition de l'innovation médicamenteuse.

Classement global, tous experts confondus



Deux critères « classiques » se détachent et remportent un niveau élevé de consensus (participation importante à la définition de l'innovation médicamenteuse) :

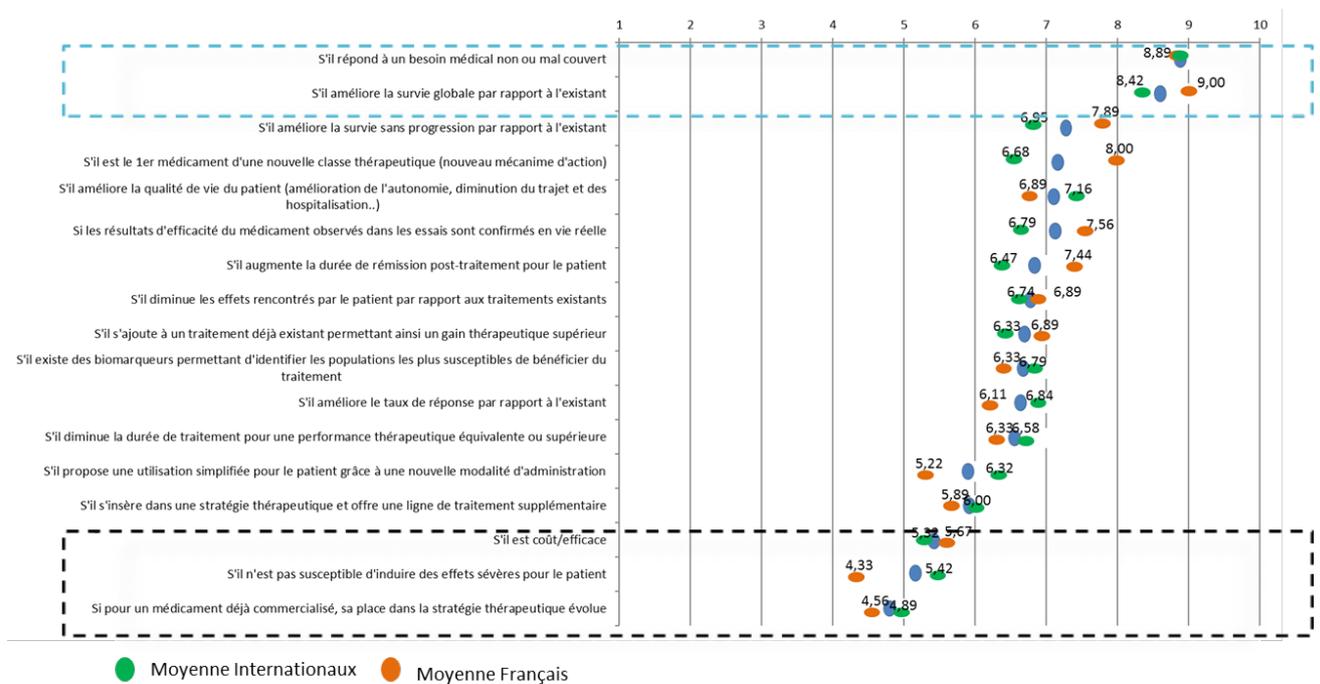
- la réponse à un besoin médical non/mal couvert ;
- l'amélioration de la survie globale.

Les autres critères ne se détachent pas, à l'exception des trois derniers, largement considérés comme contribuant faiblement à définir l'innovation, à savoir :

- **la notion de coût/efficacité.** Cela traduit le peu de valorisation actuelle de l'approche médico-économique dans la définition de l'innovation ;
- **l'absence d'effet sévère pour le patient.** Un critère qui n'est pas considéré comme un critère d'innovation mais comme un prérequis inhérent au développement de tout médicament ;
- **enfin, l'évolution d'un médicament dans la stratégie thérapeutique.** Cela traduit notamment une vision de l'innovation qui réside dans les caractéristiques même d'un médicament plus que dans son utilisation dans les lignes de traitement.

En complément du classement des critères, a été soulevé l'intérêt de combiner plusieurs critères pour aboutir à une définition de l'innovation pour 87 % des experts internationaux et 44 % du panel français.

Classement français vs international



Le graphique montre l'existence d'un consensus des experts internationaux et français :

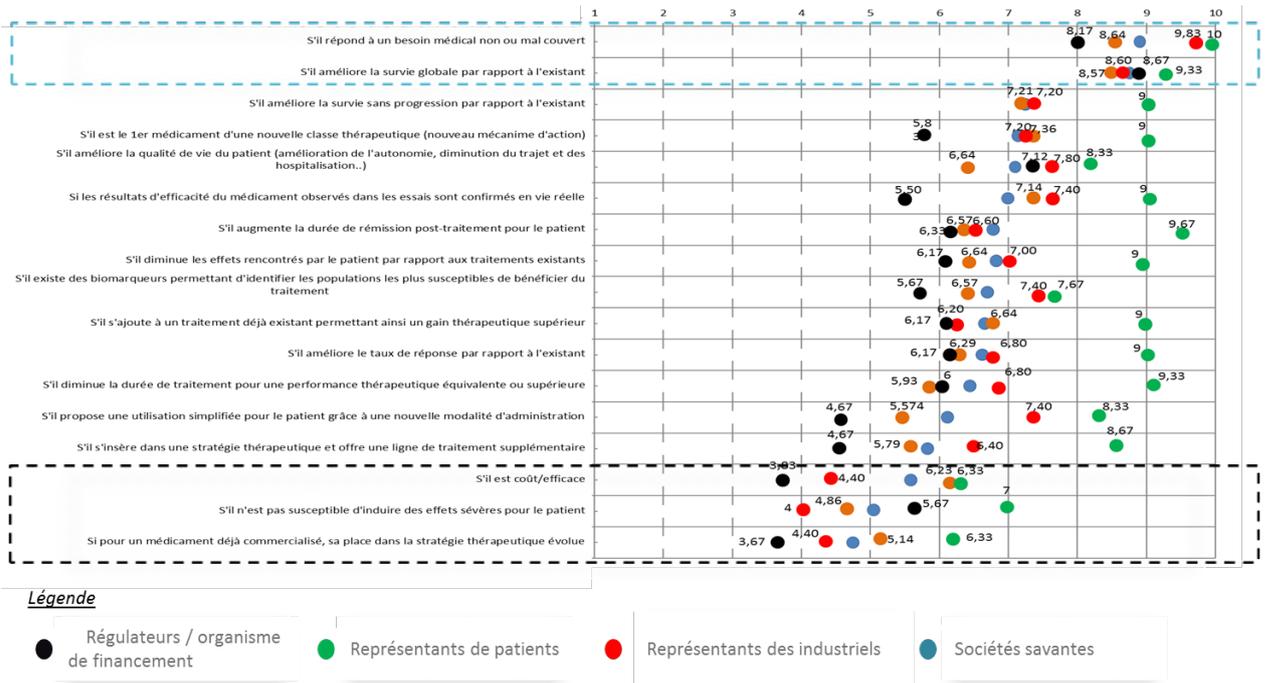
- quant aux deux critères participant le plus à la définition de l'innovation ;
- quant aux trois critères participant le moins à la définition de l'innovation médicamenteuse en cancer.

La segmentation France vs international montre peu de différences dans la priorisation globale des critères, notamment concernant les premiers et derniers critères valorisés. Parmi les différences à noter, le panel d'experts français valorise davantage dans l'absolu le nouveau mécanisme d'action, les résultats cliniques de survie sans progression et les résultats d'efficacité clinique observés en vie réelle, quand le panel d'experts internationaux tend à davantage prioriser le critère d'amélioration de la qualité de vie des patients.

Ce graphique montre que les points identifiés précédemment sont partagés quelle que soit la catégorie d'experts interrogés :

- régulateurs / organisme de financement
- représentants des patients
- représentants des industriels
- sociétés savantes

Classement par catégorie d'experts



L'analyse par catégorie d'experts reflète la tendance globale du positionnement des différents acteurs. Néanmoins, le nombre limité de retours par catégorie d'experts limite la significativité et la robustesse des résultats.

Plusieurs constats peuvent être posés :

- des notes globalement plus élevées pour les représentants de patients et des industriels par rapport aux autres acteurs, traduisant une volonté forte de valoriser l'innovation des médicaments pour faciliter leur mise à disposition ;
- à l'inverse, une valorisation tendancielle plus basse des critères par les régulateurs / organismes de financement, reflet de contraintes fortes dans l'évaluation des médicaments ;
- en outre, une valorisation particulièrement basse du critère de coût/efficacité par les régulateurs/organismes de financement et les représentants des industriels pour lesquels les données cliniques ont davantage de poids ;
- enfin, une contribution faible du nouveau mécanisme d'action à la notion d'innovation pour les régulateurs / organismes de financement, au profit des données cliniques et de la valorisation des bénéfices cliniques dans l'innovation.

La priorisation des critères reste proche et cohérente entre les catégories d'acteurs, notamment pour les critères les plus et les moins valorisés dans le classement global.

Quelques organismes ne reconnaissent pas l'innovation comme participant à l'évaluation des médicaments. Le NICE et l'ASCO notamment ne reconnaissent pas aujourd'hui l'innovation comme étant une donnée spécifique à prendre en compte dans l'évaluation, car la donnée est déjà prise en compte dans le processus d'évaluation standard existant.

L'ASCO, via son groupe *Value in Cancer Care Task Force* s'est intéressé à développer un Value Framework, consistant à définir un cadre d'évaluation de la valeur d'un traitement pour les professionnels de santé et les patients au regard du contexte de ce dernier et de ses préférences individuelles. Tout en essayant de prendre en compte le coût des traitements, son objectif est d'évaluer la valeur des nouvelles thérapies anticancéreuses sur la base de divers critères cliniques :

- bénéfices cliniques ;
- effets indésirables ;
- amélioration des symptômes du patient ;
- qualité de vie ;

À l'issue de ces premiers travaux, les critères sur lesquels repose l'évaluation de la valeur d'un médicament sont principalement des critères cliniques classiques, ne permettant pas d'identifier explicitement l'innovation et de la définir de façon générale.

CONCLUSIONS

L'étude a souligné la prise en compte explicite marginale de l'innovation dans les processus actuels d'évaluation et n'a pas permis d'identifier de définition stable officielle et partagée de l'innovation auprès des autorités sondées.

Si certains pays s'appuient sur l'innovation comme valeur centrale dans le cadre de l'évaluation des traitements, les critères retenus permettant de juger du caractère innovant sont alors principalement des critères cliniques participant traditionnellement à l'évaluation du bénéfice / risque des traitements. La tendance observée dans un des pays visant à considérer l'innovation comme liée à un nouveau mécanisme d'action (nouvelle classe thérapeutique ou « first in class ») traduit une évolution dans les réflexions autour du développement attendu des médicaments, et limiter ainsi le développement et l'arrivée nombreuse de médicaments similaires (« Me too drugs » sur le marché).

Pour la majorité des organismes ne s'appuyant pas sur des mécanismes d'évaluation de l'innovation précis, l'interrogation des différentes parties prenantes a conduit au constat partagé que les critères retenus pour la définition de l'innovation sont des critères cliniques classiques mobilisés dans le ratio bénéfice / risque. Les critères moins classiques tels que les critères médico-économiques ou l'évolution de la place d'un médicament déjà existant dans la stratégie thérapeutique sont perçus de manière marginale comme participant à la définition de l'innovation.

Enfin certains organismes tels que l'ASCO et le NICE, ne reconnaissent pas de valeur spécifique à l'innovation, considérée comme déjà prise en compte dans le processus d'évaluation standard utilisé.

Si définir précisément l'innovation rencontre aujourd'hui certaines réticences de la part des systèmes étudiés, l'arrivée facilitée sur le marché des médicaments apportant de réels bénéfices pour les patients, notamment en oncologie occupe une place centrale dans les réflexions actuelles. Ceci conduit à la mise en place et au développement de mécanismes spécifiques facilitant la mise à disposition sur le marché des médicaments mobilisant un ou plusieurs des critères d'identification de l'innovation présentés précédemment.

4. RÉSULTATS : QUELS SONT LES MÉCANISMES PROPOSÉS PAR LES PAYS POUR FACILITER OU ACCÉLÉRER LA MISE À DISPOSITION SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS INNOVANTS ?

4.1. INTRODUCTION

L'étude du fonctionnement des différents pays concernant la mise à disposition des médicaments a permis de faire ressortir plusieurs mécanismes d'intérêt, à chaque étape de la vie du médicament.



En dépit de spécificités nationales, de grandes tendances communes se détachent de cette analyse.

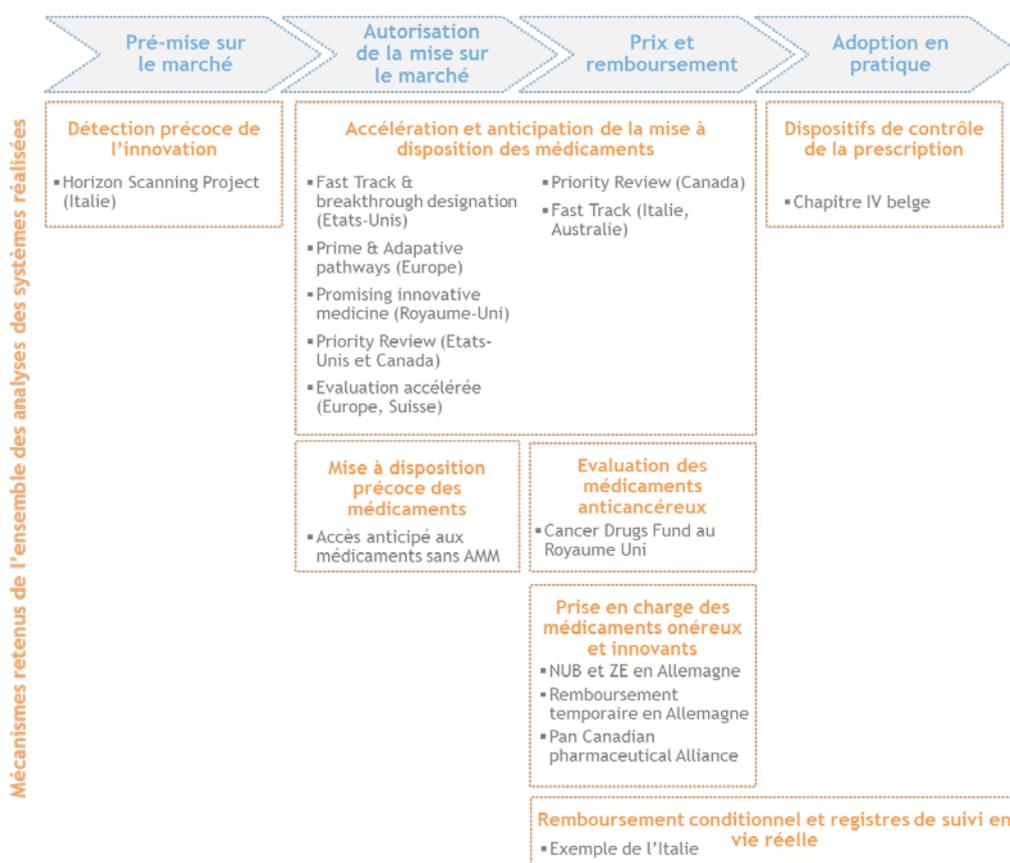


L'étude a permis une analyse détaillée de chacun des systèmes nationaux en termes de mécanismes d'évaluation des médicaments.

Ce rapport présente les mécanismes les plus novateurs et les plus facilitateurs pour la mise à disposition des médicaments, et potentiellement porteurs de réflexion pour les pilotes de l'action 5.7 du Plan cancer 2014-2019.

4.2. MÉCANISMES IDENTIFIÉS

Le schéma ci-dessous illustre les mécanismes clés identifiés dans les systèmes de santé nationaux. Ils seront ultérieurement décrits de façon exhaustive dans le rapport.



4.3. DISPOSITIFS DE DÉTECTION PRÉCOCE DES MÉDICAMENTS INNOVANTS

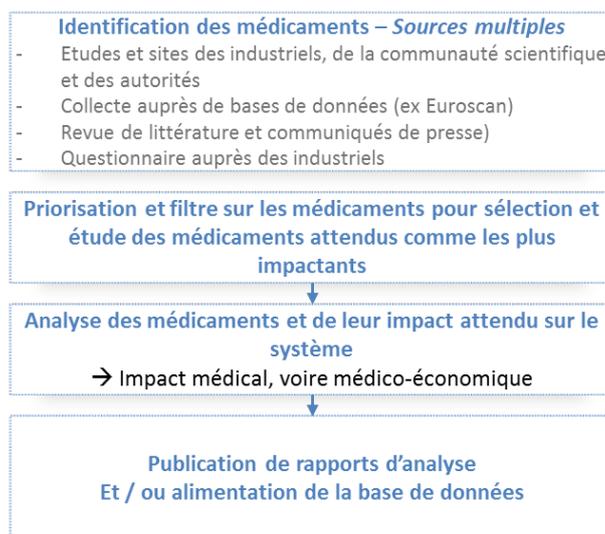
Face au développement de nombreux médicaments et afin de disposer d'une vision anticipée de ces produits, plusieurs pays ont mis en place des dispositifs de détection précoce des médicaments innovants.

En amont des dépôts de dossier de demande d'AMM, des dispositifs de détection précoce des médicaments innovants se développent pour donner une vision anticipée du marché. Bien que différents dans l'organisation et la nature des données analysées, l'ensemble de ces dispositifs de détection partagent l'ambition d'identifier de manière anticipée les médicaments à venir et ainsi, d'une part d'apprécier et anticiper la charge d'évaluation attendue pour les agences de régulation, et, d'autre part, d'évaluer l'impact médical potentiel, voire économique, de ces nouveaux médicaments sur le système de santé des pays.

En dépit de leurs spécificités, ces dispositifs de détection précoce obéissent généralement à un processus global commun de :

- détection des produits de santé auprès des industriels ;
- détection des produits de santé grâce aux bases de données ;
- filtre et sélection des médicaments les plus innovants ou attendus comme les plus impactant pour le système de santé pour réalisation d'une étude / rapport d'analyse plus détaillée.

Processus standardisé



L'Italie, le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis ont notamment mis en place ce type de dispositif dont l'objectif est de donner une vision d'ensemble aux acteurs du système, avec, pour la majeure partie d'entre eux (à l'exception de l'Italie), *a minima* une partie des travaux rendus publics. La réalisation et la gestion de ces dispositifs obéissent quant à elles à différentes approches selon les pays considérés.

Pays	Acteurs responsables de la réalisation et de la gestion
Italie	Centre local de santé de Vérone → Développement d'un partenariat avec le National Prescribing Centre de Liverpool
Canada	CADTH/pCODR, agence canadienne de régulation du médicament
Etats-Unis	ECRI Institute, organisation non gouvernementale travaillant pour l'ARHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality), en partenariat avec des opérateurs privés
Royaume-Uni	Equipe pluridisciplinaire partiellement dédiée de l'Université de Birmingham

Outre la détection et l'évaluation de l'impact médical des médicaments innovants émergents, les dispositifs de détection précoce peuvent également effectuer une analyse de l'impact économique des nouveaux médicaments sur les systèmes de santé. Cette approche est notamment engagée par l'Horizon Scanning italien. Des difficultés à estimer précisément cet impact économique ont cependant été observées. En effet, ces évaluations s'avèrent souvent erronées car dépendantes des accords négociés lors des échanges entre industriels et autorité de régulation lors de l'évaluation des dossiers.

Chaque système propose un niveau d'analyse différent. Tandis que certains pays proposent une base de données consolidées des médicaments attendus, d'autres approfondissent l'analyse en proposant une étude plus détaillée de l'impact attendu de certains médicaments sur le système de santé.

L'Horizon Scanning italien réalise par exemple une analyse clinique et une évaluation de l'impact économique des médicaments, formalisée par la production de rapports proposés à 36 mois, 18 mois et 12 mois avant l'autorisation de mise sur le marché. Le Canada collecte quant à lui des informations pour constituer une base d'informations pour le Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), sans analyse additionnelle

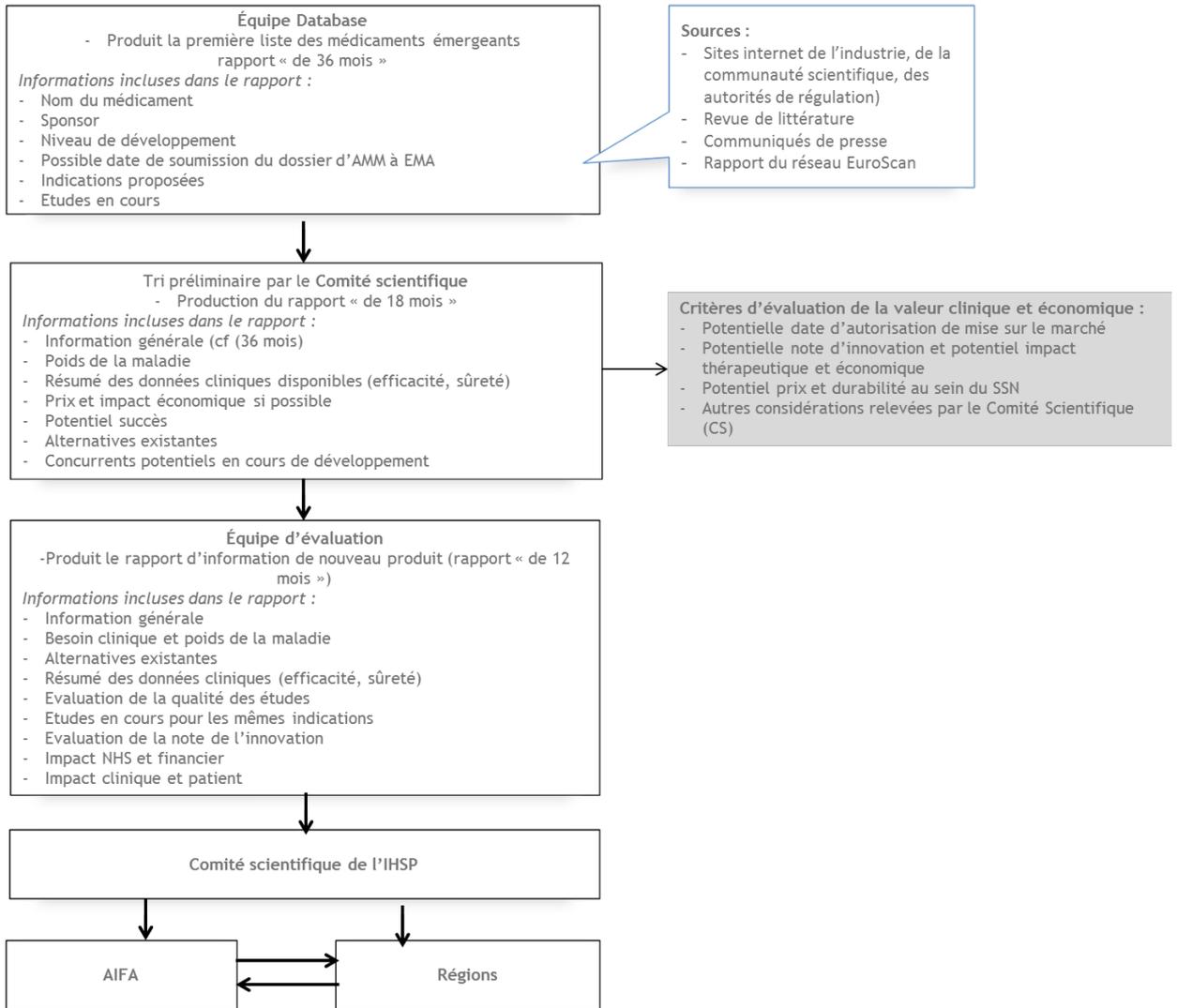
Remarque : Les critères de priorisation des technologies de santé émergentes varient selon les systèmes de santé nationaux.

Présentation détaillée de l'Italian Horizon Scanning Project (IHSP)

L'Italie a développé un *Horizon Scanning* avec pour objectifs de :

- 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 ;
- évaluer le potentiel impact économique et clinique de ces médicaments au sein du Service national de santé italien ;
- apporter une information à l'ensemble des acteurs du système de santé (régulateurs, organismes de financement, société savantes et associations de patients) sur les innovations attendues ;
- identifier des besoins de recherche.

Processus d'évaluation de l'innovation mis en place dans le cadre de l'Italian Horizon Scanning Project



Le dispositif italien propose une analyse de l'impact économique attendu sur le traitement des futurs médicaments particulièrement innovants. Cependant, au regard des difficultés à anticiper le prix ainsi que les conditions de remboursement des médicaments, cette analyse n'est pas considérée aujourd'hui comme suffisamment précise et fiable.

L'organisation est structurée en trois équipes

<u>Équipe Database</u>	<ul style="list-style-type: none">• 10 membres : 6 pharmaciens (3 temps pleins et 3 temps partiels), 3 IT data manager (à temps partiel) et un employé administratif (à temps partiel)• Missions<ul style="list-style-type: none">• Collecte et met à jour la base de données• Production de la liste à 36 mois des médicaments émergents
<u>Comité scientifique</u>	<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">• Etablit les procédures d'évaluation, priorise les médicaments• Identifie 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.)
<u>Équipe évaluation</u>	<ul style="list-style-type: none">• 50 cliniciens (médecine et chirurgie), secrétariat scientifique avec 6 pharmaciens (3 temps 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 (informations générales, besoin clinique, données cliniques, alternatives existantes, Impact NHS et financier, impact clinique et patient, note innovation → transmis AIFA et instances régionales)

D'autres systèmes proposent des dispositifs de détection précoce moins formels et structurés. Ainsi, la Suisse dispose d'une réunion « *Portfolio* » durant laquelle les industriels peuvent présenter les médicaments en cours de développement. L'Australie organise aussi annuellement une réunion informelle avec l'ensemble des acteurs en lien avec les médicaments pour échanger sur les médicaments innovants attendus.

CONCLUSION

L'augmentation du volume de nouveaux traitements anticancéreux et l'accélération de leur mise à disposition rendent nécessaire l'anticipation des innovations pour l'ensemble des parties prenantes du système de santé (régulateurs, organismes de financement et sociétés savantes notamment).

L'ensemble des systèmes de détection précoce s'appuie sur les bases d'essais cliniques existantes pour initier la collecte d'information, principalement sur les essais de phase II et III.

Avec une analyse anticipée deux à trois ans avant l'arrivée sur le marché des médicaments, ces outils permettent :

De favoriser la prise de conscience du public des innovations à attendre ; les modèles les plus aboutis partagent les résultats publiquement ;

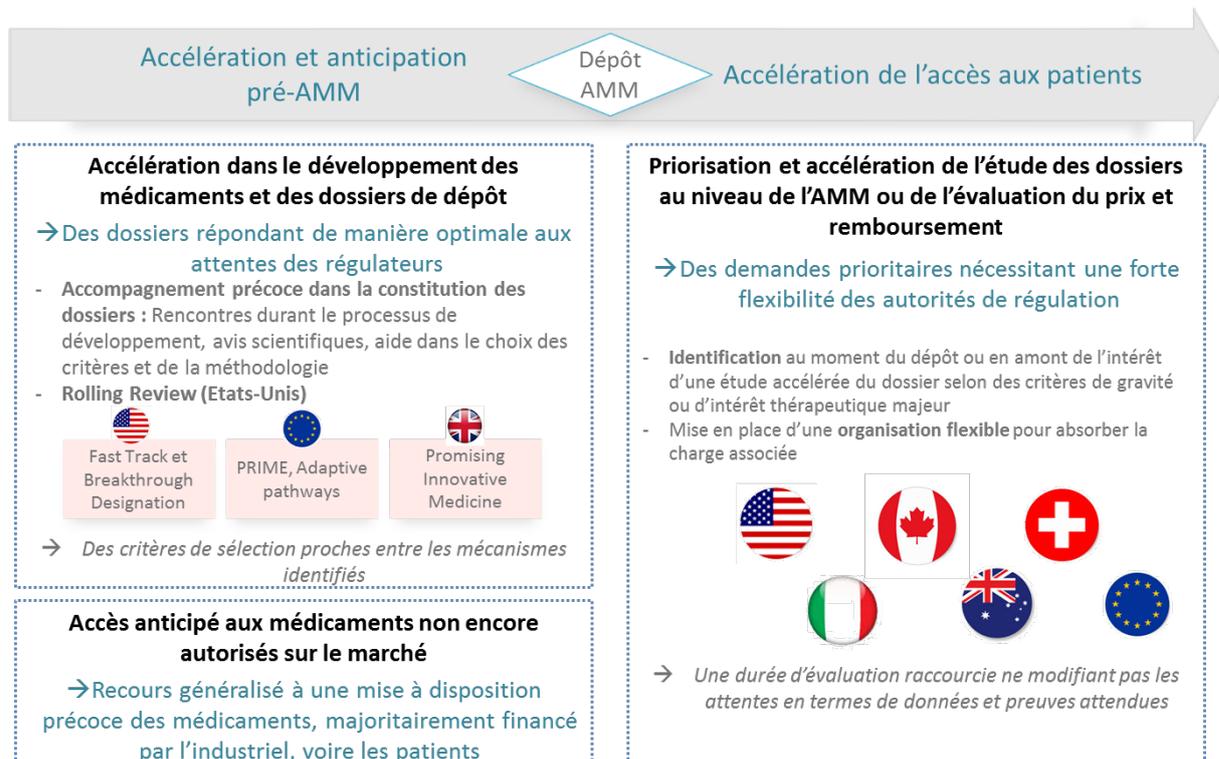
De préparer les nouvelles logiques d'évaluation des médicaments ;

D'anticiper l'impact organisationnel, voire budgétaires sur les systèmes de santé en place.

Enfin, la majeure partie des systèmes de détection précoce de l'innovation sont opérés par un tiers indépendant des autorités et des industriels pour la réalisation de ces analyses.

4.4. ACCÉLÉRATION ET ANTICIPATION DE LA MISE À DISPOSITION DES MÉDICAMENTS

Face à la croissance des autorisations de mise sur le marché (exemple : 65 autorisations de nouveaux médicaments par l'EMA en 2010 vs 92 en 2014⁴) et afin de permettre un accès plus rapide aux médicaments innovants aux patients, plusieurs pays ont mis en place des processus d'accélération et d'anticipation de l'autorisation de mise sur le marché.



4.4.1. DISPOSITIFS PROPOSÉS EN AMONT OU LORS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

❖ Accélération dans le développement des médicaments et des dossiers de dépôt

Un premier axe d'optimisation des processus d'autorisation vise à proposer un accompagnement précoce des industriels par les autorités en charge de l'étude des dossiers lors des phases de développement, notamment pour les médicaments identifiés comme prometteurs, afin de faciliter la constitution des dossiers, l'adéquation des critères cliniques avancés avec les attentes officielles et la constitution d'un dossier cohérent et complet permettant ainsi un traitement facilité.

⁴ EMA, Record number of medicines for rare diseases recommended for approval in 2014 Number of medicines with new active substances continues to increase, Press release, 09/01/2015

Quels mécanismes identifiés ?

Organismes responsables	Mécanismes mis en place	Critères de sélection	Accompagnement proposé
FDA (Etats-Unis)	Fast track designation	Pathologies graves ou mortelles et besoin médical non couvert	- Interactions rapprochées avec la FDA (échanges physiques et écrits) - Révision continue (Rolling Review)
	Breakthrough therapy designation	- Pathologies graves ou mortelles - Preuve clinique préliminaire démontrant un service médical rendu important sur un critère clinique significatif	Similaires à ce qui est proposé pour le Fast track + - Accompagnement intensif sur le développement, dès la phase I - Mobilisation de seniors manager et d'un gestionnaire de projet expérimenté et multidisciplinaire pour assurer la liaison entre les interlocuteurs et faciliter la coordination de l'étude du dossier
EMA (Union européenne)	PRIME	- Médicaments répondant à un besoin médical non satisfait, sur la base de données cliniques précoces - Ou pouvant offrir un avantage thérapeutique sur des traitements existants	Conseils scientifiques et dialogues précoces avec l'EMA pour améliorer le format des essais cliniques et optimiser la robustesse des données sur les bénéfices et les risques
	Adaptive pathways	- Médicament répondant à un besoin médical important non satisfait - Traitement/pathologies nécessitant de longues études - Sur la base d'un marqueur de substitution pouvant potentiellement prédire les bénéfices cliniques	- Développement itératif : autorisation par étape - Initialement, autorisation pour une population ciblée - Puis ouverture à d'autres populations - Rencontre et participation précoce entre les diverses parties prenantes pour mettre en place et optimiser des essais cliniques adaptés - Recueil des données de vie réelle tout au long de l'étude
MHRA (Royaume-Uni)	Promising innovative medicine (1 ^{ère} étape du Early Access Medicine Scheme)	- Maladie grave ou mortelle - Besoin médical non couvert - Performance clinique prometteuse à l'issue des phases I et II, sur la base de données cliniques et non cliniques disponibles à ce stade - Ratio bénéfice/risque positif	- Mobilisation des conseils scientifiques du MHRA et de l'office innovation pour le plan de développement du médicament - 1 ^{ère} phase pré-requise pour intégrer le Early Access Medicine Scheme

Les critères d'éligibilité à ces dispositifs restent proches tout comme la nature de l'accompagnement proposé.

La FDA aux États-Unis propose également le principe de *Rolling Review*. Ce processus consiste en un dépôt au fil de l'eau des sections complétées du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché au fur et à mesure du recueil des données et de leur réalisation. L'intérêt avancé d'un tel dispositif est le gain de temps observé pour l'industriel avec une étude continue du dossier et non concentrée sur le dossier final et pour la FDA avec une vision anticipée des dossiers et une charge lissée.

❖ Accès anticipé aux médicaments non encore autorisés sur le marché

Des mécanismes ont été mis en place de manière généralisée par l'ensemble des pays de l'étude afin de permettre aux patients un accès précoce aux médicaments non encore autorisés (dossier non encore déposé ou en cours d'étude pour l'autorisation de mise sur le marché, la fixation du prix ou les conditions de remboursement). Ces dispositifs permettent notamment à des patients ne pouvant être éligibles aux essais cliniques de bénéficier de traitements prometteurs.

Les mécanismes permettent un accès en cohorte ou individualisé et sont, dans la majeure partie des pays, financés de manière privée, soit par l'industriel qui met le médicament à disposition des patients, soit par les patients directement ou par leurs assurances de santé privées.

Cet accès s'éteint une fois le médicament mis officiellement à disposition des patients sur le marché.

La liste des programmes existants identifiés dans les pays de l'étude ainsi que leurs modalités de financement sont présentées en annexe de ce rapport.

4.4.2. PRIORISATION ET ACCÉLÉRATION DU TRAITEMENT DES DOSSIERS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ OU DE PRICING ET REMBOURSEMENT

Lors du dépôt de dossier et selon l'intérêt identifié pour le médicament concerné, des dispositifs d'accélération ou de priorisation de l'évaluation du dossier existent. Ces dispositifs ont pour objectif d'accélérer la mise à disposition du médicament.

L'évaluation prioritaire des médicaments concernés nécessite une forte flexibilité des autorités de régulation. En effet, une fois le statut prioritaire obtenu (principalement à la demande de l'industriel), les agences d'évaluation ajustent leurs organisations afin d'absorber la charge associée à la modification de l'ordre des dossiers à étudier.

En sus de l'étude prioritaire de certains dossiers, certains mécanismes proposent davantage une étude accélérée des dossiers grâce à une concentration des ressources, permettant un examen et une mise sur le marché plus rapide de traitements jugés prometteurs, notamment pour des pathologies sévères. Ce processus d'évaluation prioritaire développé par exemple au Canada permet un gain dans l'évaluation des dossiers de 120 jours, soit un délai raccourci de près de 50 % par rapport au processus standard.⁵

Mécanismes de priorisation et d'accélération identifiés

							
Au niveau de l'AMM	Objectif	Priorisation des ressources et réduction du délai d'évaluation	Réduction du délai d'évaluation	Réduction du délai d'évaluation	Priorisation des ressources		
	Mécanisme	Priority Review par la FDA	Accelerated Assessment par l'EMA	Procédure accélérée et procédure d'annonce préalable par Swissmedic	Priority Review et programme d'accès spécial par Santé Canada		
Au niveau du prix et remboursement	Objectif				Priorisation du dossier	Réduction du délai d'évaluation	Dépôt parallèle
	Mécanisme				Priority Review par le pCODR	Fast Track par AIFA	Fast Track par le PBAC

⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2014). Procedure for the Priority Review. Consulté en ligne à <https://www.cadth.ca/cdr-update-issue-102>

CONCLUSIONS

Les pays étudiés se mobilisent autour d'une accélération de la mise à disposition des médicaments innovants pour les patients, notamment pour des pathologies graves et complexes disposant d'alternatives thérapeutiques limitées.

La FDA aux États-Unis octroie des autorisations de mise sur le marché à des stades de plus en plus précoces. Les dispositifs de priorisation identifiés permettent une mise à disposition également de plus en plus précoce, sur la base de résultats de phases II / III, renforçant la nécessité de mettre en place :

Des procédures sélectives des médicaments concernés fondées sur les résultats cliniques observés ;

Des dispositifs d'autorisations conditionnelles ;

Un pilotage continu des médicaments concernés pour le suivi du rapport bénéfice / risque des traitements.

4.5. MISE EN PLACE DE MÉCANISMES DE REMBOURSEMENT TEMPORAIRE

4.5.1. DES DISPOSITIFS SPÉCIFIQUES POUR L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS ANTICANCRÉUX

Afin de prendre en compte les spécificités des médicaments anticancéreux dans l'évaluation, certains pays ont mis en place une organisation spécifique, voire des critères d'évaluation ou de prise en charge différents de ceux retenus pour l'évaluation d'autres médicaments.

Au Canada par exemple, a été mis en place un processus d'évaluation spécifique dédié aux médicaments anticancéreux, le Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR).

Le pCODR a été fondé en 2010 à l'initiative des ministères de la santé des Provinces et Territoires afin de garantir plus de transparence et d'homogénéité dans l'évaluation des médicaments anticancéreux, en la fondant sur des preuves cliniques et de coût/efficacité.

Ce processus repose sur la participation d'experts en oncologie et sur une forte mobilisation des associations de patients et sociétés savantes dans le dispositif d'évaluation.

En effet, ces derniers ont la possibilité d'émettre un avis quant au médicament et aux besoins associés en amont de l'évaluation, puis de s'exprimer une fois les premières recommandations publiées.

L'évaluation conduite par les experts en oncologie du pCODR alimente les décisions de prise en charge par les Provinces et les Territoires, qui restent maîtres de la décision finale.

Le Cancer Drugs Fund, un autre dispositif dédié à l'évaluation et la prise en charge des traitements anticancéreux, a été mis en place au Royaume-Uni en 2010.

❖ Présentation et évolutions récentes du Cancer Drugs Fund⁶

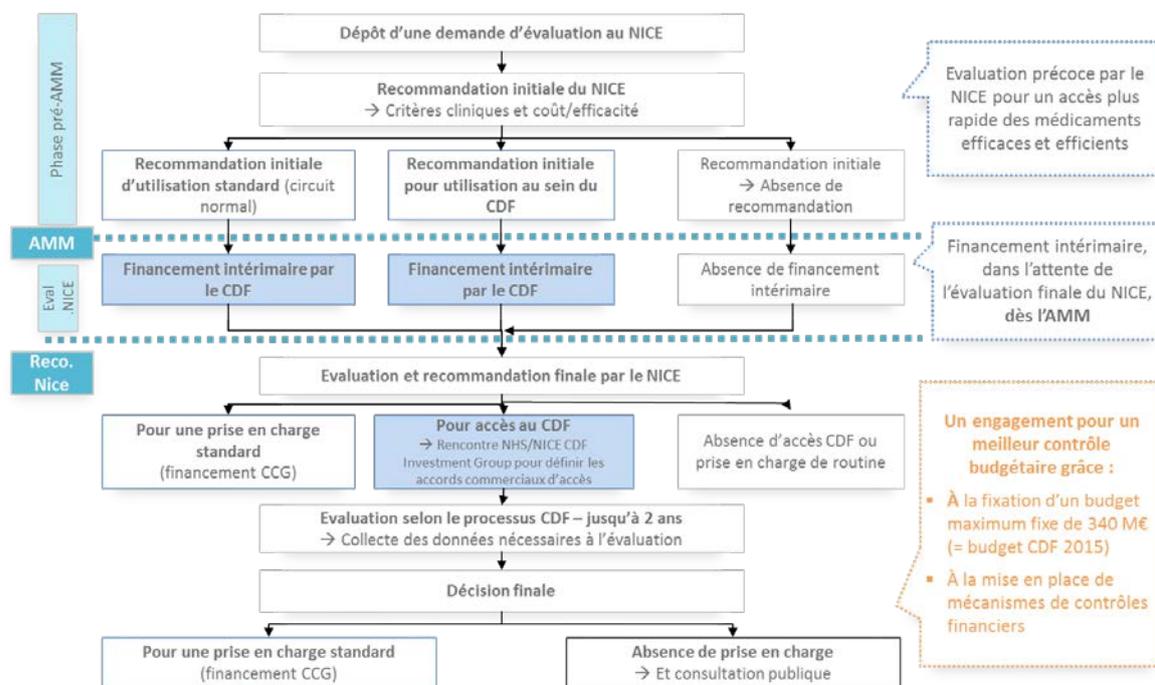
Pour répondre aux critiques faites au NICE sur l'accès limité des patients aux médicaments innovants, en particulier en cancérologie, le *Cancer Drugs Fund* (CDF) a été mis en place en 2011. Avec un budget initial de 200 millions de livres, le CDF a rencontré des limites budgétaires pour faire face à la demande importante de financement de médicaments innovants en cancérologie rejetés par le NICE, aboutissant, en 2015, à un budget de 340 millions de livres. À ce jour, environ 95 000 patients ont pu bénéficier d'un traitement grâce à au Cancer Drugs Fund.

La liste du CDF n'inclut pas tous les produits et depuis sa création de nombreux médicaments et indications ont été retirés. En effet, face aux dérives budgétaires rencontrées, des mesures

⁶ NHS England, Appraisal and Funding of Cancer Drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund) A new deal for patients, taxpayers and industry, 08 juillet 2016

progressives de restriction ont été menées et une réforme du CDF initiée. Une consultation a été menée fin 2015 afin d'identifier les axes de développement et de réforme à proposer. Le contour du nouveau CDF, autorisé en février 2016, est opérationnel depuis fin juillet 2016. Ce dernier est réintégré dans le processus d'évaluation du NICE.

Présentation du nouveau Cancer Drugs Fund



En amont de l'autorisation de mise sur le marché

Désormais, toute nouvelle indication dans le champ de la cancérologie amenée à faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché sera évaluée de façon anticipée par le NICE. Le NICE dispose alors de trois niveaux d'évaluation possibles :

- recommandé pour l'évaluation standard ;
- non recommandé pour l'évaluation standard ;
- recommandé pour l'utilisation via le Cancer Drugs Fund (nouvelle option de réponse pour le NICE) : cette option peut être retenue lorsque le dossier présente des critères satisfaisants pour une évaluation routinière mais avec une incertitude clinique significative.

Financement intérimaire

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, les médicaments ayant reçu un avis positif pour l'évaluation standard ou une recommandation pour utilisation via le CDF pourront bénéficier d'un financement et d'un accès temporaire pour les patients, dans l'attente de l'évaluation finale par le NICE.

- pour les indications pour lesquelles l'évaluation standard est recommandée, le remboursement est fixé à 100 % du prix utilisé par le NICE pour effectuer sa recommandation ;
- pour les indications orientées vers une utilisation via le Cancer Drugs Fund, le remboursement fixé se fera sur la base du prix déposé pour évaluation par le NICE, avec réévaluation et paiement rétroactif des industriels sur la base du prix revu et validé par la suite par le CDF Managed Access Agreement.

Ce nouveau fonctionnement définit un calendrier accéléré pour l'évaluation des médicaments anticancéreux par le NICE :

- une recommandation initiale devra être émise avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché ;
- une recommandation finale par le NICE devra être émise dans les 90 jours suivant l'autorisation de mise sur le marché.

Fonctionnement à l'émission des recommandations finales par le NICE

Pour les médicaments dont la décision du NICE est d'être intégrés dans le CDF, un *Managed Access Agreement* sera négocié entre l'industriel et NHS England afin de définir précisément les conditions de fonctionnement (données attendues, modalités de collecte des données, fixation du prix, niveau de remboursement, population éligible, etc.).

Une revue régulière des données collectées sera effectuée afin de garantir que les efforts sont réalisés pour répondre aux attentes du NICE. Plusieurs systèmes complémentaires cohabitent au sein du NHS et permettront la collecte, le suivi et l'analyse des données :

- *electronic prescribing of chemotherapy* : outil obligatoire déjà existant pour tous les prescripteurs de chimiothérapie, il apporte son soutien à une dispensation sécurisée et efficace des traitements ;
- *systemic Anti-Cancer Therapy dataset* : système opéré par Public Health England, il apporte au NHS des informations sur l'utilisation des traitements anticancéreux et l'impact des innovations sur la pratique clinique ;
- *CDF notification system* : système permettant de communiquer sur les traitements et indications intégrés dans le CDF à l'ensemble des professionnels de santé. Il permettra également aux professionnels de santé de demander l'inscription des patients au financement. Afin de recevoir le financement, les professionnels de santé devront renseigner l'ensemble des informations nécessaires attendues (cliniques et financières).
- à l'issue de la période de financement par le CDF, définie dans le *Managed Access Agreement*, une nouvelle évaluation par le NICE permettra une décision finale sur une évaluation positive ou non

Engagement fort de contrôle budgétaire

La nouvelle réforme du CDF s'engage à un meilleur contrôle des budgets grâce à la fixation d'un budget maximum de 340 M€ et à la mise en place de mécanismes de contrôles financiers impliquant fortement le laboratoire.

Gestion des médicaments en dehors de leur(s) indication(s) autorisée(s)

Un processus spécifique est mis en place pour permettre aux indications non autorisées de certains médicaments anticancéreux l'accès à un financement par le Cancer Drug Fund, sur la base de résultats cliniques prometteurs évalués et approuvés par une équipe spécialisée du NHS. Le taux de remboursement sera défini sur la base du taux proposé pour les indications autorisées pour ce médicament au sein du NHS.

Révision des médicaments pris en charge par le Cancer Drugs Fund au changement de processus

La mise en place du nouveau Cancer Drugs Fund a entraîné la réévaluation de l'ensemble des médicaments qui faisaient partie du dispositif au moment du changement de processus, afin de décider de son intégration dans le processus standard de remboursement, de son maintien temporaire dans le Cancer Drugs Fund ou de son retrait de la liste.

75 % des traitements réévalués en novembre 2016 (11 traitements au 17 novembre 2016) ont reçu une évaluation positive du NICE pour être réintégrés dans le processus de remboursement standard du NHS : des décisions qui, Directeur général du NICE, s'expliquent principalement par un effort significatif sur les prix et par la mise à disposition de nouvelles données cliniques.⁷

Positionnement des acteurs de santé après de l'annonce du nouveau dispositif de Cancer Drugs Fund

De nombreuses réactions de la part des acteurs de santé ont accompagné l'annonce de cette nouvelle proposition de prise en charge des traitements anticancéreux et de leurs spécificités. La principale réserve avancée est la crainte de voir l'accès aux innovations se restreint pour les patients. Le NICE et le NHS ont alors conforté leur positionnement et leur volonté de proposer le meilleur accès possible aux patients tout en responsabilisant davantage les industriels.

4.5.2. PRISE EN CHARGE DES MÉDICAMENTS ONÉREUX ET INNOVANTS

❖ Le pan-Canadian Pharmaceutical Alliance

Le Canada est constitué de dix provinces et deux territoires, en charge de l'administration de la politique régionale de santé. Cette organisation fédérale conduit à des différences d'accès aux soins entre les régions, notamment en termes de médicaments inclus ou non dans les programmes régionaux de prise en charge.

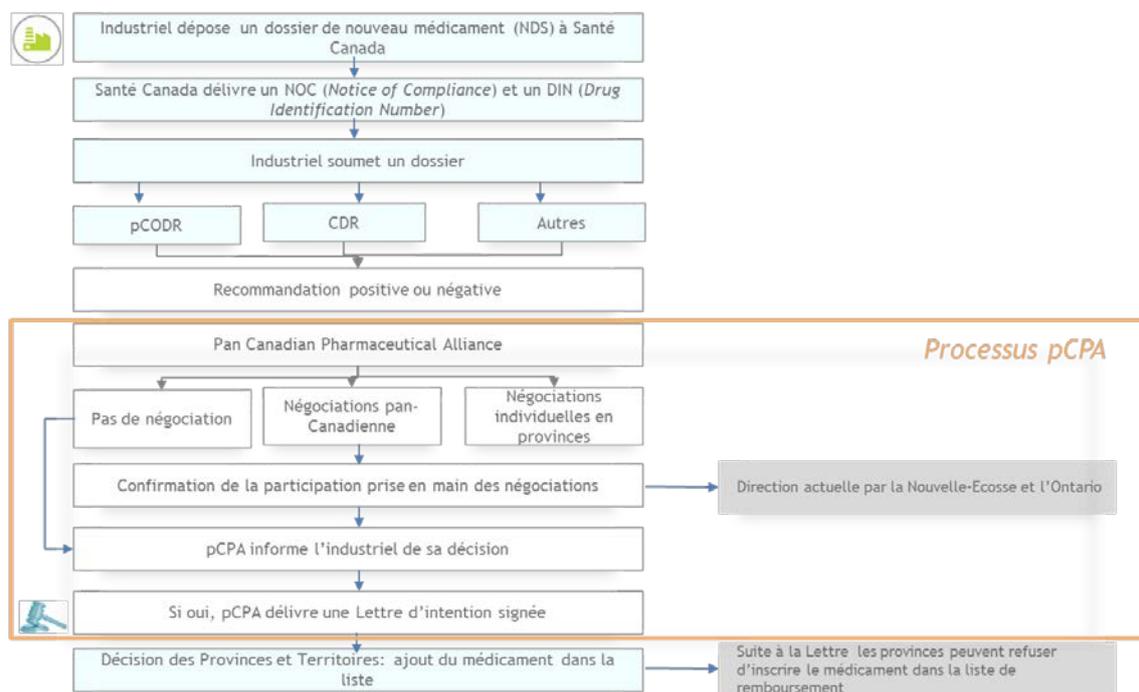
Les médicaments administrés à l'hôpital sont entièrement pris en charge par le système de santé, comme indiqué par la Loi de santé canadienne. Les médicaments prescrits en dehors de l'hôpital ne sont pas inclus dans un plan national de prise en charge des médicaments et font l'objet d'un examen de prise en charge au niveau des provinces et territoires. Chaque province et territoire disposent ainsi de son propre formulaire d'assurance médicaments. L'assurance privée joue également un rôle important dans le financement des traitements.

La prise en charge des traitements anticancéreux varie donc en fonction des provinces, mais également en fonction du type de couverture proposé par l'employeur d'un salarié (si proposée). Les acteurs clefs canadiens interrogés s'accordent pour souligner les inégalités d'accès aux médicaments innovants.

Des réformes sont en cours entre le gouvernement fédéral et les provinces pour une négociation conjointe des prix : *pan-Canadian Pharmaceutical Alliance* (pCPA).

⁷ NICE approves three quarters of CDF group 1 drugs for routine use, NICE, News and features, 17 Novembre 2016, Consulté en ligne : <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-approves-three-quarters-of-cdf-group-1-drugs-for-routine-use>

Organisation de la pan-Canadian Pharmaceutical Alliance



Le pCPA a été créé en août 2010 par le groupe de travail sur l'innovation en matière de santé.

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue, les traitements anticancéreux font l'objet d'une évaluation réalisée au niveau national par le *Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux* (PPEA ou Pcodr en anglais) de l'agence canadienne de HTA. Cette évaluation a pour but d'apporter un éclairage sur l'efficacité clinique et le rapport coût/efficacité du traitement par rapport aux traitements existants et, *in fine*, de produire une recommandation quant à l'opportunité d'inclure le nouveau traitement dans les régimes publics canadiens d'assurance médicaments.

À l'issue de cette évaluation, le *Patented Medicine Prices Review Board* (PMPRB), organisme indépendant de contrôle du prix, décide d'un prix plafond à partir duquel les négociations entre provinces et industriels débutent. Les négociations étaient jusqu'alors bilatérales avec les provinces conduisant à des différences de prise en charge des médicaments.

Le pCPA a donc été créé afin de simplifier et d'unifier les négociations au niveau national pour le compte des provinces permettant ainsi un accès aux soins harmonisé et un niveau de prix maîtrisé et homogène entre les provinces et les territoires.

Une fois le traitement considéré comme d'intérêt pour la réalisation d'une négociation commune au sein du pCPA, une juridiction, avec à la tête une des provinces, est constituée pour diriger les négociations d'un dossier. La composition de la juridiction est indiquée à l'industriel. Cette organisation permet également une optimisation des ressources mobilisées. À l'issue des négociations, une lettre d'intention indiquant le résultat est signée et communiquée à l'ensemble des provinces et territoires. Il revient ensuite à ces derniers de prendre la décision finale sur les conditions de prise en charge.

Au 30 juin 2016, 32 négociations sont en cours. À ce jour, 112 négociations jointes ont été réalisées (par indication) dont un nombre significatif pour des traitements anticancéreux depuis le lancement du dispositif.⁸

⁸ PDCI Market Access, The pan-Canadian Pharmaceutical Alliance (pCPA): Negotiations Status Update, <http://www.pdci.ca/the-pan-canadian-pharmaceutical-alliance-pcpa-negotiations-status-update-3/>

Ce mécanisme a permis une économie annuelle estimée à 490 M\$ à fin mars 2015.⁹ L'ensemble des provinces canadiennes, Québec excepté, font partie du pCPA.

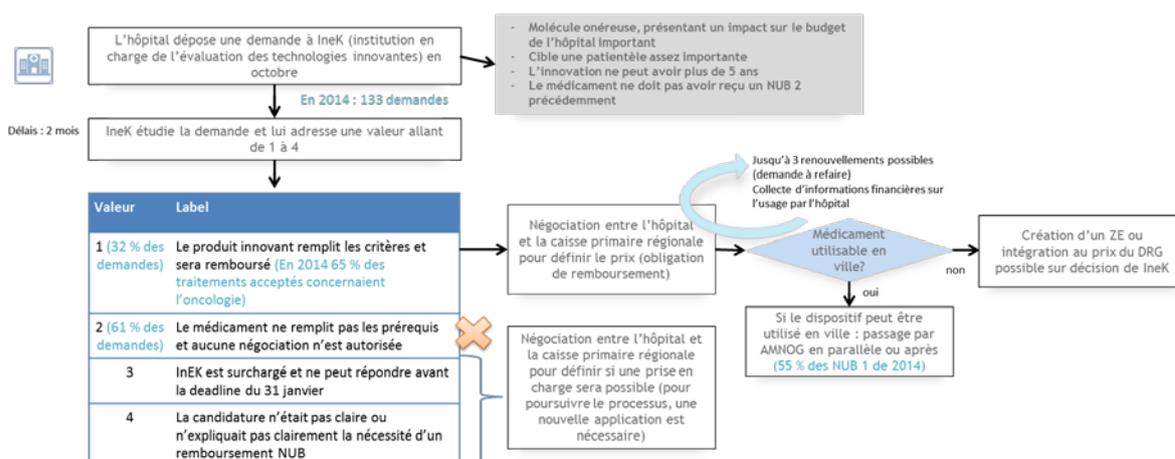
Plusieurs limites au dispositif ont néanmoins été soulignées. Les provinces ne sont pas tenues de participer aux négociations et peuvent refuser l'accord final (pour ensuite proposer une nouvelle négociation entre la province et l'industriel). Les industriels mettent en avant un manque de cohérence et de transparence entre les différentes évaluations menées par les différentes provinces, ainsi que le manque de légitimité de la province en charge de négocier.

❖ Prise en charge des médicaments innovants et / ou onéreux à l'hôpital en Allemagne

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 sur la base d'un 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 du groupe homogène de référence (DRG 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.



❖ Présentation du protocole de remboursement NUB « Neue Untersuchungs – und behandlungsmethoden »

En milieu hospitalier, lorsque le produit d'un fabricant n'est pas encore remboursé dans un groupe homogène de diagnostic (DRG), les hôpitaux, responsables de la gestion de leur budget, peuvent refuser de l'utiliser en raison de son coût élevé ou accepter son adoption, conduisant à des pertes budgétaires importantes pour les établissements.

Or, la réévaluation des DRG nécessitant une durée moyenne d'environ deux ans, des limites étaient observées dans l'intégration des nouveaux médicaments ou nouvelles technologies, souvent onéreux, dans la pratique.

Face à ce constat, a été mis en place en 2006, le système du NUB, protocole de remboursement additionnel au DRG et intermédiaire à court terme pour les médicaments et dispositifs médicaux qualifiés d'innovants mais non intégrés dans un DRG, permettant ainsi le financement de l'innovation au sein des hôpitaux. Le NUB est payé en complément du budget hospitalier et représente donc une source de financement additionnel pour les hôpitaux

⁹ PDCI Market Acces (juin 2016), pan-Canadian Pharmaceutical Alliance: Context, Best Practices, Trends and Outlook

La demande de création de NUB est réalisée par l'hôpital auprès de l'INEK (institut national en charge de la tarification hospitalière), en charge de l'étude de la demande en vue de leur prise en charge par les assurances. Les dossiers doivent être déposés avant le 31 octobre de chaque année pour un retour attendu avant le 31 janvier suivant.

4 réponses peuvent être apportées à la suite de l'évaluation

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	- 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
- InEK vérifie si le médicament peut être adapté dans un DRG			

Une fois la demande acceptée, les négociations sont menées entre l'hôpital et l'association régionale de « krankenkassen » (caisses primaires d'assurance maladie regroupées en associations régionales pour mener les négociations) pour définir la valeur du NUB. La décision et les négociations se font sur une base annuelle, et la demande de renouvellement peut s'effectuer sur trois ans.

En 2015, 30 080 demandes ont été déposées pour 710 médicaments ou dispositifs médicaux. Sur ces demandes, 17 808 ont obtenu la valeur 1 (59 %), 8 720 la valeur 2 (29 %), 0 la valeur 3 et 1 280 la valeur 4 (4 %).¹⁰ En 2014, 65 % des évaluations ayant obtenu le statut 1 concernaient des médicaments en oncologie.¹¹

❖ Présentation du ZE (Zusatzentgelte)

Le ZE est un mécanisme de financement venant s'ajouter aux DRG et qui permet de prendre en compte les coûts non pris en charge par le système. Le ZE est un montant spécifique affecté à un dispositif médical ou à un médicament très onéreux et n'entrant donc pas dans l'enveloppe de financement du DRG.

Un ZE peut être créé :

- à partir du NUB et l'étude est réalisée par l'INEK et dispose d'un tarif national, avec une réévaluation annuelle ;
- ou en association avec un DRG et est négocié entre l'hôpital et la caisse locale sur la base d'une analyse réalisée par l'INEK qui utilise les données de 250 hôpitaux. La validité du ZE est annuelle mais peut faire l'objet d'un renouvellement de demande.

La demande de ZE est effectuée par les sociétés savantes. Elle ne peut être effectuée par l'industriel, qui peut cependant apporter les informations techniques nécessaires aux négociations. Il n'existe pas de prix fixe et le montant fait donc l'objet de négociations locales entre hôpital et caisse locale. Si aucun accord n'est obtenu, le remboursement de base est fixé à 600€.

¹⁰ INEK, Système G-DRG 2016, http://www.g-drg.de/cms/inek_site_de/layout/set/standard/G-DRG-System_2016/Neue_Untersuchungs-

[_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2016](#)

¹¹ B. Friedmann et al., NUB Status – a situational drug analysis of the year 2014: Oncology as leading therapeutic area, ISPOR 17th Annual European Congress, 8-12 November 2014, Amsterdam, The Netherlands

En 2015, 170 ZE venaient compléter les DRG et l'oncologie représentait 45 % des pathologies représentées.¹²

4.5.3. MÉCANISME DE PRISE EN CHARGE RESTREINTE TEMPORAIRE EN ALLEMAGNE

Une fois l'autorisation de mise sur le marché obtenue pour les médicaments en Allemagne, le comité fédéral en charge de l'évaluation des médicaments, le G-BA, statue sur la valeur ajoutée du produit mis sur le marché, ce qui permet la fixation des taux et conditions de remboursement.

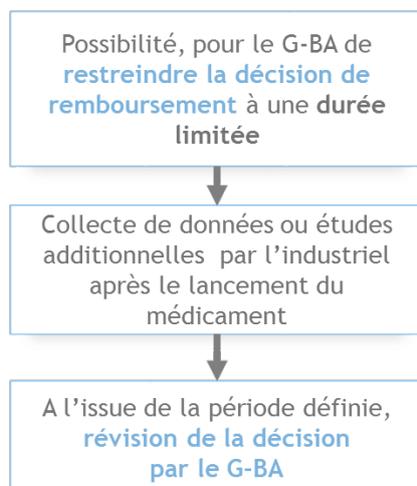
Le G-BA peut alors décider d'accorder une **prise en charge temporaire des traitements**, avant réévaluation à l'issue de la période initialement déterminée.

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 indésirables.

Quelle durée pour la restriction ?

- Absence de règle définie stricte mais une durée moyenne estimée à 3 ans et des délais observés de 1 à 5 ans ;
- Plus le nombre de données à préciser est important, plus la durée de la période de restriction est longue.



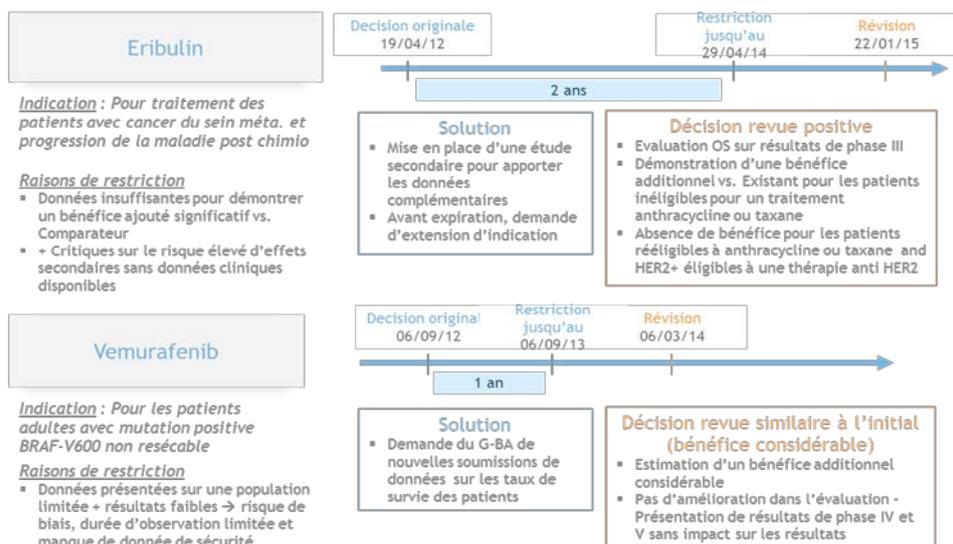
¹²GKV, DRG System 2015, https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/g_drg_2015/drg_system_2015.jsp

Cette décision de remboursement temporaire concerne principalement les médicaments présentant un faible niveau de bénéfice additionnel :

- 88 % présentent un niveau faible, non quantifiable, ou une absence de bénéfice additionnel ;
- 12 % concernent des médicaments avec un bénéfice thérapeutique considérable ou important.

Depuis 2011, **27 décisions restreintes** ont été retenues¹³.

Exemples de médicaments ayant fait l'objet d'une décision de remboursement temporaire



CONCLUSIONS

L'autorisation de mise sur le marché de plus en plus précoce des médicaments se fonde sur des données permettant d'anticiper leur rapport bénéfice / risque mais ne permet pas forcément d'anticiper leur efficacité incrémentale ou leur rapport coût / efficacité.

Ainsi, les agences d'évaluation doivent faire face à des situations transitoires pour pallier les écarts entre les données disponibles et celles nécessaires pour décider des conditions pérennes de prise en charge des traitements.

Des mécanismes permettant un remboursement temporaire sont mis en place sur la base du potentiel clinique défini à partir des critères identifiés précédemment comme participant à distinguer les médicaments innovants. Ils conduisent ainsi, sous conditions d'apport de données cliniques ou de vie réelle complémentaires, à proposer les traitements de manière plus précoce, sans dégrader la qualité de l'évaluation traditionnelle et en prévoyant des processus de révisions réguliers.

¹³ L.Stoor, K. Falk, A. Brown, An analysis of german amnog review assessments and learnings for manufacturers, Juillet 2015, Abacus International

4.6. REMBOURSEMENT CONDITIONNEL ET REGISTRES DE SUIVI EN VIE RÉELLE : EXEMPLE DE L'ITALIE

L'Italie est l'un des pionniers dans la mise en place de mécanismes de remboursements conditionnels. L'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) et les agences régionales de santé ont, dès 2006, développé des mécanismes de prise en charge conditionnels pour certains nouveaux médicaments.

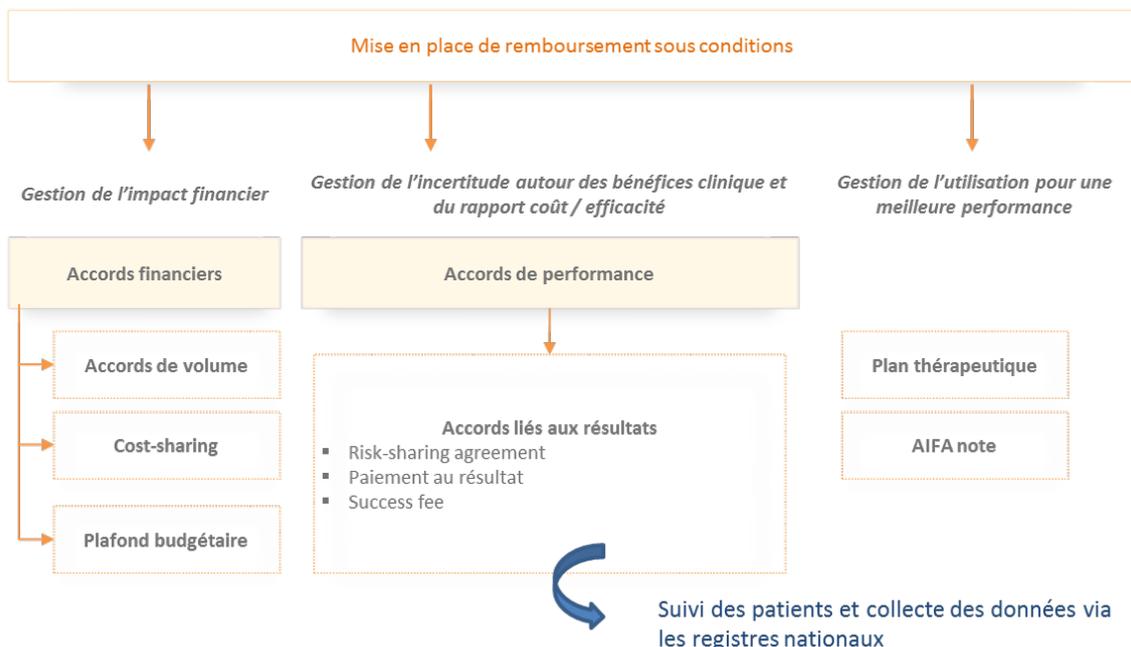
Afin de contrôler le prix croissant des médicaments, notamment en oncologie, l'Italie a mis en place différentes formes de contrats de partage des risques, devenus depuis la norme pour les médicaments onéreux ou pour lesquels des données additionnelles sont nécessaires pour définir le profil complet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

4.6.1. DE NOMBREUX MÉCANISMES DE REMBOURSEMENT CONDITIONNELS

Différents mécanismes ont été développés et l'instauration de tel ou tel accord dépend principalement du type de médicament concerné, de ses caractéristiques et de la stratégie thérapeutique associée et reste à la discrétion des négociations entre les industriels et l'AIFA.

Ainsi, sont aujourd'hui privilégiés les accords de performance avec un accent particulier mis sur le suivi de la performance des médicaments en vie réelle grâce de registres dédiés ([REGISTRE DES MÉDICAMENTS ITALIEN](#)).

Néanmoins, en particulier pour les médicaments pour lesquels les durées de traitements sont variables, ou lorsque le résultat des médicaments est attendu à plus long terme, les mécanismes d'accords financiers et notamment de risk-sharing peuvent être privilégiés.



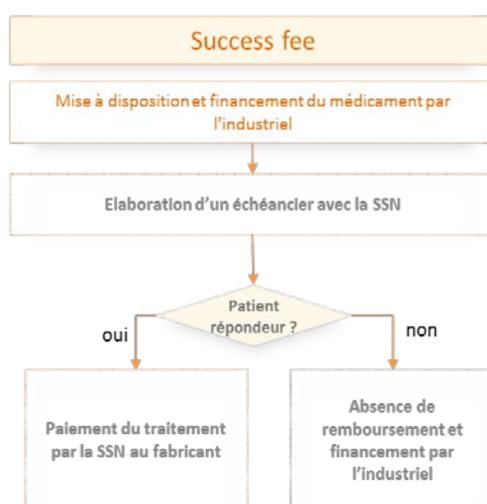
En 2015, environ **deux-cents millions d'euros** ont été reversés au Système National de Santé par les laboratoires pharmaceutiques en raison de traitements anticancéreux dont les résultats n'ont pas été considérés concluants dans le cadre des accords de performance. Ce montant représente environ 1 % des dépenses totales de médicaments.¹⁴

¹⁴ Italy recoups around 200 million euros from drugmakers for ineffective cancer therapies: report, Matthew Dennis, 15/01/2016, <http://www.firstwordpharma.com/node/1350580#axzz4JfWI0UY1>

ZOOM sur un mécanisme récent de paiement à la performance : le success fee

Ce dispositif de paiement ex-post au fabricant a été mis place pour permettre une meilleure gestion des remboursements pour les patients répondeurs par l'AIFA. Le paiement par le Système National de Santé est uniquement réalisé pour les patients répondeurs.

Via cet accord, l'industriel met à disposition le médicament pour le patient, à coût nul pour le Système National de Santé (SSN). En amont, le SSN et l'industriel négocient un échéancier sur la base des données disponibles, des caractéristiques de la maladie et de la durée des traitements. À la date d'échéance de l'accord, les patients répondeurs et non-répondeurs sont identifiés. Le SSN paie uniquement à l'industriel les traitements ayant démontré leur efficacité et les traitements des patients pour lesquels le dossier n'est pas fermé. Ce mécanisme, est destiné à des médicaments innovants et coûteux. Il a été utilisé pour le remboursement du Pinfenidone idiopathique.



4.6.2. DES REGISTRES DE SUIVI DES MÉDICAMENTS AU SERVICE DES CONTRATS DE PAIEMENT À LA PERFORMANCE

Le registre des médicaments constitue le préalable nécessaire à la régulation des contrats de performance. Les premiers registres tenus par l'AIFA ont été initiés en 2005 pour optimiser un usage approprié des traitements et assurer le suivi des accords conditionnels en collectant les données cliniques en vie réelle nécessaires à l'ajustement des contrats élaborés avec les industriels.

Plusieurs registres ont été développés selon différentes aires thérapeutiques afin d'améliorer le suivi des traitements. Si le registre dédié aux traitements anticancéreux est le plus connu, d'autres registres existent également (médicaments adressant des maladies orphelines, le psoriasis, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les rhumatismes, la sphère ophtalmique, les maladies dermatologiques, les maladies respiratoires, l'ostéoporose).

Ils permettent :

- aux cliniciens d'enregistrer les patients dans le registre permettant ainsi de valider leur éligibilité et leur suivi clinique ;
- aux pharmacies hospitalières de dispenser les médicaments à réception des prescriptions via le registre ;
- à l'AIFA de collecter des données en vie réelle permettant de disposer des informations quant à l'efficacité réelle des médicaments et d'assurer la pharmacovigilance ;
- aux industriels de gérer la politique de leurs médicaments et la négociation des accords avec l'AIFA.

Fonctionnement du registre des médicaments anticancéreux développé par l'AIFA



Chaque patient traité fait l'objet d'un enregistrement et d'un suivi. Le registre permet le suivi global du patient du diagnostic à la dispensation de médicaments par la pharmacie hospitalière et l'évaluation clinique de son traitement.

Le registre des traitements du cancer couvre tous les centres de prescription pour un total de 100 000 patients atteints de cancer et environ 40 indications thérapeutiques.

En plus du suivi, des accords conditionnels établis entre industriels et l'AIFA, le registre permet également le contrôle des bonnes pratiques médicales et le respect des recommandations par les professionnels de santé. En effet, grâce aux données cliniques et administratives renseignées, l'AIFA peut effectuer des contrôles de cohérence entre les prescriptions, les dispensations et l'état de santé du patient. En cas de pratiques jugées en écart avec les recommandations, des mesures peuvent être engagées comme notamment la décision de ne pas rembourser le médicament, celui-ci restant donc à la charge de l'établissement de santé.

Du fait de l'impact sur le remboursement des médicaments et de l'incitation de l'AIFA à la bonne tenue des registres, les établissements sont fortement poussés à renseigner précisément les données. Sur la base des résultats observés dans les registres, les centres de santé responsables de la prescription sont également en charge d'effectuer les demandes de remboursement auprès des industriels pour les patients non répondeurs. Pour être éligible au remboursement par l'industriel, chaque dossier patient doit être complet, fermé à l'issue du traitement et apporter des données cliniques démontrant le profil non répondeur du patient.

Bien que nécessaire au fonctionnement des mécanismes de remboursement conditionnels, les registres établis présentent certaines limites qui entravent son fonctionnement. Les principaux freins avancés sont les suivants :

- **Administratif** : Un respect partiel des procédures de renseignement du registre par les établissements de santé (renseignement incomplet, profil non clôt, etc.) :
- **Profils des patients** : Un nombre important de patients avec des difficultés à identifier le profil répondeur/non répondeur, des patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres que celles prévues dans les accords ;
- **Conflits** : des conflits entre l'AIFA et les industriels, avec recours à des procédures judiciaires (remise en cause des résultats présentés, etc.)

Ainsi en 2012, environ 30 % des remboursements n'ont pas été récupérés¹⁵.

¹⁵ A. Navarra et al., Do the Current Performance-Based Schemes in Italy Really Work? "Success Fee": A Novel Measure for Cost-Containment of Drug Expenditure, Value in Health, Janvier 2015, Volume 18, Numéro 1, pages 131-136.

4.6.3. DISPOSITIFS DE CONTRÔLE DE LA PRESCRIPTION

Certains pays, comme la Belgique, ont mis en place des mécanismes de contrôle a priori des prescriptions afin de s'assurer de la cohérence des prescriptions avec les situations cliniques des patients et de s'inscrire ainsi dans une logique de maîtrise des dépenses et de contrôle des prescriptions hors indications autorisées.

Ainsi, les médicaments inscrits dans le chapitre IV de la Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables belges de l'Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) doivent préalablement à leur prescription obtenir un accord d'un médecin-conseil afin d'être remboursés au patient. En effet, le remboursement des médicaments du Chapitre IV est restreint pour une sélection d'indications, groupes de patients, etc.

La décision d'affectation à l'un ou l'autre des chapitres de la Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables belges de l'INAMI (Présentation des différents chapitres de la Liste en Annexes) est réalisée par le Ministère des Affaires sociales et de la santé, sur proposition de la Commission de Remboursement du Médicament (CRM) et après l'évaluation de la gravité de la pathologie et de l'intérêt de proposer un traitement en réponse, sans prise en compte de son réel ajout d'efficacité thérapeutique.

Zoom sur la composition du chapitre IV

- Les médicaments inscrits au chapitre IV sont souvent des médicaments onéreux. Le chapitre comprend entre 600 et 700 médicaments ;
- Ils sont soumis à des conditions imposées pour permettre le remboursement, décidées principalement pour des raisons médicales et/ou budgétaires ;
- Ainsi, le remboursement des médicaments est limité concernant les indications, la population, l'âge, etc.

Catégories de remboursement	Valeur ajoutée	Conditions de remboursement
Catégorie A → Inclusion des médicaments anti-cancéreux	→ Apport vital	100%
Catégorie F		
Catégorie B → Ex antibiotiques	→ Valeur ajoutée importante	jusqu'à 84% du prix de remboursement
Catégorie Fb		
Catégorie C → Ex bronchite chronique	→ Traitement symptomatique	jusqu'à 46% du prix de remboursement
Catégorie Cs		jusqu'à 35% du prix de remboursement
Catégorie Cx		14%
→ Pour les médicaments dont le prix est inférieur à 15€ environ, remboursement à niveau inférieur		
→ Limite du co-paiement à environ 15€ pour les médicaments des catégories B, C et Fb		

Les médicaments inscrits dans le cadre du **Chapitre 4 de la liste de prise en charge par l'INAMI** ne sont remboursés qu'une fois l'autorisation préalable obtenue auprès du **médecin conseil du payeur**, principalement les mutuelles¹⁶, en charge de la gestion de l'assurance santé obligatoire en Belgique. Ces dernières proposent également une couverture complémentaire.

¹⁶ Chaque personne résidant en Belgique est couverte par un régime de sécurité sociale obligatoire, sous réserve de son affiliation à une mutuelle, dont le choix est libre.

Processus

- Rédaction d'une demande de prise en charge par le médecin, et remise au patient pour que ce dernier l'adresse à sa mutuelle (développement des solutions électroniques pour fluidifier et accélérer le processus) :
 - Attestation par le médecin du respect des règles de prescription des médicaments en apportant la justification sur le traitement et le profil du patient.
- Étude de la demande par les médecins conseils des mutuelles qui peuvent, si nécessaire, demander des compléments d'information aux médecins pour justifier la demande
 - La décision (autorisation ou refus) est transmise au patient et renseignée dans les bases de données de sa mutuelle
- Le médecin est tenu de conserver dans le dossier médical du patient l'ensemble des preuves garantissant le respect des conditions de prescriptions pour l'éligibilité au remboursement
 - En cas de contrôle attestant une fraude de médecin, ce dernier peut être poursuivi pénalement.
- L'organisme de financement du patient dispose alors de l'ensemble des informations de prescriptions et le patient peut se rendre à la pharmacie pour récupérer son médicament. En cas de refus, le patient peut tout de même acheter le traitement, à sa charge, ou chercher une alternative thérapeutique en concertation avec son médecin.

CONCLUSION

Au regard des différences de résultats observées entre les essais cliniques et les données de vie réelle, un nombre croissant de pays ont mis en place des dispositifs de paiement à la performance, notamment pour la prise en charge des médicaments anticancéreux, souvent coûteux.

Les conditions relatives à la mise en place de ce type de dispositifs s'articulent autour d'une organisation structurée et contractuelle entre les laboratoires pharmaceutiques et les autorités de régulation du médicament afin de fixer les règles de fonctionnement.

En complément, la mise en place de registres de suivi tend à se généraliser et à devenir un prérequis au bon fonctionnement des mécanismes de remboursement conditionnel.

Ces derniers s'appuient sur une utilisation intensive des données médico-administratives, avec une automatisation et interaction croissante entre les bases de données existantes, et mobilisent à ce jour les cadres de santé dans le renseignement des données.

5. RÉSULTATS : ÉVALUATION RÉTROSPECTIVE DE L'INNOVATION ET DES MÉCANISMES D'ACCÈS AU MARCHÉ

Une analyse comparative menée sur l'ensemble des pays a été réalisée afin d'évaluer pour chacun des médicaments sélectionnés :

- la nature des décisions prises pour l'autorisation de mise sur le marché et par les agences de HTA ;
- les délais de prise de décision observés.

Cette analyse avait pour objectif, à partir de bases de données complétées par la recherche de données disponibles auprès des organismes :

- d'identifier les différences de positionnement entre les pays ;
- de comparer les délais de mise à disposition sur le marché.

5.1. ANALYSE DES POSITIONNEMENTS POUR LES MÉDICAMENTS DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

5.1.1. LA NATURE DES DÉCISIONS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EST HOMOGENÈME ENTRE LES PAYS

	Abiratérone (ZYTIGA)	Enzalutamide (XTANDI)	Cabazitaxel (JEVTANA)	Radium 223 (XOFIGO)	Sipuleucel-T (PROVENGE)
	●	●	●	●	●
	● <i>ATU préalable (10/11)</i>	● <i>ATU préalable (02/13)</i>	● <i>ATU préalable (01/11)</i>	● <i>ATU nominatives</i>	● <i>Retrait 05/2015</i>
	●	●	●	●	●
	●	●	●	●	●

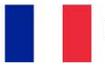
 Positionnement positif
  Positionnement négatif

	Abiratérone (ZYTIGA)	Enzalutamide (XTANDI)	Cabazitaxel (JEVTANA)	Radium 223 (XOFIGO)	Sipuleucel-T (PROVENGE)
	1 ^{er} 28/04/2011	1 ^{er} 31/08/2012	1 ^{er} 17/06/2010	1 ^{er} 14/05/2013	1 ^{er} 29/04/2010
	3 ^{ème} (+ 5 mois) ATU préalable (10/11)	3 ^{ème} (+ 10,5 mois) ATU préalable (02/13)	2 ^{ème} (+ 9 mois) ATU préalable (01/11)	2 ^{ème} (+ 6 mois) ATU nominatives	2 ^{ème} (+3,5 ans) → Retrait en Mai 2015
	2 ^{ème} (+ 3 mois)	2 ^{ème} (+ 10 mois)	3 ^{ème} (+ 12 mois)	3 ^{ème} (+ 7 mois)	
	4 ^{ème} (+ 9 mois)	4 ^{ème} (+ 27 mois)	4 ^{ème} (+ 20 mois)	4 ^{ème} (+ 14 mois)	

Les États-Unis sont les premiers à se positionner pour les décisions d'autorisation de mise sur le marché, quand l'Australie reste dernière, notamment du fait du dépôt tardif des dossiers par les industriels dont les intérêts stratégiques sont différenciés.

5.1.2. UN POSITIONNEMENT DES AGENCES DE HTA PLUS DIFFÉRENCIÉ

L'Allemagne et la France semblent plus enclines à se positionner positivement pour des médicaments ayant, pour la plupart, bénéficié d'un dispositif d'accès précoce préalable.

	Abiratérone (ZYTIGA)	Enzalutamide (XTANDI)	Cabazitaxel (JEVTANA)	Radium 223 (XOFIGO)	Sipuleucel-T (PROVENGE)
 NICE	●	● <i>Initialement dans CDF (05/13)</i>	● <i>CDF</i>	● <i>Initialement dans le CDF (09/2013)</i>	●
 SMC	●	●	●	●	Absence d'information
 IQWiG	●	●	●	●	● <i>Finalemnt évaluation favorable en 2015</i>
 HAS	● <i>ATU préalable (10/11)</i>	● <i>ATU préalable (02/13)</i>	● <i>ATU préalable (01/11)</i>	● <i>ATU nominatives</i>	● <i>Non évalué</i>
 pCODR	●	●	●	Absence d'information	Absence d'information
 PBAC	●	●	●	Absence d'information	Absence d'information

● Positionnement positif ● Positionnement négatif

La France se positionne plutôt rapidement par rapport aux autres agences.

		Abiratérone (ZYTIGA)	Enzalutamide (XTANDI)	Cabazitaxel (JEVTANA)	Radium 223 (XOFIGO)	Sipuleucel-T (PROVENGE)
Délai	NICE	3 ^{ème} (+ 4 mois)	5 ^{ème} (+ 12 mois) <i>Initialement dans CDF (05/13)</i>	CDF	4 ^{ème} (+ 21 mois) <i>Initialement dans le CDF (09/2013)</i>	
	SMC		2 ^{ème} (+4 mois)		3 ^{ème} (+ 18 mois)	
	IQWIG	1 ^{er} 29/12/2011	4 ^{ème} (+ 5 mois)	2 ^{ème} (+ 3 mois)	1 ^{er} 28/03/2014	
	HAS	2 ^{ème} +2 mois <i>ATU préalable (10/11)</i>	3 ^{ème} (+ 4,5 mois) <i>ATU préalable (02/13)</i>	1 ^{er} 19/10/2011 <i>ATU préalable (01/11)</i>	2 ^{ème} (+0,5 mois) <i>ATU nominatives</i>	
	pCODR	Non renseigné	1 ^{er} 23/07/2013	Non renseigné		
	PBAC		5 ^{ème} (+ 12 mois)			

5.2. ANALYSE DES POSITIONNEMENTS POUR LES MÉDICAMENTS DANS LE CANCER DU POU MON NON À PETITES CELLULES

5.2.1. COMME POUR LE CANCER DE LA PROSTATE, LA NATURE DES DÉCISIONS D'AUTORISATION MISE SUR LE MARCHÉ EST HOMO GÈNE ENTRE LES PAYS

	Nivolumab (OPDIVO)	Pembroli- zumab (KEYTRUDA)	Ramucirumab (CYRAMZA)	Pemetrexe d (ALIMTA)	Afatinib (GIOTRIF)	Crizotinib (XALKORI)
Décision		●	● <i>Accelerated approval</i>	● <i>Orphan drug</i>	●	● <i>Priority Review et Orphan drug</i>
		● <i>ATU préalable 12/14</i>	-	●	● <i>ATU nominative</i>	● <i>Autorisation conditionnelle ATU préalable 02/12</i>
		●	●	-	●	●
		●	-	-	●	●

● Positionnement positif ● Positionnement négatif

	Nivolumab (OPDIVO)	Pembroli-zumab (KEYTRUDA)	Ramuci-rumab (CYRAMZA)	Pemetrexed (ALIMTA)	Afatinib (GIOTRIF)	Crizotinib (XALKORI)
	1 ^{er} 04/03/2015	1 ^{er} 02/10/2015	1 ^{er} 12/12/2014	1 ^{er} 19/08/2004	1 ^{er} 12/07/2013	1 ^{er} 26/08/2011
	2 ^{ème} (+ 4 mois) <i>ATU préalable 12/14</i>	X	2 ^{ème} (+ 7 jours)	2 ^{ème} (+ 1 mois) <i>ATU nominative</i>	2 ^{ème} (+ 2 mois) <i>ATU préalable 02/12</i>	3 ^{ème} (+ 14 mois)
	4 ^{ème} (+ 11 mois)	2 ^{ème} (+ 6 mois)	X	4 ^{ème} (+ 29 mois)	4 ^{ème} (+ 4,5 mois)	2 ^{ème} (+ 8 mois)
	3 ^{ème} (+ 10 mois)	X	X	3 ^{ème} (+ 20 mois)	3 ^{ème} (+ 4 mois)	4 ^{ème} (+ 25 mois)

Tout comme pour le cancer de la prostate, les États-Unis restent les premiers à autoriser.

L'Australie reste plus en retrait en raison d'un dépôt plus tardif des demandes, mais également de délais d'évaluation pouvant être allongés par rapport à ceux d'autres agences.

5.2.2. DES MÉDICAMENTS RÉCENTS ENCORE PEU ÉVALUÉS PAR LES AGENCES DE HTA

L'Allemagne et la France sont plus enclines à se positionner positivement que les autres pays et proposent un positionnement plus précoce que les autres pays.

	Nivolumab (OPDIVO)	Pembroli-zumab (KEYTRUDA)	Ramuci-rumab (CYRAMZA)	Pemetrexed (ALIMTA)	Afatinib (GIOTRIF)	Crizotinib (XALKORI)
NICE		-	<i>En cours</i>	<i>Initialement dans le CDF</i>		<i>CDF</i>
SMC	<i>En cours</i>	-	-			
IQWIG		-	-	<i>Absence d'information</i>		
HAS	 <i>ATU préalable 12/14</i>	-	-		 <i>ATU nominative</i>	 <i>ATU préalable 02/12</i>
pCODR	<i>En cours</i>	<i>En cours</i>	-	<i>Absence d'information</i>		
PBAC	-	-	-			

Positionnement positif Positionnement négatif

Délai

	Nivolumab (OPDIVO)	Pembroli-zumab (KEYTRUDA)	Ramucirumab (CYRAMZA)	Pemetrexed (ALIMTA)	Afatinib (GIOTRIF)	Crizotinib (XALKORI)
 NICE	En cours	-	En cours	3 ^{ème} (+ 10 mois) <i>Initialement dans le CDF</i>	5 ^{ème} (+9 mois)	09/2013 <i>Retenu par le CDF le 01/12/2014</i>
 SMC	Attendue en juin 2016	-	-	4 ^{ème} (+ 14 mois)	4 ^{ème} (+8 mois)	13/05/2013 <i>Puis, recommandé avec limitation le 07/10/2013</i>
 IQWiG	1 ^{er} 12/11/2015	-	-		2 ^{ème} (+7 mois)	1 ^{er} 13/02/2013
 HAS	2 ^{ème} (+1 mois) <i>ATU préalable 12/14</i>	-	-	1 ^{er} 26/11/2008	3 ^{ème} (+7,2 mois) <i>ATU nominative</i>	2 ^{ème} (+2 mois) <i>ATU préalable 02/12</i>
 pCODR	(En cours) → Nouveau pERC meeting attendu le 19/05/16	En cours	-	-	6 ^{ème} (+10 mois)	04/10/2012 <i>Puis, recommandé avec limitation le 07/10/2013</i>
 PBAC	-	-	-	2 ^{ème} (+4 mois)	1 ^{er} Juillet 2013	03/2014 <i>Puis, recommandé avec limitation en Novembre 2014</i>

19

CONCLUSIONS

Au regard des résultats observés, les États-Unis se positionnent souvent en premier dans les décisions d'autorisation de mise sur le marché, quand l'Australie reste plus en retrait.

Plusieurs explications peuvent alimenter ce constat et notamment la forte attractivité du marché américain pour les industriels qui s'y positionnent précocement.

L'efficacité des mécanismes d'accélération encadrée de l'autorisation tels que le Fast Track ou la Breakthrough therapy designation, ainsi que l'assouplissement de la doctrine américaine qui permet une autorisation à des stades plus précoces de développement sur la base de données de survie sans progression ou de taux de réponse participent également à ce positionnement plus précoce.

En dehors des États-Unis, dont le système de prise en charge des médicaments s'illustre particulièrement par sa singularité et le poids majeur des assurances privées, les agences de HTA des systèmes allemands et français réalisent des évaluations plus positives et rapides des médicaments par rapport aux autres systèmes étudiés. Cette situation pourrait notamment s'expliquer par le fait que la majorité des médicaments sélectionnés ont bénéficié de mécanismes d'accès pré-autorisation de mise sur le marché ou pré-remboursement ayant permis une meilleure appréhension du médicament et une plus grande fluidité de l'évaluation.

6. CONCLUSION

L'étude a révélé en avant que l'accès au marché des médicaments est un enjeu partagé par l'ensemble des pays analysés. Cette ambition concerne tout particulièrement la mise à disposition des médicaments anticancéreux. Ce sujet revêt une importance croissante eu égard à l'arrivée de médicaments de plus en plus nombreux et onéreux sur le marché.

L'accélération observée et recherchée de la mise sur le marché des nouveaux médicaments anticancéreux et l'intensité de la recherche clinique ont conduit les pays à construire une évaluation précoce du rapport bénéfice/risque, sur la base des données cliniques disponibles. Ceci s'est accompagné de la mise en place de dispositifs spécifiques pour permettre une agilité dans l'ouverture et la fermeture au marché et au remboursement des produits de santé. Ces évolutions s'appuient de manière croissante sur la performance réelle des médicaments, ce qui semble en faciliter le contrôle continu et contribuer à une meilleure flexibilité des systèmes.

Dans ce nouveau cadre, les définitions de l'innovation interviennent assez peu. En effet, l'autorisation de mise sur le marché, dans les processus standards ou facilités, et la mise à disposition plus précoce des médicaments sont pour l'essentiel définis par des critères d'efficacité reposant sur des indicateurs standards et des coûts des traitements.

La majorité des pays étudiés sont aujourd'hui en cours de révision de leur système de santé. En effet, les contraintes budgétaires partagées par tous, auxquelles s'ajoute l'arrivée croissante de médicaments nombreux de plus en plus coûteux nécessitent d'ajuster les organisations en place.

Le dynamisme actuel des systèmes de santé autour de l'accès aux médicaments prometteurs est amené à être poursuivi. Ainsi, à l'image de l'évolution du Cancer Drugs Fund au Royaume-Uni opérée en juillet 2016, l'organisation des systèmes de santé tels que présentés dans cette étude sera certainement modifié et complété significativement à l'avenir. Pour exemple, l'évaluation des médicaments anticancéreux en Australie est en cours de modification pour un accès plus précoce et fluide au marché. En effet, l'Australie souffre à ce jour d'un accès plus tardif aux nouveaux médicaments par rapport aux pays américains ou européens. Afin de pallier ces limites, de nouvelles mesures ont été étudiées et partagées auprès de la population. Parmi elles, une coopération croissante est proposée entre la Therapeutic Goods Administration (agence en charge de délivrer l'autorisation de mise sur le marché en Australie), la FDA et l'EMA. Ces relations ont pour but de faciliter la décision d'autorisation de mise sur le marché des médicaments déjà évalués, selon des critères similaires, par d'autres agences mondiales. Par ailleurs, un dispositif de Fast Track, proche de celui existant aux États-Unis et jusqu'à présent inexistant, est également en cours de développement.¹⁷

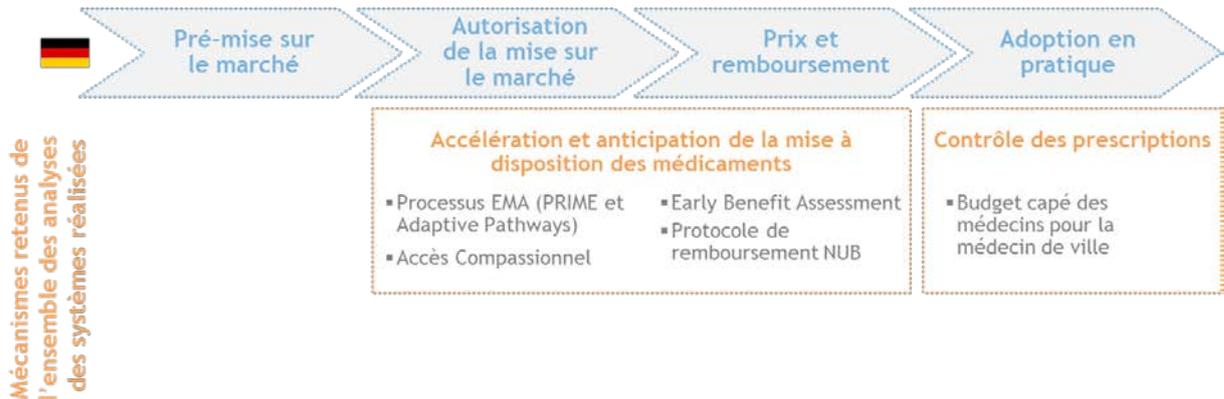
¹⁷ . Nash, Fast-track approval of medicines in Australia, Published Online September 29, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30492-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30492-2)

7. ANNEXES

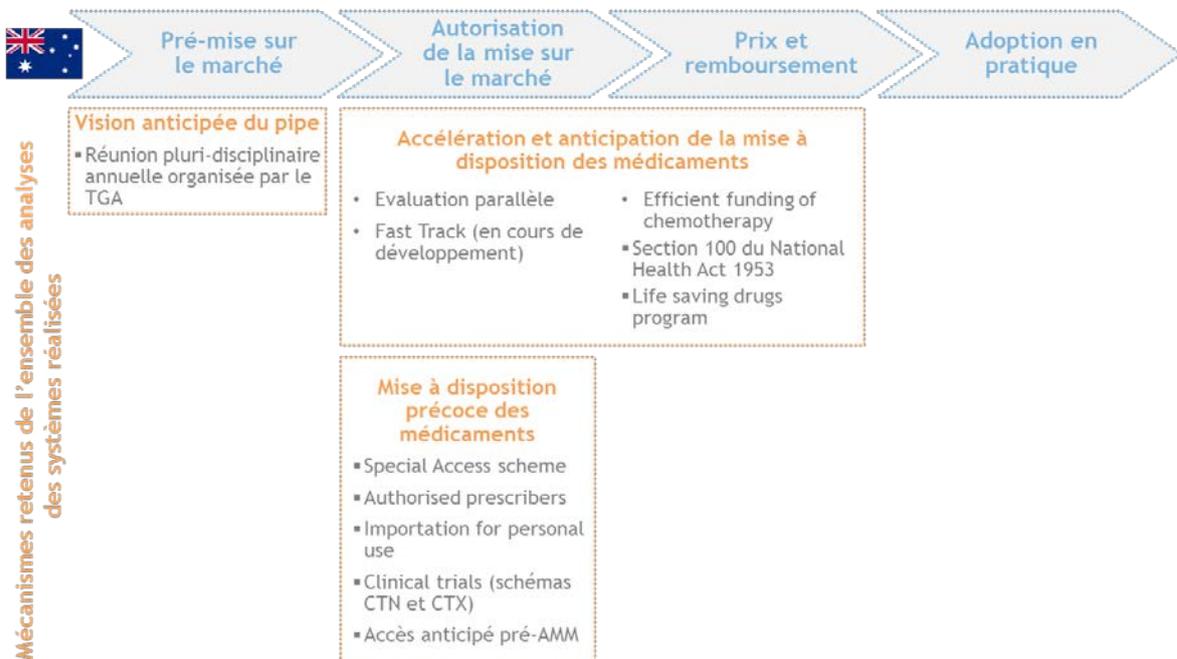
7.1. SYNTHÈSE DES PROCÉDÉS PERMETTANT DE FACILITER LA MISE À DISPOSITION DES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

7.1.1. PRÉSENTATION SYNTHÉTIQUE DES DISPOSITIFS IDENTIFIÉS PAR PAYS

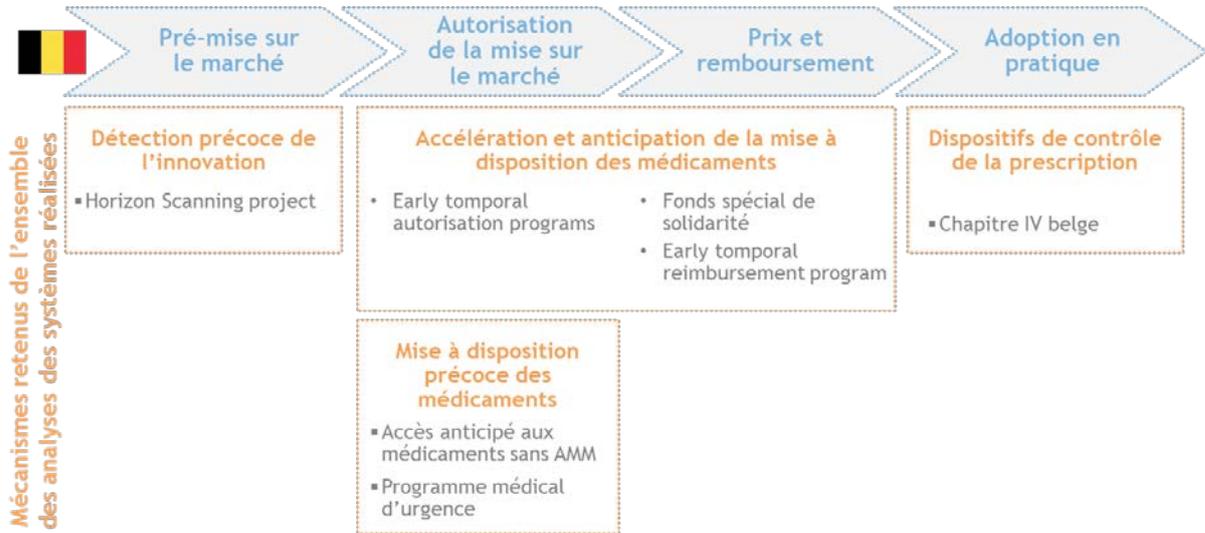
Allemagne



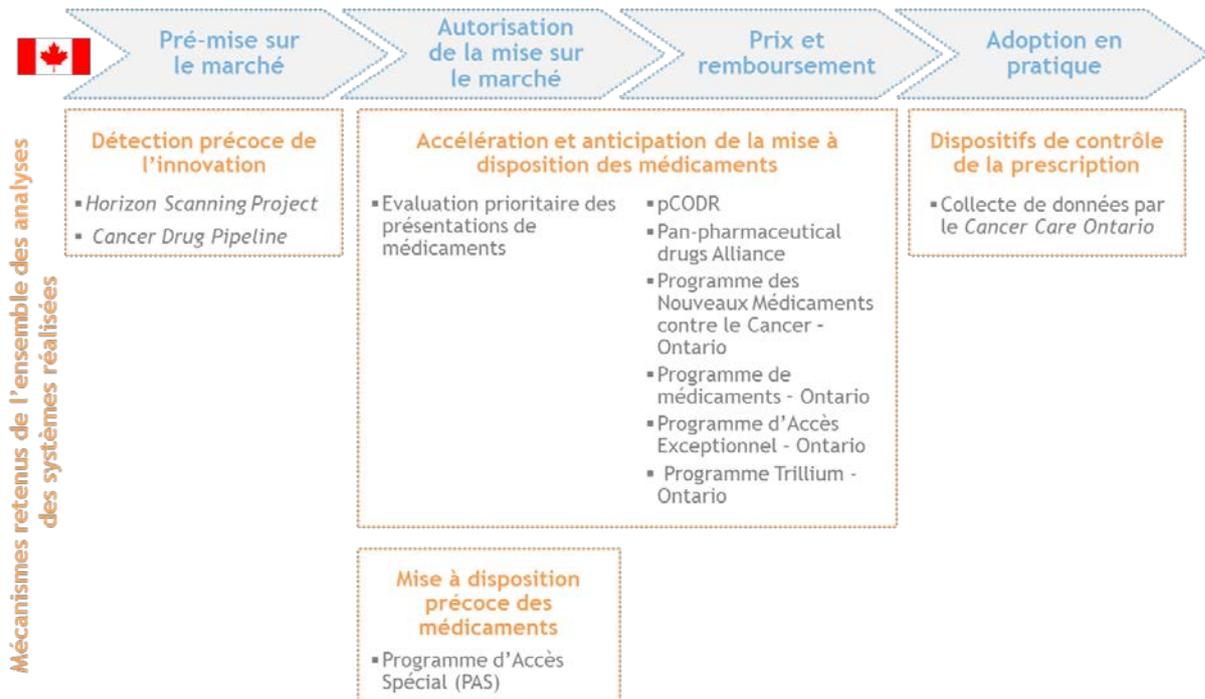
Australie



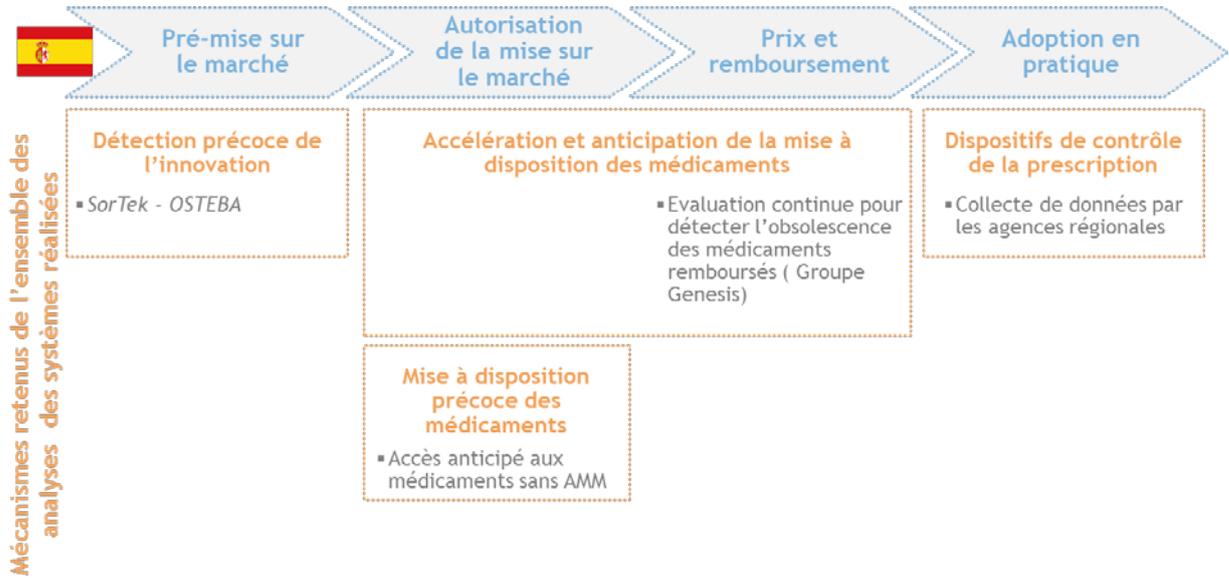
Belgique



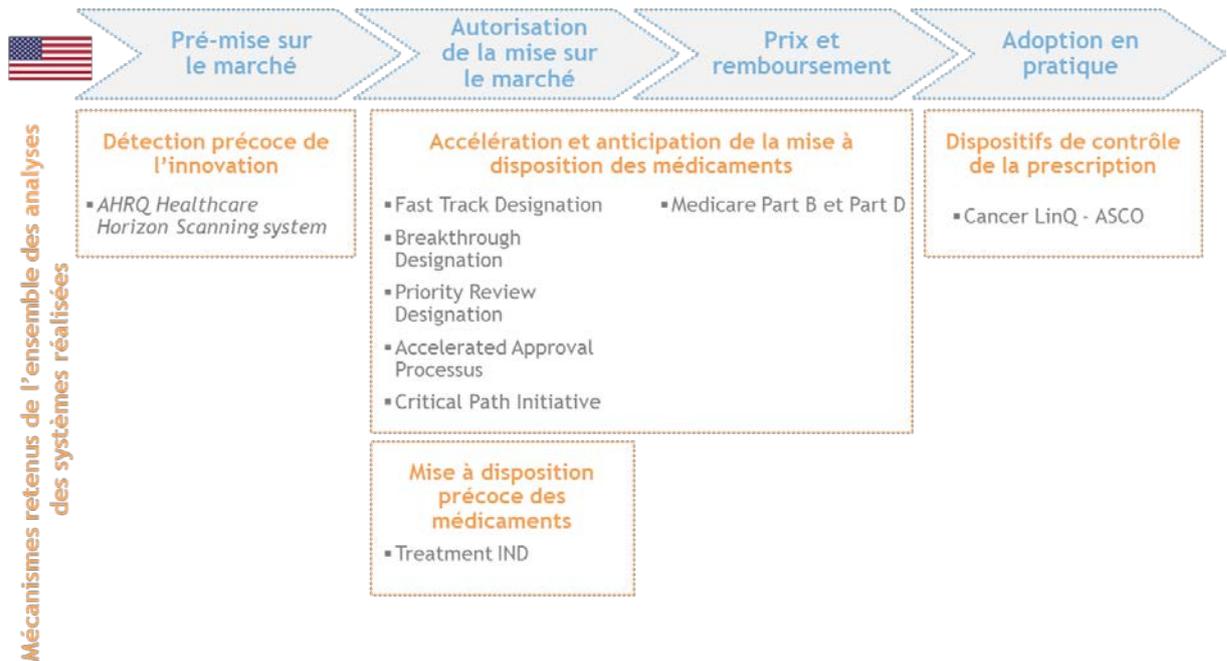
Canada



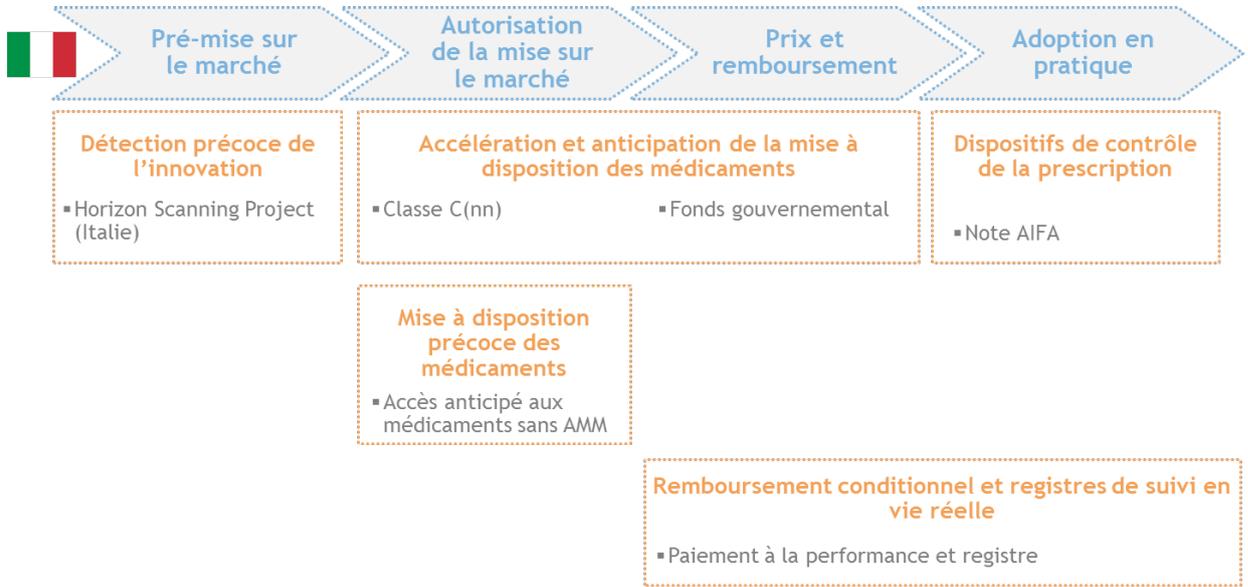
Espagne



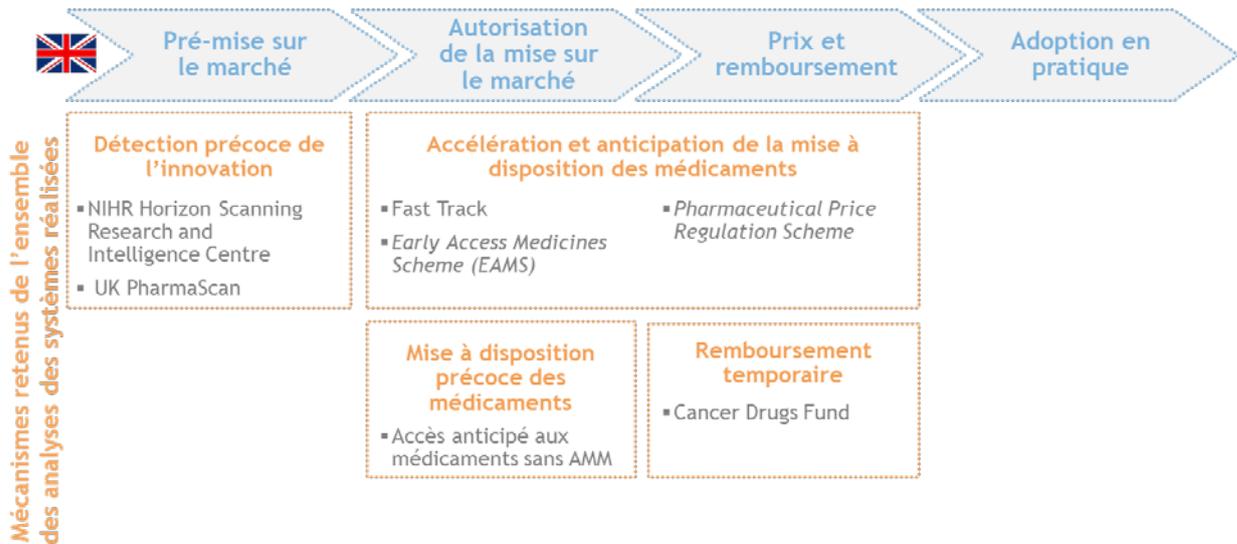
États-Unis



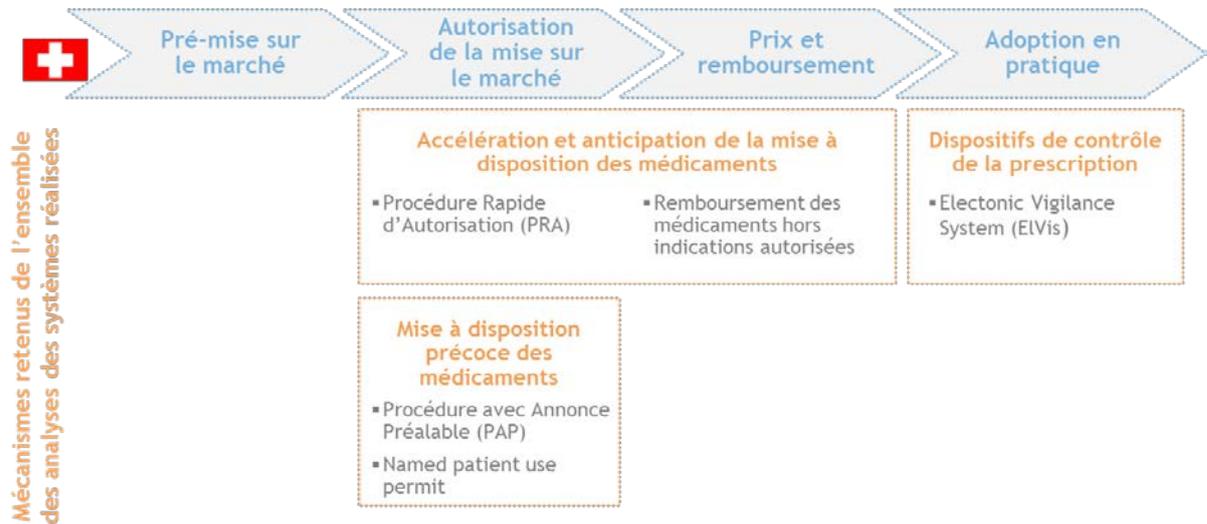
Italie



Royaume-Uni



Suisse



7.1.2. ZOOM SUR LES PROGRAMMES DE MISE À DISPOSITION PRÉCOCE DES MÉDICAMENTS PROPOSÉS PAR L'ENSEMBLE DES PAYS ET MODALITÉS DE FINANCEMENTS

Pays	Nom du programme		Financement
Allemagne	AMHV (Hardship Case Program)	- Nominatif ou pour un groupe de patients - Cohorte	Financement par le laboratoire
Australie	Programme d'accès spécial	- Nominatif - Cohorte	Financement volontaire du laboratoire ou financement privé par les patients
	Authorized prescribers	Certains médecins pour certaines conditions (ex : stéroïdes anabolisants)	
Belgique	Programme d'usage compassionnel	Cohorte	Financement obligatoire par le laboratoire et possibilité de demande de financement par l'entreprise par le Early Temporary reimbursement (soutien financier de l'INAMI)
Canada	Programme d'accès spécial	Cohorte	Financement par le laboratoire (majorité des cas) ou par les patients ou par les assureurs privés
Espagne	Temporary use authorization	- Nominatif - Cohorte	Système de santé publique espagnol, ou utilisation du budget des communautés autonomes après négociations
Italie	Compassionate use	Nominatif	Financement obligatoire par le laboratoire
	AIFA Fonds 5%	Nominatif	Financement par l'AIFA (5% des dépenses publicitaires des laboratoires reversées à un fond de recherche → 50% pour le remboursement de médicaments orphelins ou pour des maladies graves non encore autorisés)
	List C (nn)	- Nominatif - Cohorte	
Etats-Unis Expanded access	Individual patient IND	Non-emergency (demande écrite par un médecin)	Financement volontaire du laboratoire ou financement privé par les patients Absence d'obligation de prise en charge par Medicare ou les assureurs
		Emergency (début immédiat avec demande officielle sous 15 jours)	
	Group of patients	Intermediate-size (≈100 patients)	
		Large population de patients -réponse sous 30 jours	
Group C treatment IND	Accord FDA-National Cancer Institute (NCI) - Médicaments en étude de phase III - Distribution par le National Institute of Health suivant les protocoles NCI		
Royaume-Uni	EAMS	- Cohorte - Centres autorisés par le NHS	Financement obligatoire par le laboratoire
Suisse	Named patient use permit (Sonderbewilligung)	Autorisation du médicament par un système proche ATU dans un autre pays	Remboursement temporaire possible par Swissmedic

7.1.3. ZOOM SUR LE CONTRÔLE A PRIORI DES PRESCRIPTIONS : STRUCTURATION DE LA LISTE DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES REMBOURSABLES BELGES

La liste des spécialités remboursables belges est nominative et mise à jour mensuellement.

Les médicaments inscrits sur la liste sont classés dans différents chapitres pour lesquels les caractéristiques de remboursement varient.

Organisation de la liste des produits remboursés	Conditions
Chapitre I → Remboursement sans restriction	→ Remboursement pour toutes les indications autorisées, pour tous les patients et tous les prescripteurs
Chapitre II → Remboursement restreint	→ Remboursement pour les indications thérapeutiques communes, selon les recommandations de la CRM → Remboursement pour une sélection de patients et de prescripteurs → Le prescripteur est tenu de conserver les documents justifiant la nécessité de la prescription. Possibilité de contrôle par les autorités
Chapitre III	→ Remboursement des liquides de perfusion
Chapitre IV → Remboursement restreint	→ Remboursement pour une sélection d'indications, de patients et de prescripteurs → Autres conditions permettant d'accéder au remboursement : <ul style="list-style-type: none"> • L'indication et le diagnostic • L'impact budgétaire • Le profil médical du patient et ses comorbidités • La spécialisation du prescripteur et son expérience pour le traitement considéré • La quantité prescrite • La durée du traitement
Chapitre IV bis	→ Remboursement pour les médicaments importés non autorisés sur le marché belge
Chapitre V	→ Remboursement des fibrinogènes humains
Chapitre VI	→ Remboursement des radio-isotopes

7.2. LISTE DES MONOGRAPHIES ANNEXÉES AU PRÉSENT RAPPORT

Annexe 1 : Monographie Allemagne

Annexe 2 : Monographie Australie

Annexe 3 : Monographie Belgique

Annexe 4 : Monographie Canada

Annexe 5 : Monographie Espagne

Annexe 6 : Monographie États-Unis

Annexe 7 : Monographie Union européenne

Annexe 8 : Monographie Italie

Annexe 9 : Monographie Royaume-Uni

Annexe 10 : Monographie Suisse

INNOVATION MÉDICAMENTEUSE EN CANCÉROLOGIE
/étude internationale sur la définition et l'accès à l'innovation



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN : 978-2-37219-348-1
ISBN net : 978-2-37219-349-8

DEPÔT LÉGAL JANVIER 2018

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

ADONCOG17

e-cancer.fr

