

N° de thèse : 3

## THÈSE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le  
8 février 2018

par

AMRANI JOUTEY Réda  
Né le 21 mars 1990 à Fès (Maroc)

**Évolution du prix des médicaments innovants :  
application de la garantie de prix européen prévu  
par l'accord cadre LEEM-CEPS**

<b>JURY :</b>	<b>M</b>	ANDRES Cyrille	<b>(Président)</b>
	<b>M</b>	MAUGENDRE Philippe	<b>(Directeur)</b>
	<b>M</b>	PROUX Frédéric	<b>(Assesseur)</b>



N° de thèse : 3

## THÈSE

Présentée  
à la Faculté de Pharmacie  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement le  
8 février 2018

par

AMRANI JOUTEY Réda  
Né le 21 mars 1990 à Fès (Maroc)

**Évolution du prix des médicaments innovants :  
application de la garantie de prix européen prévu  
par l'accord cadre LEEM-CEPS**

<b>JURY :</b>	<b>M</b>	ANDRES Cyrille	<b>(Président)</b>
	<b>M</b>	MAUGENDRE Philippe	<b>(Directeur)</b>
	<b>M</b>	PROUX Frédéric	<b>(Assesseur)</b>



**Professeurs**

ARTUR Yves  
CHAMBIN Odile  
GROS Claude  
HEYDEL Jean-Marie  
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth  
LESNIEWSKA Eric  
MARIE Christine  
OFFER Anne-Claire  
TESSIER Anne  
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique  
Pharmacotechnie  
Chimie organique  
Biochimie, biologie moléculaire  
Pharmacognosie  
Biophysique  
Physiologie  
Pharmacognosie  
Physiologie  
Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

KOHLI Evelyne  
GIRODON François

Immunologie, Virologie  
Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc  
BELON Jean-Paul

Physiologie  
Pharmacologie

**Maîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille  
ASSIFAOU Ali  
BASSET Christelle  
BERARD Véronique  
BETELLI Laetitia  
BOUYER Florence  
BOUYER Frédéric  
CACHIA Claire  
COLLIN Bertrand  
DESBOIS Nicolas  
FAURE Philippe  
GUELDRY Serge  
GUERRIAUD Matthieu  
LEMAITRE Jean-Paul  
NEIERS Fabrice  
ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
SEIGNEURIC Renaud  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Immunologie, hématologie  
Pharmacotechnie  
Chimie analytique  
Pharmacologie  
Chimie physique, Chimie générale  
Biomathématiques  
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie  
Chimie organique  
Biochimie générale et clinique  
Biologie cellulaire  
Droit pharmaceutique  
Bactériologie  
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie  
Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Biophysique  
Toxicologie

**MCU-PH**

BOULIN Mathieu  
FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacie clinique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**AHU**

CRANSAC Amélie

Pharmacie Clinique

**PAST Officine**

MACE Florent  
MORVAN Laetitia



Université de Bourgogne  
UFR des Sciences de Santé  
Circonscription Pharmacie



## NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

## Remerciements

**M. Cyrille ANDRES,  
Maître de Conférences en pharmacotechnie (UFR Sciences de Santé, Dijon)**

Merci d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse. Vous avez toujours été présent pour vos étudiants que ce soit académiquement ou pour les conseils de vie. Merci pour votre implication sans faille.

**M. Philippe MAUGENDRE  
Pharmacien, directeur des relations avec les associations professionnelles, au sein des relations gouvernementales (Sanofi, Paris)**

Merci pour votre accompagnement dans l'industrie et pour avoir accepté de diriger cette thèse, ainsi que de m'avoir accompagné depuis le début de ma carrière professionnelle. Je ne serais pas là où je suis aujourd'hui sans vos précieux conseils et votre indéfectible support.

**M. Frédéric PROUX  
Pharmacien titulaire d'officine (Pharmacie du Petit Citeaux, Dijon)**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Les heures passées ensemble à discuter de votre vision de la profession ont eu un impact indélébile sur moi. Votre passion du métier de pharmacien restera bien ancrée dans mes souvenirs.

**Mme Wendy BURNSIDE et Mme Anne JOSSERAN**

Pour m'avoir grandement aidé dans mes recherches liées à ce travail. Merci d'avoir pris sur votre temps pour m'aider dans mes travaux qui n'auraient certainement pas pu être achevés sans votre aide.

**À tous les professeurs de la faculté :**

Merci pour vos enseignements qui m'ont permis de devenir pharmacien.

## **À ma famille, mes amis et tous les autres :**

Mes premières pensées vont à ma famille. Tout d'abord à mon père, pharmacien lui aussi, qui n'est sûrement pas étranger aux choix qui m'ont amené à devenir pharmacien moi-même, tu es un exemple pour moi. Maman, je crois que tu ne réalises même pas à quel point tu es vraiment la meilleure de toutes. Ton amour et soutien pour tous tes enfants sont sans limites, je me considère comme très chanceux. Mes sœurs, Dounia, Leila, Seloua, vous avez toujours été là pour moi, je vous aime !

Merci à ceux que je considère comme mes mentors. Tout d'abord Fred (et Karine) pour m'avoir donné goût à l'officine. Si un jour je travaille dans le secteur officinal, ce sera grâce à vous. Votre passion, vos conseils et nos discussions autour de la petite table de la pharmacie du Petit Cîteaux ont transformé ma vision du métier.

Merci à mon second mentor: Philippe, de m'avoir accepté comme alternant puis de diriger mon mémoire, puis cette thèse. Je mesure la chance que j'ai eue, et que j'ai encore de travailler avec un expert tel que toi. Ta gentillesse, tes conseils et ton professionnalisme ont forgé le professionnel que j'espère être aujourd'hui.

Merci à mes amis, en partant du Maroc (Seif, Sofiane et à tous les « ix » marocains). À tous les Dijonnais et à tous les amis en pharmacie (et les autres) à travers la France. À tous les amis de Paris durant le master à Dauphine, et les plus récents à Singapour (bières, caillette et câlins serait un bon hymne). Pour beaucoup d'entre vous vous ferez toujours parti de ma vie et j'en suis heureux !

Un merci spécial aux quatre (voir 5 ou 6 ?) mousquetaires Dijonnais (et aussi aux deux trois nancéens qui se sont perdus dans le coin) vous êtes de sacrés blaireaux. Le Ninety et l'étage du dessus se souviendront de notre passage à Dijon, et je pense que le « DBN » ne me contredira pas ? Sans vous et votre amitié, ces années à Dijon n'auraient pas été pareilles... Enfin, merci à chameau d'avoir été là pendant toutes ces années, cela restera certainement mon animal fétiche.

J'espère également que notre coiffe et nos traditions étudiantes continueront à perdurer avec autant de ferveur et de passion comme nous savons le faire, toujours dans cet esprit bon enfant. Je garderai tellement de souvenirs heureux, et chantant de notre communauté qui ne fait que grandir !

Je veux aussi souligner l'importance de l'engagement associatif dans ma vie étudiante qui m'a permis de devenir ce que je suis aujourd'hui. L'ABEP, l'ANEPF la JESS et l'ADES sont de magnifiques associations avec plein d'avenir devant elles, je ne peux qu'être reconnaissant d'avoir eu la chance d'en faire partie.

Je ne peux pas évoquer l'associatif sans une énorme pensée spéciale à tout mon bureau de l'ANEPF, (CPEF/Krabby pour les intimes). Nous avons tout partagé pendant cette période unique d'un an, et surtout maintenant il nous reste toute la vie pour profiter de notre amitié !

Je n'oublierais jamais ces années, merci à tous d'avoir été là !

Pour que vive l'esprit étudiant, vive l'associatif, et vive la pharmacie !

## **SERMENT**

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



## Table des matières

Table des matières.....	9
Liste des tableaux.....	12
Liste des Figures.....	13
Liste des abréviations.....	14
Introduction.....	16
PARTIE 1 : L'accès au marché en France.....	19
1. Accès au marché : concept et régulation.....	20
1.1. Définition.....	20
1.2. Du développement du médicament à la mise sur le marché : un parcours long et complexe	24
1.2.1. Recherche et développement.....	24
1.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché.....	26
1.2.3. La procédure de remboursement.....	29
1.3. Les principaux acteurs de l'accès au marché et du circuit du médicament en France.....	31
1.3.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) ...	31
1.3.2. L'Agence Européenne du Médicament.....	32
1.3.3. La Haute Autorité de Santé (HAS).....	33
1.3.3.1. La Commission de la Transparence.....	33
1.3.3.2. La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique.....	34
1.3.4. Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS).....	35
2. Le remboursement et la fixation du prix des médicaments.....	37
2.1. Historique de l'évaluation des médicaments en France.....	37
2.2. Évaluation du SMR et de l'ASMR par la HAS.....	38
2.2.1. Le Service Médical Rendu.....	38
2.2.2. L'Amélioration du Service Médical Rendu.....	41
2.2.3. Limites et évolutions possibles des SMR et ASMR.....	44
2.3. Évaluation du prix.....	45
3. Régulation de l'accès au marché.....	49
3.1. Politique conventionnelle et accord-cadre LEEM-CEPS.....	49
3.1.1. Évolution de l'accord cadre.....	49
3.1.2. Enjeux de la politique conventionnelle concernant le prix des médicaments avec une forte valeur ajoutée.....	53
3.2. Les Lois de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS).....	57

3.3.1	Élaboration de la loi et objectifs .....	57
3.3.2	Contrôle de l'exécution des Lois de Financement de la Sécurité Sociale .....	58
3.3.3	L'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) .....	58
3.3.4	Impact des LFSS sur l'accès au marché .....	60
3.3.	Le rapport charges et produits de l'assurance maladie .....	62
3.4.	La lettre d'orientation ministérielle au CEPS .....	64
4.	Implication de l'industrie dans l'accès au marché .....	65
4.1	Les métiers de la valorisation de l'accès au marché.....	66
4.2	Les métiers de l'économie de la santé - Health Economics and Outcome Research .....	68
4.3	Les métiers en lien avec la négociation du prix.....	69
PARTIE 2 : Analyse de l'application de l'accord-cadre concernant le prix des médicaments innovants .....		70
Contexte de notre analyse .....		71
1.	Objectifs.....	72
1.1	Objectif principal .....	72
1.2	Objectif secondaire.....	72
2.	Méthodologie de l'étude .....	72
2.1	Médicaments analysés.....	73
2.1.1	Critères de sélection des médicaments analysés.....	73
2.1.2	Analyse des ASMR obtenues par les médicaments sélectionnés .....	74
2.2	Période de l'analyse.....	74
2.3	Bases de données exploitées .....	75
2.4	Traitement des données.....	76
3.	Analyse des résultats.....	77
3.1	Caractéristiques des médicaments de notre étude.....	77
3.1.1	ASMR des médicaments extraits par notre analyse bénéficiant de la garantie de prix européen :.....	77
3.1.2	Le type d'inscription .....	78
3.1.3	Date d'inscription des prix au JO des produits étudiés.....	78
3.1.4	Autres caractéristiques .....	79
3.2	Analyse de l'objectif principal .....	80
3.2.1	Nombre d'années sur le marché.....	80
3.2.2	Médicaments sur le marché avec un minimum de 5 ans de commercialisation dont le prix n'a pas baissé durant la période de protection de prix européen .....	82

3.2.3	Médicaments sur le marché depuis moins de 5 ans et dont le prix n'a pas évolué durant la période de protection de prix européen .....	86
3.3	Analyse de l'objectif secondaire : médicament avec une garantie de prix non respectée.....	87
3.3.1	Médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III.....	87
3.3.2	Médicaments ayant obtenu une ASMR IV vs I, II ou III.....	95
4.	Limites identifiées de notre analyse.....	97
4.1	Limites liées à la Période d'analyse .....	97
4.2	Limites liées aux critères de sélection.....	98
4.3	Limites en lien avec le prix.....	98
4.3.1	Base du prix européen .....	98
4.3.2	Prix net et prix facial .....	98
4.3.3	Hypothèses sur le changement de prix.....	99
4.3.4	Délai de négociation entre le laboratoire et le CEPS.....	99
4.4	Limites relatives à l'environnement institutionnel.....	100
5.	Discussion.....	100
6.	Conclusion.....	103
	Bibliographie.....	106
	ANNEXE 1 : Fiche métier du LEEM, responsable d'accès au marché .....	113
	ANNEXE 2 : Infographie sur le circuit de développement et de commercialisation d'un médicament .....	114
	ANNEXE 3 : Accord-cadre entre le CEPS et le LEEM 2008-2011, article relatif à la garantie de prix européen.....	115
	ANNEXE 4 : Accord cadre entre le CEPS et le LEEM 2012, article relatif à la garantie de prix européen .....	117
	ANNEXE 5 : Accord-cadre entre le CEPS et le LEEM 2016, article relatif à la garantie de prix européen .....	119
	ANNEXE 6 : Méthodologie d'exploitation de la base Prismaccess©.....	122
	ANNEXE 7 : Liste des médicaments extraits par notre analyse .....	129

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Évolution de l'attribution des SMR par la CT au cours du temps .....	41
Tableau 2 : Évolution de l'attribution des ASMR par la CT en primo-inscription et extension d'indication.....	43
Tableau 3 : Détail des ASMR obtenues par les médicaments extraits de notre analyse.....	77
Tableau 4 : Type d'inscription des médicaments extraits de notre analyse .....	78
Tableau 5 : Année de parution du premier prix publié au JO des médicaments extraits de notre analyse .....	78
Tableau 6 : Classe thérapeutique des médicaments extraits de notre analyse .....	79
Tableau 7 : Nombre d'années de commercialisation après publication du premier prix au JO.....	80
Tableau 8 : Parmi les 11 médicaments ayant subi une baisse de prix, en quelle année la baisse est-elle survenue.....	81

## Liste des Figures

Figure 1: L'accès au marché aide à répondre et évaluer les questions et besoins tout le long de la chaîne de développement du médicament.....	23
Figure 2 : Schéma du circuit de demande de remboursement d'un médicament .....	30
Figure 3 : Processus d'évaluation d'un médicament par la HAS.....	48
Figure 4 : Questions couramment posées auxquelles la modélisation peut apporter une réponse ...	69

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CEESP : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique

CHMP : Comité des Médicaments à Usage Humain

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSIS : Conseil Stratégique des Industries de Santé

CT: Commission de la Transparence

DALY : Disability Adjusted Life Year

EMA : Agence Européenne du Médicament

HAS : HAS Haute Autorité de Santé

HEOR : Health Economics and Outcome Resources

JO : Journal Officiel

LFSS: Loi de Financement de la Sécurité Sociale

LEEM : Les Entreprises du Médicament

ONDAM : Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie

PTI : Purpura Thrombopénique auto-Immune

QALY : Quality Adjusted Life Years

SEAP : Service d'Évaluation des Actes Professionnels

SMR : Service Médical Rendu

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

T2A : Tarification à l'activité

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité

## Introduction

Les métiers de l'industrie pharmaceutique regroupent en leur sein une myriade de disciplines et compétences. Ils ont pour but de pouvoir assurer aux patients le meilleur accès possible aux produits pharmaceutiques de qualité, répondant à leurs besoins dans les meilleures conditions possibles d'efficacité et de sécurité.

Lorsque l'on évoque la possibilité pour un pharmacien de travailler dans l'industrie pharmaceutique, les premiers métiers venant à l'esprit sont certainement ceux de la recherche, de l'assurance qualité, de la production, ou encore de la répartition pour ne citer qu'eux. Il existe cependant de nombreuses autres disciplines, moins connues, où le pharmacien peut exprimer ses connaissances scientifiques et techniques pour le bénéfice du patient.

Les métiers de l'accès au marché ou « market-access » en font indubitablement partie.

Aujourd'hui, les limites sur le plan budgétaire, conduisent à une régulation croissante du marché, limitant le développement des industries de santé. Engagées dans ce défi de compétition internationale, les entreprises adaptent leurs stratégies et leur organisation. Ces évolutions impactent l'organisation au sein des entreprises du secteur de la santé et nécessitent l'identification de nouveaux métiers qui émergent dans les entreprises.

Ainsi, l'industrie du médicament a été confrontée à une profonde transformation de ses grands modèles. Des nouvelles technologies caractérisées par de nouvelles méthodes de recherche et développement ainsi que des procédés de production sophistiqués, longs et coûteux comme par exemple les biotechnologies sont apparus. En parallèle, des enjeux économiques majeurs apparaissent également, liés à la régulation du marché et à l'arrivée des génériques et biosimilaires.

Cette tendance, cumulée avec une vigilance accrue des autorités réglementaires, constitue un défi de mutation et de compétitivité pour le secteur de l'industrie pharmaceutique. Parallèlement, les dépenses de médicaments et de technologies médicales tendent à augmenter sous l'effet de plusieurs facteurs, notamment l'allongement de la durée de vie, le développement et l'amélioration de la prise en charge des pathologies graves et chroniques, les innovations thérapeutiques et l'amélioration générale de la prise en charge des malades.

Discipline relativement récente, l'accès au marché est en partie né de cette situation. Assurer la prise en charge au juste prix requiert ainsi des approches scientifiques, mais qui doivent de plus en



plus être supportés par des arguments économiques. Les compétences en accès au marché peuvent être nécessaires dès la phase de développement du médicament et jusqu'à la phase de commercialisation du produit sur le marché. Permettre le remboursement pour les médicaments représente l'essence même de l'accès au marché, mais ne peut être résumé à ce seul objectif, le suivi du produit en conditions réelles d'utilisation et son maintien sur le marché étant désormais tout aussi important.

En France, l'accès au marché se développe de plus en plus au sein de l'industrie pharmaceutique. Les médicaments remboursés sont soumis à de nombreuses règles et contraintes, et cela dès la demande de prise en charge par l'assurance maladie. De nombreux acteurs et institutions du système de santé français jouent un rôle afin que le remboursement du médicament soit assuré dans de meilleures conditions. Le prix des médicaments reste un facteur sensible et central des relations entre l'industrie pharmaceutique et les institutions de santé. Indispensable à la survie et la croissance des premiers, il est un élément essentiel pour l'équilibre du budget de la santé du pays pour les seconds. Le prix des médicaments remboursés est soumis à un long processus de négociation et peut fréquemment fluctuer du fait des évolutions de la législation mais aussi des avancées thérapeutiques ou encore des contraintes du marché (qui rendent obsolète un précédent produit). Il est essentiel pour l'industrie pharmaceutique de suivre et de gérer ces évolutions qui impactent le prix de leurs médicaments.

Le prix est aussi intimement lié aux conditions de remboursement des médicaments. Ceci est d'autant plus vrai pour les médicaments innovants, qui sont souvent le fruit d'années de recherches et d'innovation technologique, et donc demandent un prix en lien avec les investissements en recherche et développement et le bénéfice thérapeutique apporté au patient. Il est alors essentiel de comprendre les tenants et aboutissants des variations ou du maintien de prix, autant pour le laboratoire commercialisant la molécule que les autorités de santé. En effet, une meilleure compréhension du contexte, de l'environnement et des facteurs pouvant influencer le prix des médicaments permettrait de mieux anticiper ces évolutions de prix et donc de faciliter les négociations initiales, et d'anticiper les futures fluctuations en s'accordant sur un prix convenant à toutes les parties.

C'est sur ce dernier élément que nos travaux vont s'attarder. En première partie de notre étude, afin de bien comprendre tous les enjeux de l'accès au marché et du système d'assurance maladie français, nous ferons un tour d'horizon du concept de l'accès au marché. Nous explorerons l'environnement, les acteurs, ainsi que l'organisation du système de santé français qui fixe les règles et les conditions de remboursement et d'accès au marché des médicaments.

Dans la seconde partie, nous réaliserons une analyse de l'évolution du prix des médicaments innovants en France dans le contexte de l'existence d'un accord-cadre et d'une garantie spécifique de prix européen garantie 5 années entre les institutions de santé et l'industrie, ainsi que des potentiels facteurs influençant le respect ou non de cette garantie.

## **PARTIE 1 : L'accès au marché en France**

# 1. Accès au marché : concept et régulation

## 1.1. Définition

Traditionnellement, la recherche, le développement, les ventes et le marketing ont été des activités clefs pour les industries pharmaceutiques, l'accès au marché étant alors souvent limité simplement à des activités de négociation de prix (1).

L'environnement a beaucoup évolué au fil des réformes des systèmes de santé, en particulier celles concernant les enveloppes budgétaires relatives aux dépenses de santé. Ces réformes ont entraîné un changement de stratégie des entreprises et fait évoluer les métiers de l'accès au marché, leur faisant prendre de plus en plus d'ampleur. Ainsi, il n'existe pas une définition figée et universelle de l'accès au marché. Cependant, plusieurs organismes professionnels et spécialisés se sont emparés de la question.

En premier lieu, si l'on se place d'un point de vue strictement commercial, l'accès au marché est défini selon l'organisation mondiale du commerce par (2) :

*« Le concept d'accès aux marchés pour les marchandises recouvre à l'Organisation Mondiale du Commerce les conditions, ainsi que les mesures tarifaires et non tarifaires convenues par les membres pour l'admission de produits spécifiques sur leurs marchés. »*

Mais dans le contexte de la mise sur le marché de produits de santé, s'arrêter à une définition purement marchande serait faire un raccourci hasardeux. Les produits de santé, et en particulier les médicaments, ne sont pas des produits comme les autres. Touchant directement à la santé de la population, ils sont soumis à une réglementation stricte, d'autant plus lorsque ceux-ci sont destinés à entrer dans le circuit de remboursement par l'assurance-maladie. Il existe des définitions plus spécifiques prenant en compte ces particularités, certaines insistant sur le concept général et d'autres entrants plus dans les détails.

Selon Kumar & al. (3) l'accès au marché peut être défini par : « le processus qui garantit l'accès à tous les patients qui en ont besoin, un accès rapide et continu au produit requis au juste prix. »

Selon le site d'informations spécialisé sur le monde pharmaceutique Pharma Field (4):

« L'accès au marché consiste à générer et présenter des données pertinentes, de la bonne manière et au bon moment aux bons interlocuteurs. Il faut comprendre le rôle de chaque partie intéressée dans le processus d'adoption et de financement du produit pour développer les messages les plus pertinents possible. L'accès au marché repose sur quatre grands objectifs :

- Comprendre l'impact qu'aura le produit sur l'ensemble du système et marché de santé
- Anticiper l'évolution et les transformations du système de santé et comment ces transformations vont impacter le produit
- Préparer un environnement favorable à l'accueil du produit
- Communiquer la valeur du produit aux acteurs de santé, patients et influenceurs qui utiliseront le produit »

Pour avoir un point de vue plus opérationnel, nous pouvons nous pencher sur les fiches métiers proposées par le syndicat professionnel des laboratoires pharmaceutiques en France, le LEEM (Les Entreprises du Médicaments) (5) qui proposent une revue des compétences et mission d'un « responsable d'accès au marché ». Voici quelques extraits choisis de cette fiche de poste, la fiche complète est disponible en Annexe 1 :

« Mission d'un responsable accès au marché : Piloter la définition de la stratégie d'accès et de maintien sur le marché des médicaments en démontrant leurs apports thérapeutiques et sociétaux, afin de garantir les meilleures conditions économiques des médicaments pour le laboratoire et les modalités de prise en charge bénéfiques au patient et au médicament.

Activités principales :

- Réalisation d'une veille sur l'évolution des modèles de santé et acteurs de prise en charge financière des traitements
- Intégration des actions de maîtrise des dépenses de santé concernant les produits dans le développement de la stratégie d'accès au marché
- Positionnement du laboratoire en partenaire des autorités de Santé

### Compétences :

- Argumenter sur les réponses thérapeutiques, les effets sur la qualité de vie et les impacts économiques des produits en fonction de la cible patient
- Connaître les politiques de prix et de remboursement
- Comprendre les articulations des nouveaux modèles de marchés liés aux évolutions de l'environnement de la santé »

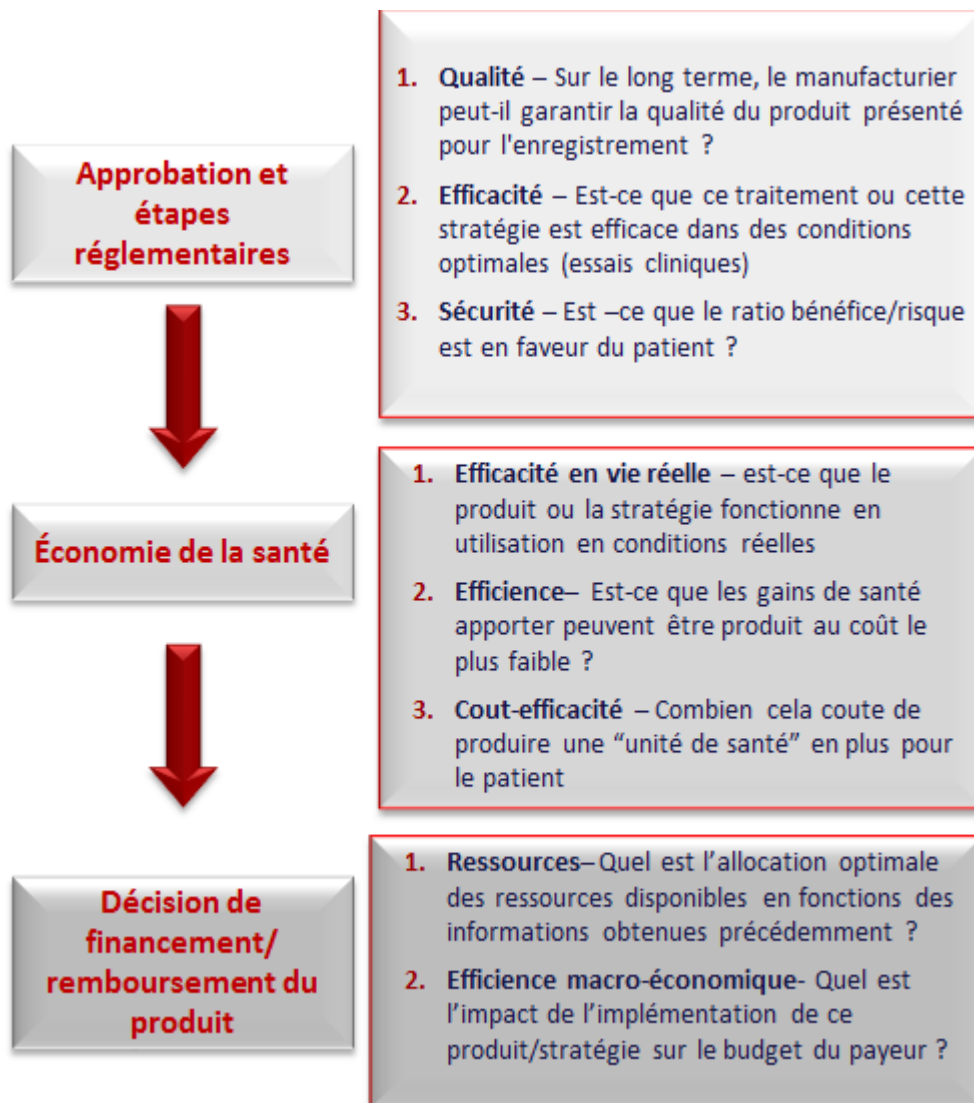
Au fil des ans, et compte tenu des positions prises par le législateur et le payeur, l'accès au marché est passé d'un métier d'expertise, peu visible, historiquement axé prix et remboursement à un des postes organisationnels clé de l'industrie pharmaceutique. La capacité de bâtir des stratégies d'accès et de maintien sur le marché cohérentes - dès les phases de développement du produit et qui vont jusqu'aux études observationnelles ou l'élaboration des modèles médico- économiques - est devenue primordiale.

Ceci n'est qu'un aperçu du large panel de compétences et de métiers que l'on retrouve dans une direction accès au marché: Analyse des essais cliniques, connaissance de la population bénéficiaire, mise en place d'étude pharmaco-épidémiologique ou médico-économique, rédaction d'argumentaires...

Ainsi il n'existe pas de définition figée du métier de l'accès au marché, ce dernier évoluant en permanence pour s'adapter aux besoins de l'industrie pharmaceutique et à l'évolution du système de santé. Cette activité semble jouer de plus en plus un rôle de « coordonnateur et planificateur de projet » pour le lancement et remboursement de produit sur le marché à tous les stades de développement du médicament.

Ci-dessous, la figure 1 montre les questions concrètes auxquelles les compétences en accès au marché permettent de répondre.

Figure 1: L'accès au marché aide à répondre et évaluer les questions et besoins tout le long de la chaîne de développement du médicament



## 1.2. Du développement du médicament à la mise sur le marché : un parcours long et complexe

Le développement d'un médicament, de la validation d'une hypothèse scientifique à la mise sur le marché, nécessite en moyenne 10 à 15 ans (6). Cette période est généralement scindée en 3 étapes. En Annexe 2 se trouve un schéma récapitulatif du développement d'un médicament. Nous détaillons ci-dessous les étapes clés de ce parcours, qui permettent de comprendre tous les enjeux de la mise sur le marché d'un médicament et à quels niveaux l'accès au marché peut intervenir sur le lancement d'un produit.

### 1.2.1. Recherche et développement

#### L'étape de criblage ou « screening »

Cette phase de recherche a pour objectif de découvrir les candidats médicaments, à savoir les composés qui vont agir le plus efficacement sur une pathologie définie.

Un des principes de cette recherche consiste à identifier un grand nombre de composés d'origine chimique ou biologique qui sont systématiquement testés dans des modèles expérimentaux qui reproduisent le dysfonctionnement de la maladie à l'échelle moléculaire ou cellulaire. Cette première étape est classiquement appelée criblage ou screening (7).

Au cours du criblage, diverses technologies de mesure des interactions entre les composés et la cible permettent de sélectionner certains composés particuliers, ceux notamment qui sont les plus sélectifs de la cible. Par la suite est réalisée une phase essentielle d'optimisation des caractéristiques physico-chimiques des composés les plus spécifiques et sélectifs dont l'objectif est de les rendre administrables *in vivo*.

#### Le développement préclinique

Les études précliniques permettent d'acquérir les premières connaissances sur le comportement d'un candidat médicament, indispensable avant les essais chez l'homme. Les expérimentations sont essentiellement menées sur l'animal (8).

Au cours du développement préclinique, un grand nombre d'études sont effectuées afin de qualifier le candidat médicament sur le plan de la pharmacologie, de la pharmacocinétique et de



la toxicologie. Ces études seront alors intégrées au dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM) du futur médicament, délivrée par les autorités de santé.

À partir des résultats de ces études, les doses à administrer chez l'homme (lors des essais cliniques) seront déterminées afin de réduire les risques au maximum.

Enfin, une partie du développement préclinique, appelée évaluation du risque environnemental a pour objectif de mesurer l'impact de la mise sur le marché d'un nouveau médicament pour l'environnement.

### [Le développement clinique](#)

Les essais cliniques sont les essais systématiques d'un médicament chez l'homme afin d'en vérifier les effets et/ou d'identifier tout effet indésirable et/ou d'en étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi (9).

#### Phase 1 (étude de la tolérance)

Basée sur les résultats des essais sur l'animal, des doses croissantes de la molécule à l'étude sont administrées à des volontaires sains différents sous surveillance étroite au sein de structures particulières agréées, jusqu'à ce qu'apparaissent les premiers signes d'intolérance, repérés grâce à la surveillance clinique et au suivi des constantes biologiques. Cette phase comprend les premières études de pharmacocinétique permettant de déterminer la biodisponibilité, la résorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination du médicament. Elle doit aussi préciser la posologie à appliquer en phase 2.

#### Phase 2 (étude de l'efficacité)

La phase 2a a lieu sur des volontaires sains tandis que la phase 2b s'effectue sur des patients atteints par la pathologie cible du médicament candidat. L'administration demeure de courte durée et les critères d'évaluation sont plus physiopathologiques que thérapeutiques. Cette phase 2 permet de préciser les connaissances de pharmacocinétique et le métabolisme du produit, de recenser ses propriétés pharmacologiques, d'établir les courbes de relation entre sa concentration et les effets obtenus, de préciser la dose optimale pour laquelle l'effet thérapeutique est le meilleur pour le moins d'effets secondaires entraînés.

### Phase 3 (essai comparatif)

L'efficacité et la sécurité du médicament sont étudiées au cours d'un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle en comparaison avec un traitement de référence reconnu efficace dans la maladie en question ou avec un placebo, sur un grand groupe de malades (plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients). Si le médicament traverse avec succès ces différentes phases, il est éligible pour l'accès au marché. Pour ce faire, il faut ensuite suivre toute la procédure administrative nécessaire afin d'accéder à un potentiel remboursement.

### Phase 4 (surveillance en conditions réelles)

Cependant, les essais ne s'achèvent pas avec l'autorisation de mise sur le marché, mais se poursuivent tout au long de sa commercialisation. Des essais dits de Phase IV, sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectif de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques. Cette phase, se déroulant en parallèle du suivi de pharmacovigilance, permet d'analyser les interactions médicamenteuses et favorise la mise au point de nouvelles formes galéniques.

## **1.2.2. Autorisation de Mise sur le Marché**

### [L'Autorisation de Mise sur le Marché : une étape clef avant une éventuelle demande de remboursement](#)

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM. L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes (Commission européenne, après avis de l'Agence Européenne du Médicament ou EMA) pour une procédure centralisée, ou nationale via l'ANSM.

Suite aux essais cliniques, le laboratoire peut donc soumettre une demande d'AMM à l'EMA ou l'ANSM qui examine :

- La qualité du produit (chimique, biologique ou microbiologique de la substance active et du produit fini, toutes ces données sont fournies par les essais cliniques)
- la revendication thérapeutique
- les propositions d'indications de traitement
- les posologies recommandées
- la sécurité du produit

Pour apprécier l'ensemble de ces critères, il existe des procédures d'autorisation auxquelles sont soumis médicaments et produits biologiques en fonction de leur nature ou de leur mode de distribution.

Plus précisément, l'AMM peut être délivrée selon quatre procédures différentes (centralisée, reconnaissance mutuelle, décentralisée ou nationale), sachant que, dès lors qu'ils sont harmonisés au niveau européen, les critères de qualité, de sécurité et d'efficacité qui doivent être pris en compte par les autorités compétentes pour octroyer l'AMM sont identiques, quelle que soit la procédure suivie.

L'AMM est délivrée pour une durée initiale de 5 ans. Elle peut ensuite être renouvelée sans limitation de durée, sauf si l'autorité compétente décide, pour des raisons justifiées ayant trait à la pharmacovigilance, de procéder à un renouvellement supplémentaire pour 5 ans (10).

#### Procédures communautaires de demande d'AMM :

Ces procédures sont utilisées lorsque le médicament est destiné à plusieurs États membres de la communauté européenne mais elle est également obligatoire pour toutes nouvelles molécules ou pour certaines pathologies. Selon le type de procédure communautaire, l'Agence européenne ou le laboratoire choisit l'État rapporteur ou l'État référent.

- La procédure centralisée permet d'obtenir une AMM valide sur l'ensemble de la communauté Européenne. La candidature du laboratoire doit être directement adressée à l'EMA qui est ensuite revue par le Comité des Produits Médicaux destinés à l'Usage Humain (CHMP) (11)

- La procédure de reconnaissance mutuelle permet d'autoriser la mise sur le marché d'un médicament qui a déjà reçu une autorisation dans un état membre. La demande doit être identique et adressée à tous les états membres dans lesquels le médicament souhaite obtenir une mise sur le marché (12)
- La procédure décentralisée suit un schéma identique à la procédure de reconnaissance mutuelle. La différence réside dans le fait qu'elle s'applique aux médicaments candidats qui n'ont pas encore reçu une autorisation de mise sur le marché dans un pays membre (13)

Les demandes de mise sur le marché, limitées au territoire national :

Ces demandes sont examinées par l'ANSM. Tout comme les procédures communautaires, elle évalue le produit selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité : le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés.

Après l'évaluation scientifique, le dossier passe devant les commissions de l'agence. Trois issues sont possibles : avis favorable, défavorable ou demande de complément d'information. L'AMM est accompagnée du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ainsi que de la notice pour le patient.

L'AMM peut être suspendue ou retirée à tout moment si :

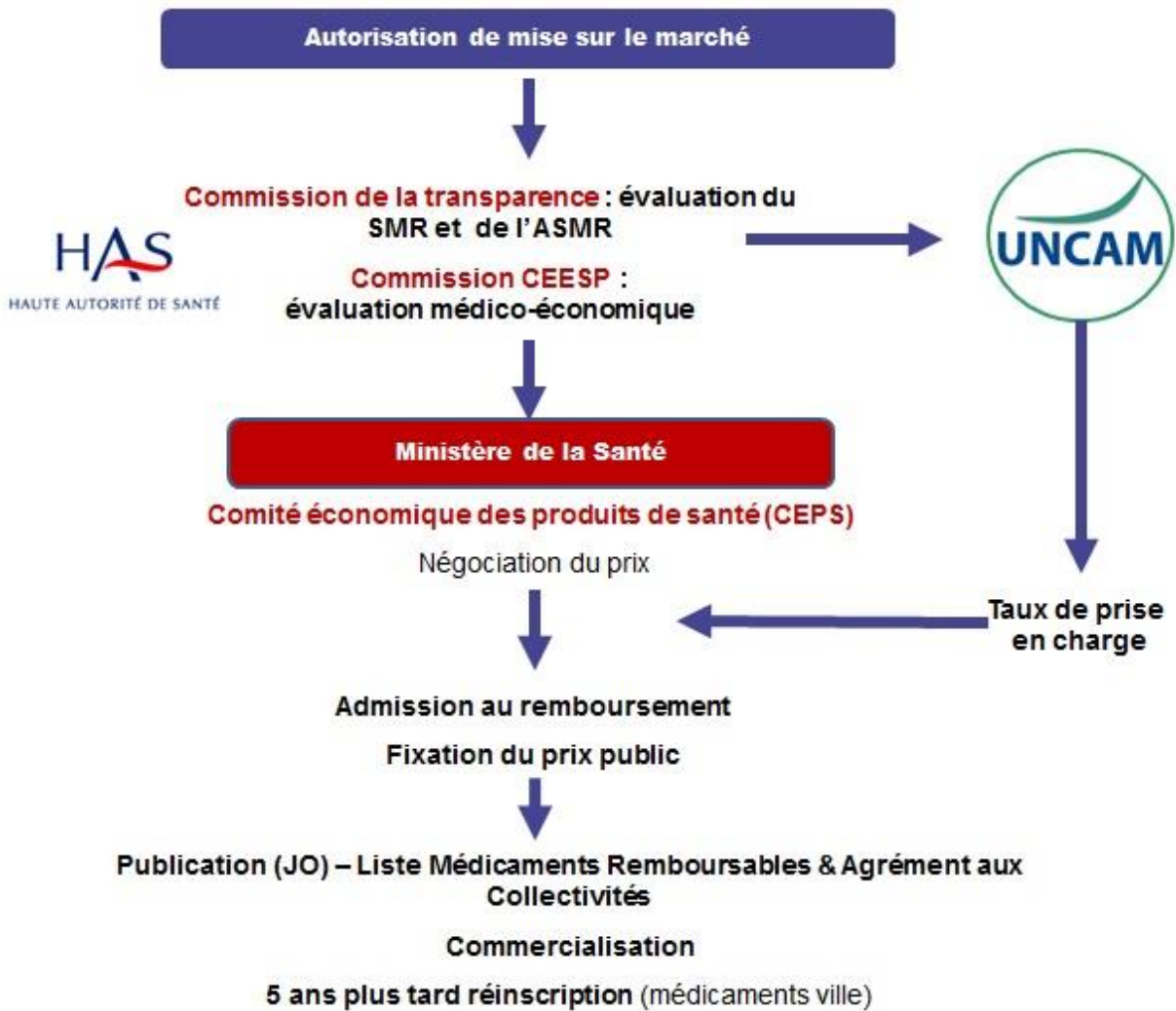
- il apparaît que la spécialité pharmaceutique est nocive dans les conditions normales d'emploi
- l'effet thérapeutique fait défaut
- la spécialité n'a pas la composition qualitative et quantitative déclarée
- il apparaît que les renseignements fournis sont erronés
- les conditions prévues lors de la demande de mise sur le marché ne sont pas ou plus remplies,
- l'étiquetage ou la notice du médicament ne sont pas conformes aux prescriptions générales ou spécifiques prévues.

### **1.2.3. La procédure de remboursement**

#### Grandes étapes du circuit de remboursement d'un médicament

- Suite à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le laboratoire doit soumettre un dossier aux autorités en vue de sa prise en charge
- La Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) rend ensuite un avis sur le médicament et lui attribue un Service Médical Rendu (SMR) et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) selon un classement bien défini.
- La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) de la HAS a en charge d'émettre, des avis d'efficience pour les produits ASMR de niveau I, II ou III susceptibles d'avoir un impact sur les dépenses de santé
- Le Comité économique des Produits de Santé (CEPS), comité interministériel fixe le prix de vente en s'appuyant sur les études économiques fournies par les laboratoires, en particulier sur une comparaison avec les prix des alternatives disponibles et des prix européens, et sur des prévisions en volume des ventes
- L'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) fixe le taux de remboursement des médicaments
- La décision finale d'inscription au remboursement relève de la compétence des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité Sociale.

Figure 2 : Schéma du circuit de demande de remboursement d'un médicament



### 1.3. Les principaux acteurs de l'accès au marché et du circuit du médicament en France

L'accès au marché des médicaments est soumis en France à un parcours strict et réglementé qui fait intervenir de nombreux acteurs. Afin de comprendre l'ensemble du processus ainsi que le rôle et l'impact que peut avoir chacun sur la mise sur le marché d'un médicament, nous détaillons ci-dessous les principaux acteurs de ce système et leur rôle.

#### 1.3.1. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a été créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire des médicaments et des produits de santé (14).

L'ANSM s'est substituée le 1er mai 2012 à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire du Médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS) dont elle a repris les missions, droits et obligations. Elle a été dotée de responsabilités et de missions nouvelles :

- Évaluer et surveiller les bénéfices et les risques des produits de santé tout au long de leur cycle de vie
- Inspecter les sites de fabrication et de distribution
- Contrôler la qualité en laboratoire et la publicité
- Stimuler la recherche académique indépendante
- Apporter son expertise juridique et réglementaire
- Informer les professionnels de santé et les patients de ses actions et décisions de façon transparente
- S'impliquer dans les travaux européens et internationaux

L'ANSM est responsable de nombreuses activités d'évaluation de sécurité sanitaire et d'inspection dont en particulier la délivrance de l'AMM, élément indispensable avant la demande d'accès au marché d'un médicament.

Il existe la possibilité de prévoir des spécificités nationales conformes à l'AMM et relatives notamment aux conditions de prescription et de délivrance, de prix et de remboursement dans le cadre bleu du conditionnement extérieur ou « blue box ». Ce cadre est entouré d'un filet bleu et contient le statut légal du pays, comme par exemple la liste des substances vénéneuses en France ou la prescription restreinte à une catégorie de prescripteurs.

### **1.3.2. L'Agence Européenne du Médicament**

L'Agence européenne des médicaments (EMA) contribue à protéger et à promouvoir la santé humaine et animale en évaluant et en contrôlant les médicaments au sein de l'Union Européenne (UE) et de l'Espace Économique Européen (EEE) (15).

Elle a pour mission principale d'autoriser et de contrôler les médicaments dans l'UE. Les entreprises lui soumettent leur demande d'autorisation de mise sur le marché, qui est délivrée par la Commission Européenne. Si elles obtiennent cette autorisation, elles peuvent commercialiser le médicament concerné dans l'ensemble de l'Union Européenne et de l'Espace Économique Européen. Compte tenu de la vaste portée de la procédure centralisée, l'EMA évalue et autorise l'entrée de la plupart des nouvelles molécules sur le marché européen.

L'Agence remplit sa mission en:

- facilitant la mise au point de médicaments et l'accès à ceux-ci
- évaluant les demandes d'autorisation de mise sur le marché
- contrôlant la sécurité des médicaments tout au long de leur cycle de vie
- fournissant des informations aux patients et aux professionnels de la santé

L'EMA coopère étroitement avec les autorités nationales de réglementation des pays de l'UE et avec la direction générale de la santé de la Commission européenne, dans le cadre du réseau réglementaire européen des médicaments. Elle dialogue également avec les patients, les professionnels de la santé et le monde universitaire. Elle coopère avec d'autres agences, notamment le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies et l'Autorité européenne de sécurité des aliments.



L'EMA fonde ses recommandations scientifiques sur des normes très strictes d'efficacité et de sécurité. Un de ses comités scientifiques, Le CHMP, émet des recommandations indépendantes sur les médicaments à usage humain sur la base d'une évaluation scientifique complète transmise par les industriels. Sur la base de l'avis de l'EMA la commission européenne délivre l'AMM.

### **1.3.3. La Haute Autorité de Santé (HAS)**

Créée en janvier 2005 par la loi du 13 août 2004 portant réforme de l'assurance maladie (16), la HAS est une autorité publique indépendante à caractère scientifique. Elle est dotée d'une personnalité morale et dispose d'une autonomie financière. Elle émet en toute indépendance des recommandations sur les produits de santé ainsi que sur les pratiques médicales existantes en France. À travers ses avis, elle éclaire les pouvoirs publics quant aux décisions de remboursement des produits et services médicaux tout en contribuant à améliorer la qualité des soins, et ce, en garantissant la transparence et l'objectivité de l'information dispensée.

La HAS possède en son sein deux commissions qui jouent un rôle essentiel dans l'accès au marché des médicaments : La Commission de la Transparence (CT) et La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP). Elles sont toutes deux composées d'experts issus en particulier du monde médical et pharmaceutique.

#### **1.3.3.1. La Commission de la Transparence**

C'est une des commissions de la HAS composée d'experts (médecins, pharmaciens, hospitaliers) qui a pour rôle d'évaluer le bien-fondé de la prise en charge du remboursement des médicaments par la Sécurité Sociale (17). Sa mission principale est de rendre un avis sur les demandes d'inscription et de renouvellement de l'inscription des médicaments ainsi que sur la modification des conditions d'inscription d'un médicament. Si un médicament obtient un remboursement, une réévaluation tous les 5 ans est nécessaire pour la réinscription au remboursement des médicaments en ville ainsi que pour l'agrément aux collectivités pour les médicaments hospitaliers. La CT est également en charge de la réévaluation de médicaments déjà inscrits par classes thérapeutiques, hors calendrier quinquennal.

L'avis de la commission de la transparence comporte plusieurs critères:

- Le Service Médical Rendu ou SMR (y compris l'intérêt de santé publique)
- L'Amélioration du Service Médical Rendu ou ASMR
- La population cible
- La place dans la stratégie thérapeutique et l'intérêt de santé publique

La demande d'études post-inscription afin d'évaluer l'apport du médicament en conditions réelles d'utilisation fait également partie des missions de la CT, tous ses avis sont rendus publics sur le site de la HAS.

Enfin, la CT donne également un avis sur les médicaments sans alternative thérapeutiques pour les médicaments en post-Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dans le cadre d'un remboursement dérogatoire des médicaments mais également pour les recommandations temporaires d'utilisations.

#### **1.3.3.2. La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique**

La Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) est une commission de la HAS qui a été créée par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 2008, mais son activité concernant le médicament n'est effective que depuis 2012 (18). La CEESP s'appuie sur les travaux du Service d'Évaluation Économique et de Santé Publique (SEESP) et est également amenée à examiner des dossiers du Service d'Évaluation des Actes Professionnels (SEAP).

La CEESP émet des recommandations en santé publique sur la qualité de la prise en charge sanitaire de la population ainsi que sur la qualité, l'efficacité et l'efficience d'actions ou programmes de santé publique, en particulier dans le champ du dépistage et de la prévention.

Elle a également la charge de l'évaluation médico-économique : elle analyse l'efficience comparée des stratégies thérapeutiques pour une prise en charge donnée, y compris lors d'une réévaluation de classe de médicaments ou de dispositifs médicaux. Elle rend alors les avis d'efficience des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux).

L'avis d'efficience repose sur le rapport efficacité/coût basé sur l'analyse comparée des alternatives thérapeutiques médicalement justifiées. Les avis déjà rendus sont consultables et disponibles sur le site de la HAS (18).

Le décret du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé (19) a défini des conditions strictes pour lesquelles une étude médico-économique doit être conduite :

Une évaluation médico-économique est obligatoirement requise lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu é levée (I, II ou III) et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie (chiffre d'affaires prévisionnel à 2 ans de commercialisation supérieur à 20 millions d'euros TTC). Le résultat rendu par l'avis de la CEESP peut directement influencer sur l'accès au remboursement du médicament notamment pour la fixation des prix, le produit pourra ainsi entrer dans le cadre ou non de clauses négociées entre l'industrie pharmaceutique et les institutions de santé.

#### **1.3.4. Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS)**

Le CEPS est une commission composée d'expert placée sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la Sécurité Sociale et de l'économie. Ses missions sont les suivantes (20) :

- Il négocie le prix de chaque médicament en ambulatoire ou hospitalier (ceux inscrits sur la liste en sus ou en rétrocession) pris en charge par l'assurance maladie obligatoire (prix ou tarifs préférentiellement fixés par voie de convention conclue avec les laboratoires)
- De façon plus globale, le CEPS se charge d'obtenir le prix et les conditions économiques les plus avantageuses pour l'assurance maladie en tenant compte à la fois:
  - Du suivi périodique des dépenses de médicaments et des besoins de santé publique (constate si l'évolution de ces dépenses est compatible avec le respect de l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie)
  - De l'apport thérapeutique du produit : indication, Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), population cible
  - Des prix des comparateurs
  - Des volumes prévus et des conditions d'utilisation
  - De l'évaluation médico-économique de la CEESP de la HAS (pour les ASMR I, II et III) suite au nouveau décret du 2 octobre 2012
  - De la nécessité d'un traitement égal des entreprises

Il rend compte des décisions : publicité des prix, rapports d'activité, règlement intérieur, liste des membres et déclarations d'intérêts en ligne sur le site internet du Ministère de la Santé

Il est composé :

D'une section médicament composée de nombreuses directions ministérielles et des caisses d'assurances maladies obligatoires ou complémentaires, d'une section dispositifs médicaux et d'un secrétariat général.

Il comprend différents représentants de directions ministérielles :

- Direction de la Sécurité Sociale
- Direction générale de la santé
- Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
- Direction générale des entreprises
- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
- Caisse nationale du régime social des indépendants / Caisse centrale de la mutualité sociale agricole
- Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire
- Direction générale de l'offre de soins - voix consultative
- Direction générale de la recherche – voix consultative

Il est intéressant de constater que les membres du CEPS ne sont pas issus du monde scientifique. Le CEPS fonctionne de manière autonome et collégiale, son activité est régulièrement auditée par la Cour des Comptes et les commissions parlementaires.

## **2. Le remboursement et la fixation du prix des médicaments**

### **2.1. Historique de l'évaluation des médicaments en France**

Le décret n°67-441 du 5 juin 1967 relatif aux conditions de remboursement des médicaments aux assurés sociaux (21) a posé les bases de l'évaluation en stipulant que :

« Ne peuvent être inscrits (sur la liste des médicaments remboursés ou pris en charge par les organismes de Sécurité Sociale) que les médicaments qui présentent une efficacité et qui sont présumés apporter une amélioration de la thérapeutique ou une économie dans le coût du traitement ».

Cet article a créé une commission chargée de proposer au ministre chargé des affaires sociales les inscriptions sur cette liste des médicaments remboursables ou les radiations. Dans sa version initiale, cette commission comportait deux sections, l'une chargée d'apprécier les qualités thérapeutiques du médicament, l'autre les incidences économiques et financières de l'inscription, les deux sections votant ensuite un avis commun.

En 1980, elle a pris le nom de commission de la transparence, et la notion d' « amélioration du service médical rendu » comme critère d'accès au remboursement est apparue alors : « Ne peuvent être inscrits [...] que les médicaments qui sont présumés apporter une amélioration du service médical rendu ou une économie dans le coût de la santé » (22). L'activité de fixation du prix a été prise en charge ultérieurement par le CEPS.

La décision de remboursement d'un médicament ou non suit un parcours très précis en plusieurs étapes. Ce système garantit une répartition la plus juste possible des ressources disponibles de l'assurance maladie, en allouant un remboursement au médicament candidat en fonction de sa valeur et de sa place dans le paysage thérapeutique.

Il est apparu cependant qu'une évaluation, comportant uniquement une appréciation relative des médicaments nouveaux par rapport à ceux déjà sur le marché, ne permettait pas de sélectivité dans le remboursement, c'est-à-dire de n'inclure dans le panier de soins que les médicaments dont l'intérêt thérapeutique était jugé suffisant pour qu'ils soient pris en charge par la collectivité. En dehors des avis défavorables, qui étaient exceptionnels, tous les produits étaient proposés à l'inscription.

Une réflexion a donc été menée sur l'élaboration d'un critère qui se voulait absolu, sur la base duquel pourrait être jugée cette pertinence du financement par la solidarité nationale, et avec des éléments constitutifs tels que la gravité de l'affection, l'efficacité, et la tolérance. Ce critère absolu a été introduit sous l'appellation de « service médical rendu (SMR) » en 1999, et est devenu le critère d'inscription. L'ASMR devient le critère comparatif pour les fixations de prix.

La Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2012 (19) a complété le dispositif d'évaluation par une évaluation de l'efficience : « [La Haute Autorité de santé...] émet également un avis sur les conditions de prescription, de réalisation ou d'emploi des actes, produits ou prestations de santé ainsi que sur leur efficience. Elle réalise ou valide notamment les études médico-économiques nécessaires à l'évaluation des produits et technologies de santé ».

## **2.2.Évaluation du SMR et de l'ASMR par la HAS**

En France, les médicaments sont admis au remboursement par décision ministérielle après avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS). Cette dernière est en charge d'apprécier le Service Médical Rendu (SMR) et d'évaluer l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR). Le SMR permet de justifier ou non une prise en charge par la collectivité alors que le niveau d'ASMR intervient dans la fixation du prix du médicament remboursable.

### **2.2.1. Le Service Médical Rendu**

Le SMR est un critère utilisé pour déterminer si le médicament a suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la Sécurité Sociale, il prend en compte (23) :

#### **La gravité de l'affection :**

La gravité de l'affection ne répond pas à des critères précis, elle est implicite et repose sur des facteurs plus généraux. Il sera pris en compte si la maladie est mortelle, ou possède un potentiel handicapant pour le patient, si c'est une maladie chronique ou à l'inverse si cette dernière est bénigne. La gravité de l'affection peut être classée selon différents grades : modéré, grave ou pronostic vital engagé.

### L'efficacité :

L'efficacité est évaluée sur la base des résultats des essais thérapeutiques selon des critères de jugement reconnus spécifiques à la pathologie et en comparaison avec des thérapeutiques existantes. Ces informations sont en générales comprises dans le dossier d'AMM. Ce critère est classé selon la gradation : important, modéré, mal établi /non quantifiable ou insuffisant.

### La place dans la stratégie thérapeutique :

Si le médicament appartient à une classe thérapeutique connue, il sera comparé aux médicaments de sa classe, et positionné dans la stratégie par rapport à l'amélioration éventuelle qu'il apporte. S'il s'agit d'une nouvelle classe, il sera alors évalué en terme d'efficacité comparative et des populations susceptibles de bénéficier le plus de ces produits, ces comparaisons étant souvent indirectes.

La place dans la stratégie thérapeutique dépend également beaucoup du plan de développement de la molécule, des populations qui ont été traitées (ou des formes cliniques de la maladie) et des comparateurs qui ont été choisis. La place dans la stratégie thérapeutique dépend également d'habitudes thérapeutiques devenues des références au cours du temps.

Il peut-être attribuer différents niveaux à cette place dans la stratégie thérapeutique :

- Première intention
- Seconde intention
- Dernière intention
- Traitement de recours / supplémentaire
- Pas de place dans la stratégie thérapeutique

En parallèle la CT indique si le médicament est à visée curative, préventive, substitutive, symptomatique, traitement d'appoint, autre (palliatif, antalgique).

### Les effets indésirables du médicament :

Les effets indésirables potentiels repérés dans les essais cliniques sont pris ne compte dans une balance bénéfique/sécurité qui participe à l'évaluation du SMR.

### Son intérêt pour la santé publique :

Dans les premières années de sa création, l'intérêt de santé publique n'a été évalué que pour certains médicaments et sans que ce critère soit explicité. À la suite d'une réflexion menée entre 2000 et 2002 par la Direction Générale de la Santé pour proposer une définition plus précise de cette notion, un groupe de travail spécifique, a été constitué auprès de la Commission de la transparence (24).

L'approche méthodologique a conduit à considérer qu'un médicament revêt un intérêt de santé publique :

- Soit lorsqu'il contribue à améliorer notablement l'état de santé de la population générale
- Soit parce que, sans modifier sensiblement le niveau de l'état de santé de la population générale, il répond à un besoin de santé publique
- Soit enfin parce qu'il permet de libérer des ressources qui peuvent être utilisées pour améliorer la santé de la population et donc qu'il a donc un impact sur le système de santé

Ainsi l'évaluation de l'impact sur l'état de santé de la population générale en pratique réelle doit prendre en compte le fardeau de santé publique de la maladie estimé à partir de données épidémiologiques (prévalence, gravité), la quantification de l'impact attendu du médicament d'après les essais (y compris en prenant en compte la qualité de la démonstration), mais aussi la transposabilité en vie réelle.

L'intérêt pour la santé publique peut être classé selon 6 niveaux :

- Important
- Modéré
- Faible
- Non défini
- Non quantifiable
- Absent ou négatif



Il existe 4 niveaux de SMR, pour l'inscription sur la liste des médicaments remboursables (17) :

- SMR important : remboursement à 65 %
- SMR modéré : remboursement à 30 %
- SMR faible : remboursement à 15 %
- SMR insuffisant : avis défavorable à l'inscription sur la liste de médicaments remboursables.

**Tableau 1 : Évolution de l'attribution des SMR par la CT au cours du temps**

Année	Nombre d'avis rendus par la CT (première inscription et extension d'indication)	SMR important, modéré ou faible	SMR insuffisant
2012	283	252 (89%)	31 (11%)
2013	214	199 (93%)	15 (7%)
2014	261	238 (91%)	23 (9%)
2015	308	266 (86%)	42 (14%)

À noter qu'un même avis peut comporter des SMR différents, selon les indications.

### **2.2.2. L'Amélioration du Service Médical Rendu**

L'ASMR cherche à déterminer si le médicament apporte un progrès par rapport aux autres traitements disponibles, et si oui, avec quel niveau d'effet.

Pour répondre à cette question les experts se penchent sur la comparaison des données d'efficacité et de tolérance par rapport aux moyens de prise en charge déjà disponibles. Ainsi, les médicaments de référence dans la pathologie concernée, ou à défaut, les meilleures modalités de prise en charge dans cette maladie, servent de comparateur pour le médicament candidat.

Apprécier l'ASMR présuppose qu'un comparateur « pertinent » a été identifié. Ce comparateur peut être un médicament, un dispositif, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe à la même étape de la stratégie thérapeutique que le nouveau produit.

Le calendrier des développements des médicaments est aussi pris en compte. Si deux médicaments ont été développés dans des temps simultanés ou en chevauchement, l'absence de comparaison directe est acceptée.

Les résultats d'une comparaison directe avec les comparateurs prennent en considération le critère clinique et sa pertinence pour le malade, la quantité d'effet et la qualité de la démonstration. En l'absence de comparaison directe, une comparaison indirecte, réalisée sur des bases méthodologiques définies par la HAS peut être prise en compte. Les comparaisons indirectes qui ne sont pas réalisées selon ce standard sont exclues de l'évaluation. Il est à noter qu'à la date de la soumission des dossiers de demande d'inscription, l'absence de recul permet rarement de se prononcer de manière formelle sur une meilleure tolérance à moyen ou long terme. En cas de doute, c'est l'intérêt du malade qui prime dans l'esprit de la commission. Le libellé de l'ASMR précise également la population ou sous-population de l'indication susceptible de bénéficier de ce progrès et ce sur quoi porte ce progrès : efficacité, tolérance, commodité d'emploi.

Un médicament qui n'apporte pas de progrès (ASMR V) ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

Il existe cinq niveaux d'ASMR, en fonction du progrès apporté par rapport aux traitements ou à la prise en charge existante (17) :

#### [ASMR I : majeure](#)

Ce niveau montre la capacité d'un médicament le plus souvent à combler un vide thérapeutique ou une percée majeure dans un domaine où les solutions de traitements étaient rares ou mal adaptées pour une pathologie grave.

#### [ASMR II : importante](#)

Ce niveau d'ASMR, témoigne d'une réelle amélioration de conditions de traitement des patients.

#### [ASMR III : modérée](#)

Ce niveau d'ASMR représente une amélioration modérée mais tout de même significative dans la classe thérapeutique concernée. Ainsi une ASMR III au sein d'une classe thérapeutique déjà bien fournie en traitement montre une réelle valeur ajoutée pour ce nouveau traitement.

### ASMR IV : mineure

L'ASMR IV reconnaît une légère amélioration au nouveau médicament par rapport aux traitements existants. Cela peut être une nouvelle forme galénique permettant une observance accrue ou une faible augmentation de l'efficacité par rapport aux traitements existants.

### ASMR V : absence de progrès

Une ASMR V traduit l'arrivée sur le marché d'un médicament fournissant la même qualité et efficacité de soins qu'un ou plusieurs autres traitements déjà existants.

L'ASMR évalue le médicament candidat toujours en fonction d'un traitement ou pratique de référence, sur le plan de l'efficacité ou de la tolérance. En aucun cas, elle est une appréciation absolue de la molécule, ni une note. Elle est cependant fondamentale pour l'industrie pharmaceutique car, c'est sur ce critère que le prix de la molécule peut être négocié au mieux avec le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé).

**Tableau 2 : Évolution de l'attribution des ASMR par la CT en primo-inscription et extension d'indication**

Année	Nombre d'avis rendus par la CT (Tous types de demandes confondues)	Nombre de médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III	Nombre de médicaments ayant obtenu une ASMR IV	Nombre de médicaments ayant obtenu une ASMR V
2012	870	16	22	201
2013	620	15	18	167
2014	630	22	19	186
2015	805	7	34	216
2016	882	9	NA*	NA*

\*NA= Données non disponibles dans le rapport 2016 de la HAS

À noter que ces données concernent toutes les procédures confondues, uniquement sur demandes de première inscription ou d'inscription dans une extension d'indication. Un même avis peut comporter des ASMR différents, selon les indications.

### 2.2.3. Limites et évolutions possibles des SMR et ASMR

#### Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments

Marisol TOURAINE, ministre de la santé du gouvernement de François Hollande (2012 – 2017) a demandé la mise en place d'une commission dirigée par Dominique POLTON (conseillère auprès du directeur de la CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés,) afin de conduire une réflexion sur le processus de remboursement et d'évaluation actuel des médicaments autour de 4 grands objectifs :

1. Faire un état des lieux des difficultés au sujet de l'évaluation des produits de santé
2. Proposer des évolutions aux critères de remboursement des médicaments
3. Détailler les conséquences en matière d'organisation et de gouvernance pour les acteurs impliqués
4. Évaluer les modalités de financement pour la mise en œuvre juste d'une rémunération pour les industriels de santé tout en assurant un cadrage des dépenses de santé

En novembre 2015, le rapport final a été publié et a rendu des recommandations et constats sur le système actuel d'évaluation des médicaments (25) :

- L'évaluation du SMR est grandement déterminé par l'efficacité et la tolérance du traitement, qui sont des critères pourtant déjà évalués par l'AMM
- L'évaluation de l'ASMR est peu explicite dans ses critères et se recoupe parfois avec le SMR ce qui entraîne peu de lisibilité
- Le SMR et l'ASMR sont peu adaptés pour l'évaluation des produits avec potentiel, mais devant encore démontrer leur efficacité
- La fixation du taux de remboursement est aujourd'hui essentiellement déterminée par la balance efficacité/tolérance et se construit au fil des évaluations
- Il faudrait intégrer des critères plus absolus que relatifs : classe thérapeutique, traitement symptomatique ou curatif

Ce rapport, qui réunit les avis d'experts et d'acteurs majeurs du monde institutionnel et industriel, recommande au final une évolution de l'ASMR et du SMR. Les critères d'attribution étant l'aspect le plus sensible, l'ensemble des personnes et organismes interviewés jugent que ces derniers doivent évoluer afin de coller au plus près de la réalité et surtout doivent se clarifier.

Trois scénarios sont envisagés par le rapport :

1. Simplification et clarification des critères avec maintien de deux indicateurs
2. Évolution vers un taux de remboursement unique et un critère d'évaluation unique
3. Critère d'évaluation unique avec taux différenciés

Pour le moment aucun de ces scénarios n'a été officiellement privilégié pour une évolution des modalités d'évaluation du médicament. Cependant, le 19 décembre 2017, la ministre de la santé Agnès Buzyn a décidé de constituer un groupe de travail entre les services du ministère, la CNAMTS et la HAS pour travailler sur les modalités d'évaluation des médicaments (26). Il devra travailler à d'autres pistes de réforme en ce domaine, en rouvrant notamment le chantier lancé par le rapport sur l'évaluation du médicament remis par Dominique Polton en novembre 2015.

### **2.3. Évaluation du prix**

En ville, et pour les médicaments relevant de la liste en sus à l'hôpital, les médicaments remboursés ont un prix administré qui résulte d'une négociation entre le laboratoire et un organisme ministériel, le CEPS. Le code de la Sécurité Sociale détermine les règles de la fixation du prix qui comportent 4 critères principaux (27):

- Le niveau d'ASMR
- Le prix des médicaments à même visée thérapeutique
- Le volume des ventes prévues ou constatées
- Les conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament

Les médicaments obtenant un niveau d'ASMR allant de I à III, sont reconnus comme innovants. Afin de favoriser l'innovation en France, ces derniers bénéficient d'avantages quant à leur prix, qui sont définis dans un accord-cadre entre le CEPS et le LEEM.

Il n'existe pas d'échelle des écarts de prix acceptables associée à l'échelle des ASMR. La discussion du prix d'un médicament avec ASMR constitue donc une négociation ouverte où se confrontent les exigences de l'entreprise et les besoins de santé, que le médicament pourrait couvrir.

Pour les médicaments ayant obtenus une ASMR entre I et III, la discussion du prix d'inscription est prévue par l'accord cadre sur la base des autres autres pays Européens (Royaume-Uni, Italie, Espagne, Allemagne) est le plus souvent accompagnée de discussions sur des clauses

conventionnelles. La négociation de ces remises est aussi importante que la négociation du prix lui-même puisqu'elles ont pour objet d'assurer la meilleure adéquation possible entre l'usage du médicament en lien avec les besoins identifiés, et les coûts résultants de l'utilisation de ce médicament. Il est donc important de comprendre les notions de prix public, de remises et de prix net. Ce prix net protégé par le secret industriel n'est connu que du laboratoire et du CEPS. Le prix public correspond au prix de vente final du médicament après ajout de la TVA et des marges et honoraires des pharmaciens. Le prix net correspond au prix public (publié au JO) du médicament après déduction des remises payées par l'industriel à l'Assurance Maladie.

Il est important de comprendre le mécanisme de remise afin de cerner ce qu'est le prix net d'un médicament cité ci-dessus. Ainsi, les remises sont des accords conventionnels passés entre le laboratoire et le CEPS. On distingue deux types de remises conventionnelles : les remises spécifiques à certains produits ainsi que les remises exonératoires des contributions L et W (liées à hépatite C). Les remises de type conventionnelles peuvent être des accords fondés sur une logique économique ou de santé publique tels que les accords prix/volume, le respect de la posologie figurant dans l'AMM ou du coût de traitement journalier moyen. Il existe également les remises dites « à la première boîte » ou des accords sur les médicaments orphelins. Enfin, les clauses de performance, visent à confirmer les résultats obtenus lors des études cliniques à travers des études en vie réelle ou assis sur des indicateurs de performance.

L'inscription de ces médicaments est également souvent subordonnée à la réalisation d'études post-commercialisation.

Pour les médicaments d'ASMR IV, la discussion du prix devra tenir compte des caractéristiques de la population rejointe. Par exemple, lorsque le médicament à la même population cible que son comparateur, le comité estime volontiers qu'un bénéfice suffisant de l'innovation pour l'entreprise consistera dans l'accroissement de ses parts de marché, sans qu'il y ait lieu d'y ajouter un avantage de prix. Il peut en aller différemment lorsque l'ASMR résulte d'un avantage spécifique pour une population plus restreinte.

Les évaluations médico-économiques jouent également un rôle dans l'évaluation du prix puisque ces dernières sont maintenant obligatoires lorsqu'un produit de santé présente une amélioration du service attendu ou une amélioration du service médical rendu élevée et lorsqu'il est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Elles permettent d'apprécier l'efficacité d'un traitement et les conclusions de ces évaluations aident le CPES à apprécier le prix du médicament. C'est La CEESP qui est chargée d'évaluer et de rendre les avis d'efficacité.

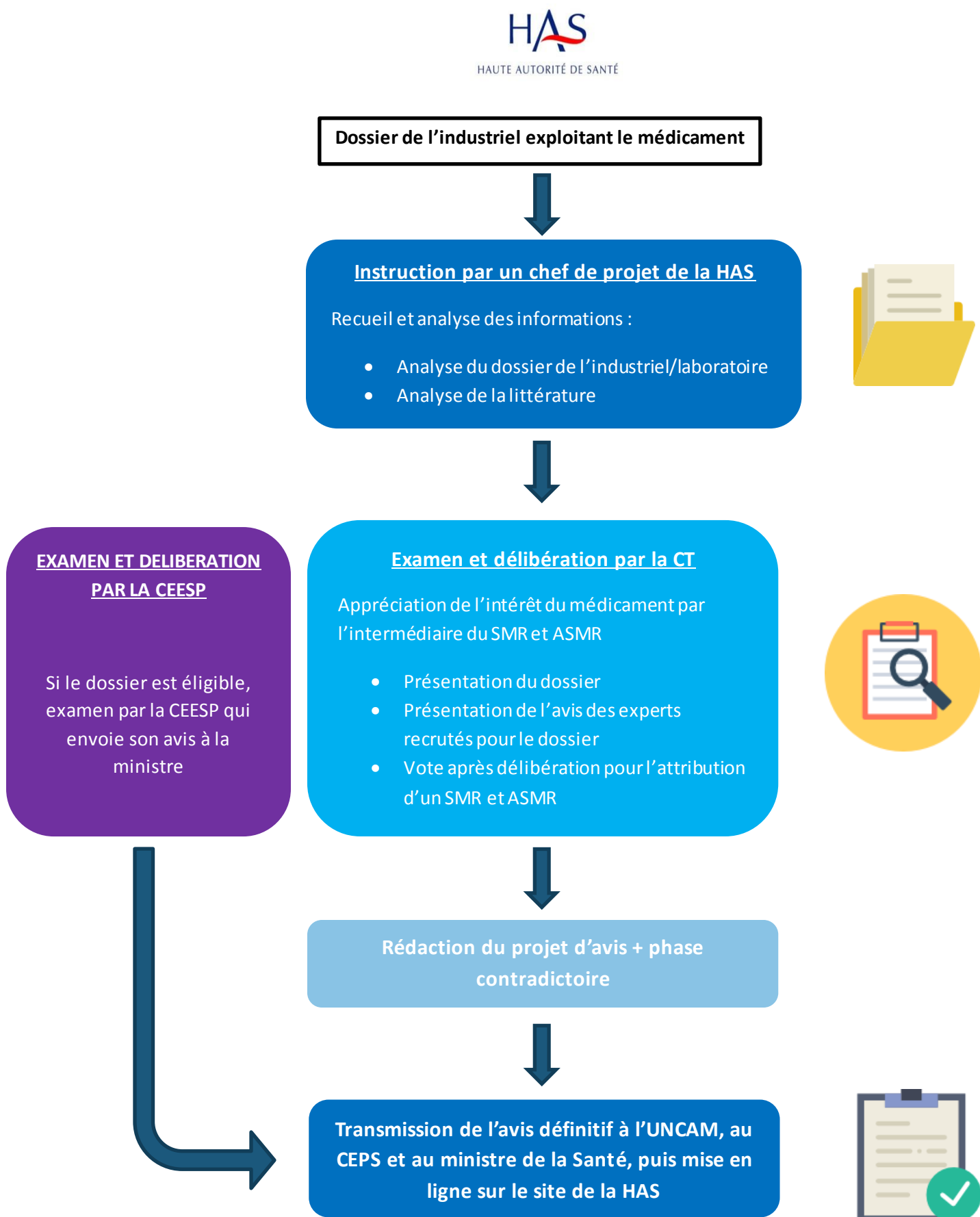
Est également pris en compte par le CEPS le marché global du médicament qui conduit à ce que toute discussion particulière du prix d'un médicament soit éclairée, au-delà du cadre bilatéral de la négociation, par l'analyse des conséquences économiques de ce prix sur l'évolution du marché et les dépenses de l'assurance maladie :

- conséquences directes et immédiates sur les structures de prix dans les classes de médicament
- conséquences indirectes sur les évolutions relatives des classes
- conséquences à moyen terme lorsqu'il s'agit d'estimer le poids financier du remboursement sur l'ONDAM
- conséquences plus éloignées aussi, lorsqu'il est possible d'anticiper l'arrivée ultérieure de médicaments ayant les mêmes indications

L'objectif de satisfaction des besoins de santé signifie, que par son action, le CEPS doit permettre l'accès des patients aux médicaments nécessaires, ce pourquoi la fixation du prix ne constitue qu'un moyen. Le respect de l'égalité de traitement entre médicaments s'applique quelles que soient les entreprises qui les commercialisent.

L'instrument de mesure est également important : coût de traitement journalier, coût de cure ou coût du conditionnement. Si le coût de traitement journalier s'impose le plus souvent, et en particulier pour les traitements de maladies chroniques par des formes solides ou injectables, la solution est parfois moins évidente pour les traitements de courte durée (la chimiothérapie par exemple) ou lorsque la quantité de la prise du médicament est elle-même incertaine (formes d'application locale, formes liquides...)

Figure 3 : Processus d'évaluation d'un médicament par la HAS





### **3. Régulation de l'accès au marché**

#### **3.1. Politique conventionnelle et accord-cadre LEEM-CEPS**

##### **3.1.1. Évolution de l'accord cadre**

L'accord-cadre conclu entre Les Entreprises des Médicaments (LEEM) et le CEPS depuis janvier 1994 (28) a pour objectif de concilier l'impératif industriel et économique avec la maîtrise des dépenses de l'assurance maladie. Il a également pour but de garantir la cohérence et la prévisibilité des politiques publiques, en privilégiant le cadre conventionnel pour organiser les relations entre l'industrie pharmaceutique et le gouvernement.

Sur la base de l'avis de la CT, selon les modalités de la politique conventionnelle, le CEPS négocie avec l'industriel le prix de la spécialité remboursable aux assurés sociaux que ce dernier souhaite commercialiser.

##### **L'accord-cadre du 25 janvier 1994**

Le premier accord-cadre signé le 25 janvier 1994 entre l'État et l'industrie pharmaceutique précise explicitement que le prix est déterminé en fonction :

- Des prévisions de vente médicalement justifiées
- Des actions de promotion au regard des stratégies thérapeutiques
- Des économies engendrées par la spécialité dans la pathologie le cas échéant

L'idée maîtresse de ce premier accord-cadre est d'assurer une maîtrise «comptable» et «médicalisée» des dépenses de l'assurance maladie. Chaque année, l'État fixe un objectif national d'évolution des dépenses relatives aux médicaments. C'est cette enveloppe de progression qui détermine les orientations du Comité économique du médicament pour la fixation des prix des spécialités remboursables.

### L'accord-cadre du 19 juillet 1999

L'Accord sectoriel signé le 19 juillet 1999 entre l'État et l'industrie pharmaceutique pour la période 1999 - 2002 va plus loin que l'accord cadre initial et enclenche une réforme autour du médicament.

Cet accord couvre le court terme imposé par la loi de financement de la Sécurité Sociale. Dans l'intérêt du malade et de l'assuré social, il met surtout en place les outils nécessaires aux réformes structurelles, pour optimiser les ressources collectives.

La volonté est clairement affichée d'une action de fond visant à la «réévaluation des médicaments par grandes classes pharmaco-thérapeutiques», au développement des médicaments génériques, de l'automédication et à la recherche d'un meilleur usage du médicament. Le financement de l'innovation est aussi une idée-clé des partenaires signataires.

### L'accord-cadre de 2003-2006

Le troisième accord-cadre, signé le 13 juin 2003 entre l'État et l'industrie, fixe les étapes d'une politique nouvelle du médicament. Il définit un cadre de soutien au progrès thérapeutique au service du patient, et donne une meilleure lisibilité à moyen terme de la politique du médicament.

Pour la première fois, le principe de cet accord est inscrit dans la loi (article 34 de la LFSS - Loi de Financement de la Sécurité Sociale - pour 2003) (29). Plusieurs dispositions marquantes et importantes pour l'industrie sont également mises en place :

- L'accélération des procédures d'accès au marché pour les médicaments dotés d'une ASMR I, II et III
- L'innovation reconnue et valorisée à un prix se rapprochant du niveau de prix européen et stable pendant 5 ans pour les produits d'ASMR I, II et III
- La mise en œuvre d'un Tarif Forfaitaire de Responsabilité (TFR) pour accélérer le développement des génériques
- La création d'études post-commercialisation (études post inscription) pour connaître les conditions réelles d'utilisation
- L'engagement des Entreprises du Médicament à réaliser et à promouvoir une charte de qualité de la visite médicale.

### [Avenant à l'accord-cadre pour 2006-2009](#)

L'avenant technique de l'accord-cadre CEPS/LEEM conclu en octobre 2006 a été signé le 29 janvier 2007. Il a été négocié durant l'automne 2006 et vient améliorer l'accord-cadre 2006-2009, qui lui-même prorogeait l'accord-cadre du 13 juin 2003 qui devrait se terminer en 2006.

Les principales avancées étaient les suivantes :

- Une meilleure lisibilité de la gouvernance
- Une stabilité du prix européen confirmée
- Le mécanisme de dépôt de prix pour les ASMR IV
- Encouragement des études Post-AMM

### [L'avenant à l'accord cadre du 7 octobre 2010](#)

Les modifications concernent une douzaine d'articles portant pour l'essentiel sur des points mineurs de l'accord-cadre mais comprend aussi trois dispositions majeures :

1. La première disposition a trait au mécanisme de « cohérence des prix ». Cette disposition consiste à encadrer la mise en œuvre de ces baisses progressives, qui ne peuvent intervenir moins d'un an après la commercialisation de médicaments moins coûteux dans une classe pharmaco-thérapeutique, tout en leur conférant une certaine automaticité.
2. La seconde disposition concerne les conditions de prise en charge des médicaments orphelins très coûteux et la création d'un plafond de coût de traitement pour un médicament orphelin de 50 K€ par an et par patient.
3. La dernière disposition repousse d'un an l'échéance de l'accord-cadre signé le 25 septembre 2008, jusqu'au 31 décembre 2012.

### [L'accord cadre 2012-2015](#)

Cet accord-cadre, a été, dans sa forme entièrement refondu et réécrit. Sur le fond, différents progrès en matière d'accès des patients aux innovations thérapeutiques sont à noter pour cet accord-cadre, notamment au travers de la possibilité de prix conditionnels ou de soutien au remboursement de bio-marqueurs compagnons. Diverses nouvelles conditions imposées aux entreprises en matière de prix, de tarifs et de volumes sont également présentes dans ce nouvel accord. L'introduction au sein

de l'article 7 du besoin d'obtenir un avis positif de la CEESP afin de pouvoir bénéficier notamment d'une inscription accélérée au remboursement apparaît également.

### L'accord cadre 2016-2018

De nombreuses nouveautés sont à relever dans ce dernier accord-cadre et nous allons en donner quelques exemples non exhaustifs.

Cet accord propose la création de trois nouveaux comités/groupes : le Comité de pilotage de la politique conventionnelle, le Groupe de pilotage des médicaments biosimilaires et le Groupe de suivi des dépenses de médicaments et des économies.

Afin de mieux anticiper l'arrivée des innovations, les entreprises s'engagent à fournir des informations à 5 ans sur les nouveaux produits innovants et onéreux susceptibles d'avoir un impact budgétaire significatif ou un impact manifeste sur l'organisation des soins.

Une nouvelle catégorie de médicament est éligible pour recevoir la garantie de prix européen : les nouveaux principes actifs antibiotiques ayant obtenu une ASMR IV.

Des précisions pour les médicaments non éligibles sont également apportées :

- Si l'AMM est obtenue sur la base d'un usage médical bien établi
- Si une réserve méthodologique majeure est émise dans l'avis rendu par la CEESP, sauf si la réserve reconnue était inévitable

Une nouveauté concernant la soumission à la CEESP est à noter : les médicaments ayant obtenu une ASMR I,II ou III ou IV versus I,II ou III et avec un chiffre d'affaire prévisionnel en deuxième année supérieur à 50 millions d'euros, devront fournir une analyse d'impact budgétaire en plus de l'étude médico-économique.

Il faut également relever l'ajout de l'article 18 qui reconnaît les investissements réalisés dans l'Union Européenne par les laboratoires notamment en matière de recherche, de développement, de production par l'entreprise exploitante ou par l'entreprise avec laquelle elle contracte. La fixation et la révision des conditions de prix d'une spécialité par le CEPS prendront compte de ces investissements.

### **3.1.2. Enjeux de la politique conventionnelle concernant le prix des médicaments avec une forte valeur ajoutée**

#### **Quels médicaments répondent au critère dit « innovant » ?**

Le CEPS définit un médicament innovant dans son second accord-cadre signé avec le LEEM. Cette notion sera alors toujours présente dans les accords-cadres suivants. Dans le dernier accord-cadre, il faut se référer aux articles 8 et 9 (30). Puisque nos travaux se basent sur l'évolution des prix des médicaments innovants selon les termes de l'accord cadre-LEEM-CEPS, il est logique de s'en tenir à ces définitions.

Dans le dernier accord-cadre signé en janvier 2016, l'article 9 reconduit une disposition essentielle pour l'innovation. La stabilité du prix européen est garantie pendant cinq ans pour les médicaments d'ASMR I à III ainsi que pour les médicaments ayant obtenu une ASMR IV avec comme comparateur un médicament ayant reçu une ASMR I à III.

Cette garantie de prix européen implique un prix public octroyé par le CEPS qui ne sera pas inférieur au prix le plus bas pratiqué sur les quatre principaux marchés européens comparables (Allemagne, Espagne, Royaume-Uni et Italie). Cette période de garantie s'applique pendant 5 ans mises à part quelques exceptions que nous détaillons plus loin dans la partie II de notre étude.

Par conséquent, lorsque nous parlerons de médicament « innovant » dans la suite du document, ce sera selon les critères que nous décrivons ci-après.

#### **Article 8 : Accélération de l'inscription des médicaments innovants, dépôt de prix**

La procédure d'inscription accélérée en faveur de certains médicaments dont a été reconnu le caractère innovant s'applique dans les conditions et selon les modalités suivantes :

Les laboratoires pharmaceutiques, un mois au plus après que l'avis définitif de la CT et de la CEESP le cas échéant ont été notifiés à l'entreprise, peuvent demander à bénéficier d'une procédure accélérée de fixation du prix des spécialités.

Le Comité peut accepter la demande de fixation accélérée du prix, y faire opposition et faire précéder sa décision d'une nouvelle audition de l'entreprise, au cas où une audition préalable au dépôt de la demande aurait été acceptée.

Dans les cas où le Comité n'a pas demandé d'audition et n'a pas transmis à l'entreprise son opposition au prix déposé dans le délai de deux semaines franches suivant la semaine au cours de laquelle le Comité a reçu le dépôt, celui-ci est réputé accepté. La convention est alors signée dans les 48h et l'arrêté d'inscription ainsi que l'avis de prix sont publiés au Journal officiel dans les délais les plus stricts. En cas d'opposition, la fixation du prix s'effectue dans les conditions de droit commun. En cas de demande d'audition, celle-ci doit être signifiée dans les huit jours suivant la réception du dépôt. L'entreprise peut modifier sa demande à la suite de l'audition. En cas d'audition, le délai d'instruction est porté à trois semaines franches suivant la semaine au cours de laquelle le Comité a reçu le dépôt. La signature de la convention, l'opposition du Comité et la reprise des processus de fixation du prix, s'effectuent dans les mêmes conditions qu'en l'absence d'audition. Dans le décompte des délais, les 20 premiers jours ouvrés du mois d'août et les 7 derniers jours de l'année sont neutralisés. En outre, aucun dépôt de prix ne peut être effectué pendant ces périodes.

#### Médicaments concernés :

- Les spécialités s'étant vu reconnaître par la commission de la transparence une ASMR de niveau I à III, à condition que ces niveaux d'ASMR soient applicables aux indications principales retenues par l'AMM pour ces spécialités.
- Les médicaments ayant obtenu une ASMR IV, aux conditions supplémentaires que :
  - Le prix déposé soit au maximum égal à celui de son comparateur.
  - Le Comité se réserve cependant le droit d'accepter des dépôts de prix de produits qui auraient un coût de traitement journalier supérieur à celui du comparateur s'ils démontrent que ce surcoût est au moins compensé par des économies de même montants sur d'autres dépenses de l'assurance maladie.
  - Le médicament n'ait pas vocation à remplacer un médicament générique.
  - Chaque spécialité relevant des catégories ci-dessus doit avoir recueilli un avis médico-économique favorable de la CEESP (*depuis l'accord cadre de 2012*).

#### **Article 9 : Garantie de prix des produits apportant une ASMR I, II et III**

- Un médicament ayant obtenu une ASMR I à III et ayant obtenu de la part de la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique un avis d'efficacité favorable (*depuis l'accord cadre de 2012*) (31)

- Un médicament ayant obtenu une AMSR IV par rapport à des médicaments ayant récemment obtenu une AMSR I à III avec un avis CEESP favorable (*depuis l'accord cadre de 2012*)
- Un médicament antibiotique à base d'une nouvelle substance active ayant obtenu une ASMR IV (*depuis l'accord cadre de 2016*) (32)

Si un médicament répond à ces critères, il obtient donc une garantie de prix européen pour une durée de 5 ans. Le laboratoire est alors tenu de transmettre les volumes de ventes prévisionnels et constatés du produit concerné.

Cette protection du prix peut être prolongée :

- Pour une période d'un an concernant les produits pédiatriques ayant fait l'objet d'un plan d'investigation pédiatrique établi avec le conseil de l'ANSM
- Si un produit déjà sous garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR I à III ou une AMSR IV vs I à III, la durée de garantie est allongée d'un an maximum

Ou bien raccourcie :

- Si un produit déjà sous garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR IV ou V à l'exception des médicaments ayant obtenu une AMSR IV vs I à III, la durée de garantie est raccourcie au maximum d'une année
- Si les médicaments ayant bénéficié d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) ne se mettent pas en conformité avec les dispositions de l'AMM en déposant un dossier de demande de remboursement sous 30 jours après la notification de la décision d'AMM à défaut, la durée de garantie de prix européen est réduite à due concurrence du retard constaté
- En cas d'ATU de cohorte payante, la garantie de prix européen inclut la période comprise entre l'AMM et la publication du prix au Journal Officiel dans la limite de 7 mois
- Si une réévaluation de l'ASMR survient et que cette réévaluation aboutit à un ASMR inférieur à III cela entraîne une perte de la garantie de prix

À noter que les extensions de gamme (nouvelle présentation galénique ou pharmaceutique) sans modification de l'ASMR n'entraînent aucune modification de la garantie de prix.

### Quelles conséquences sur le prix des médicaments à forte valeur ajoutée ?

L'innovation est un des enjeux clés de l'industrie pharmaceutique. Tout nouveau médicament innovant décrit selon les critères de l'accord-cadre, fait l'objet d'un long processus de développement jusqu'aux étapes finales amenant à sa commercialisation et donc son remboursement par la Sécurité Sociale et la fixation de son prix. Afin que le plus grand nombre de patients puisse bénéficier des dernières avancées thérapeutiques dans un contexte budgétaire contraint, cette fixation de prix fait l'objet de négociations entre le CEPS et le laboratoire commercialisant le produit.

Les laboratoires pharmaceutiques engagent des investissements conséquents en recherche et développement. Or de nombreux médicaments échouent parfois à des stades avancés de recherche et les sommes engagées sont une perte nette pour le laboratoire. Les médicaments qui arrivent au bout de leur développement et sont commercialisés portent le coût des recherches précédentes qui ont échouées.

Les négociations entre le CEPS et les laboratoires pharmaceutiques ne sont pas rendues publiques car les entreprises de santé agissent dans un environnement concurrentiel national et international et doivent pouvoir bénéficier de la protection de leurs accords économiques, comme toutes les entreprises. Néanmoins, le CEPS publie chaque année un rapport annuel très complet qui permet d'analyser les données agrégées concernant la fixation des prix des médicaments.

Le niveau de prix de chaque médicament repose sur l'ASMR, qui en fonction du niveau octroyé par la CT, permettra ou non des négociations facilitées pour le laboratoire en reconnaissance de l'innovation apportée par le produit. Une fois le prix d'un médicament innovant négocié, le laboratoire voit donc son prix protégé pendant une durée théorique de 5 ans.

Les médicaments d'ASMR I, II, III et une partie des médicaments d'ASMR IV peuvent bénéficier de la garantie de stabilité de prix européen : le CEPS garantit que, sur une période de cinq ans, « le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens » (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne). Cette disposition est capitale pour les laboratoires car elle permet de la lisibilité et d'anticiper plus efficacement l'évolution de leurs ventes et donc de protéger l'investissement qu'a représenté le médicament pendant sa phase de développement.



## **3.2. Les Lois de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS)**

Au-delà de la réglementation contenue dans le code de la Sécurité Sociale et qui régit le travail de la CT et du CEPS, plusieurs autres textes influencent les négociations entre les laboratoires et le CEPS :

- Les Lois de Financement de la Sécurité Sociale
- Le rapport charge et produits de l'Assurance Maladie
- L'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie
- Lettre d'orientation du ministère

### **3.3.1 Élaboration de la loi et objectifs**

Les lois de financement de la Sécurité Sociale sont issues de la réforme constitutionnelle du 22 février 1996 (33). Elle a pour objectif de donner au Parlement français des pouvoirs en matière de finances sociales. Cette réforme modifie l'article 34 de la Constitution avec l'ajout d'un alinéa définissant l'objet des lois de financement de la Sécurité Sociale :

« Les lois de financement de la Sécurité Sociale déterminent les conditions générales de son équilibre financier et, compte tenu de leurs prévisions de recettes, fixent ses objectifs de dépenses, dans les conditions et sous les réserves prévues par une loi organique » (34).

Les LFSS ne sont pas des lois budgétaires au sens strict. À la différence des lois de finances, elles n'autorisent pas la perception des recettes des organismes de Sécurité Sociale, ni leurs dépenses. Le Parlement ne se prononce alors que sur des objectifs de dépenses qui peuvent être dépassés si les circonstances l'exigent. Cela s'explique par le mode de fonctionnement particulier de la Sécurité Sociale française. En d'autres termes, la LFSS ne fait que récapituler les prévisions de recettes et dépenses. Elle impose un cadre précis qui doit être respecté par les différents acteurs du monde de la santé.

#### **Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS)**

La loi de finances et l'élaboration du projet de LFSS (ou PLFSS) est préparé par les services des ministères des finances et de la santé. C'est la direction de la Sécurité Sociale du ministère de la santé et les organismes de Sécurité Sociale participent aussi à l'élaboration de la LFSS.

Le projet de LFSS doit être déposé sur le bureau de l'Assemblée nationale au plus tard le 15 octobre (35). À partir de là, le Parlement et le Sénat ont cinquante jours pour étudier le texte. L'Assemblée nationale dispose de vingt jours en première lecture. Une fois ce délai dépassé, le Gouvernement saisit le Sénat qui doit statuer dans un délai de quinze jours. En cas de désaccord entre les chambres, une commission mixte paritaire est réunie. En cas de désaccord persistant, l'Assemblée nationale peut disposer du dernier mot après une nouvelle lecture par chacune des assemblées.

Conformément à l'article 47-1 de la Constitution : « Si le Parlement ne s'est pas prononcé dans un délai de cinquante jours, les dispositions du projet peuvent être mises en œuvre par ordonnance » (36). Cette dernière disposition vise seulement à empêcher tout blocage définitif du texte. En effet, la LFSS présente le caractère d'une loi obligatoire du fait du principe d'annualité budgétaire, il s'agit donc d'éviter un blocage intempestif qui reporterait le vote de la loi au-delà du 1er janvier de l'année suivante.

### **3.3.2 Contrôle de l'exécution des Lois de Financement de la Sécurité Sociale**

La Cour des comptes est l'organisme de contrôle de l'exécution des LFSS. Cette mission de contrôle se fait surtout via le biais de rapports qu'elle remet au Parlement. Ainsi, chaque année, elle publie un rapport sur l'application des lois de financement de la Sécurité Sociale (37). Il est généralement publié aux alentours du 15 septembre et permet au Parlement de préparer la discussion du prochain projet de loi de financement de la Sécurité Sociale un mois plus tard. En parallèle, la Cour des comptes procède à la certification des comptes de la Sécurité Sociale dans un rapport qu'elle rend au mois de juin pour le dernier exercice clos, au moment du débat d'orientation sur les finances sociales. Elle s'assure de la régularité, de la sincérité et de la fidélité des comptes de la Sécurité Sociale dans un souci de transparence et de fiabilité.

### **3.3.3 L'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM)**

L'Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) est l'objectif de dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville et d'hospitalisation dispensés dans les établissements privés ou publics, mais aussi dans les centres médico-sociaux.

Il a été créé par les ordonnances de 1996 (33). Il est fixé chaque année par la LFSS. Voté par le Parlement, l'ONDAM ne constitue pas un budget en soi mais plutôt un indicateur de maîtrise des dépenses de santé. Il n'y a donc pas de limite à cet objectif, le remboursement des prestations de la Sécurité Sociale est effectué tout au long de l'année, et ce, même si les dépenses dépassent les prévisions initiales. Ainsi, depuis sa mise en œuvre, l'ONDAM a été systématiquement dépassé jusqu'en 2010 (38). Depuis cette date, il est sous-exécuté, c'est-à-dire que les dépenses constatées sont inférieures à celles qui avaient été initialement prévues.

Le champ de l'ONDAM ne colle pas exactement à toutes les prestations comptabilisées par les régimes obligatoires de base. Nous pouvons expliquer cette différence par le fait que toutes les dépenses couvertes par l'ONDAM ne constituent pas des prestations (par exemple la prise en charge des cotisations sociales des professionnels de santé), et par le fait que l'ONDAM recouvre certaines dépenses de la branche « maladie » et de la branche « accidents du travail – maladies professionnelles » sans les prendre toutes en compte. Pour citer quelques exemples, les indemnités journalières maternité, les prestations invalidité-décès, les prestations extra-légales et les actions de prévention sont ainsi exclues du champ de l'ONDAM (39).

Chaque année du fait de l'inflation et de l'augmentation naturelle des dépenses de santé (notamment par le phénomène du vieillissement de la population) les dépenses de l'assurance maladie augmentent d'un certain pourcentage par rapport à l'année précédente. On appelle communément cette mécanique l'augmentation naturelle des dépenses de santé. C'est pourquoi chaque année la LFSS cherche à faire des économies et fixe un objectif de progression de l'ONDAM en dessous de la progression dite naturelle.

L'ONDAM pour l'année 2018 a été fixé à 195,2 milliards d'euros de dépenses avec un taux de progression de 2.3% (40) contre 190,7 milliards d'euros et un taux de progression de 2.1% pour l'année 2017 (41). Ce taux de progression est imposé chaque année en fonction des ambitions d'économies puisque du fait de l'inflation et de l'augmentation naturelle des dépenses de santé, ce pourcentage serait bien plus élevé si des efforts d'économie n'étaient pas imposés.

De par la fixation de ces objectifs d'économies dans différents secteurs, l'ONDAM influence donc sur les futures politiques d'économie du gouvernement puisque ce dernier en fonction des objectifs désirés marquera des économies dans des secteurs identifiés de la santé comme par exemple les médicaments le médico-social ou l'hôpital.

### 3.3.4 Impact des LFSS sur l'accès au marché

À titre d'exemple dans la LFSS pour 2017 (42) plusieurs mesures ont un impact direct sur le prix du médicament, son remboursement et plus généralement sur des mécanismes impliqués dans la mise sur le marché des médicaments. Voici quelques articles extraits de la LFSS ayant un impact sur l'accès au marché :

#### Article 98 : Encadrement juridique des décisions du CEPS pour la fixation des prix

Cet article a pour objectif de sécuriser le cadre juridique des décisions du CEPS pour les médicaments, de nombreux motifs de baisses de prix sont listés :

- Référence aux prix nets pour les médicaments à même visée thérapeutique
- « Ancienneté » de la spécialité ou des médicaments à même visée thérapeutique, ou perte de brevet notamment en cas de commercialisation de génériques ou biosimilaires
- Remises consenties aux établissements de santé, grossistes et pharmaciens
- Montants prévisionnels ou constatés remboursés par l'assurance maladie obligatoire
- Référence aux prix ou tarifs nets inférieurs dans d'autres pays européens (pays européens dont la taille de marché est comparables et dont la liste sera fixée par décret)
- Coût net du traitement médicamenteux pour l'assurance maladie obligatoire lorsque la spécialité concernée est utilisée concomitamment ou séquentiellement avec d'autres médicaments, notamment au regard du coût net des traitements à même visée thérapeutique
- Ces dispositions s'appliquent aux produits de ville, de rétrocession et de la liste en sus
- Le prix des médicaments rétrocédés devra faire l'objet d'un accord conventionnel entre le CEPS et le laboratoire (le prix n'est plus déclaratif)
- Dispositifs médicaux : des règles similaires à celles du médicament définies pour la fixation du prix

Cet article soulève la question de l'intégration de ces dispositions au sein de l'accord cadre LEEM-CEPS, car pour le moment ces dispositions inscrites dans la loi n'ont pas fait l'objet de négociations avec le LEEM. Une future implémentation dans l'accord cadre LEEM-CEPS semble nécessaire, sinon ce dernier perdrait de sa substance et légitimité.

Dans la LFSS pour 2018 (43), qui est à ce jour d'implémentation nous pouvons citer à titre d'exemple deux articles impactant l'accès au marché :

#### **Article 51 : Cadre des expérimentations pour l'innovation dans le système de santé**

- Fixation d'un cadre juridique général permettant le déploiement d'expérimentations pouvant être portées par des acteurs locaux ou nationaux.
- Des expérimentations sont proposées pour promouvoir la qualité et la pertinence de la prise en charge et de la prescription des médicaments et autres produits de santé :
  - Faire évoluer les modalités de prise en charge des médicaments onéreux et des produits et prestations associées au sein des établissements de santé, notamment pour ceux actuellement présents sur la liste en sus
  - Tester des évolutions du « forfait innovation » pour certains DM.

#### **Article 56 : Adaptation des conditions de prise en charge des produits hospitaliers**

- Le CEPS peut fixer un tarif unifié (équivalent d'un Tarif Forfaitaire de Remboursement) qui servira de base de remboursement, s'appliquant aux spécialités génériques, biosimilaires, à leurs princeps de référence, ainsi qu'à toute spécialité comparable en ce qui concerne les indications ou la visée thérapeutique
- Le CEPS fixera par convention un prix limite de vente aux établissements des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus et publiera ces prix au plus tard dans un délai de 180 jours à compter de la réception de la demande d'inscription de l'entreprise sur la liste en sus

Cet article est à la même finalité et que l'article 98 qui concernait l'hôpital de ville dans la LFSS 2017.

### 3.3. Le rapport charges et produits de l'assurance maladie

Chaque année courant de l'été, l'assurance maladie présente au gouvernement et au Parlement ses propositions relatives à l'évolution des charges et produits au titre de l'année suivante, et aux mesures nécessaires pour atteindre l'équilibre prévu par le cadrage financier pluriannuel des dépenses d'assurance maladie.

À partir d'analyses réalisées sur l'évolution des dépenses et des pratiques et en s'appuyant sur les recommandations françaises et internationales, le rapport « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses » (44), publié par le conseil de la CNAMTS le 7 juillet 2016, présente des propositions et des pistes de réflexion visant à améliorer la qualité des soins et l'efficacité des dépenses sur des processus de soins, optimiser les dépenses des produits de santé et améliorer l'accès aux soins.

Ce rapport est donc un document regroupant des chiffres et figures permettant d'évaluer la situation des dépenses de l'assurance maladie sur l'année passée. Il décrit également un nombre important de propositions portant sur de nombreux secteurs de l'assurance maladie au sein desquels des améliorations de fonctionnement et des économies sont possibles à réaliser.

À titre d'exemple, dans le rapport charge et produit pour 2017, 27 propositions sont énumérées sur un large éventail. Rémunération des médecins, amélioration du parcours de soins des patients ou encore mécanismes incitatifs d'achats de dispositifs médicaux inscrits sur la liste en sus.

Des propositions peuvent toucher directement l'accès au marché des médicaments comme la proposition numéro 20 du rapport 2017 (44) :

« Proposition 20 - Sécuriser les fondements de la doctrine du CEPS par une assise législative et réglementaire pour favoriser les baisses de prix sur ce secteur ».

Cette proposition incite à définir des critères à inscrire dans la loi pour donner un cadre et une légitimité législative au CEPS afin de mettre en place des baisses de prix. L'exemple d'une prothèse de hanche est donné dans le document. Il est probable que cette proposition ait encouragé la LFSS 2017 à implémenter l'article 98 : « Encadrement juridique des décisions du CEPS pour la fixation des prix ».

Publié le 7 juillet 2017, le rapport charge et produit pour 2018 détaille 31 propositions pour l'évolution de l'Assurance Maladie (45). Des propositions impactent une fois de plus directement l'accès au marché :

« Proposition 10 - Réaliser des études pharmaco-épidémiologiques pour mieux appréhender le phénomène de la mauvaise observance »

L'objectif est de renforcer les connaissances et la compréhension de la mauvaise observance chez les patients atteints de différentes affections. L'Assurance Maladie propose d'engager des études sur les sujets suivants : diabète de type II, traitements après AVC et infarctus du myocarde, trithérapie antirétrovirale pour les infections au VIH, anti-TNF alpha dans la maladie de Crohn et le psoriasis, anticancéreux en ville (sein, prostate...) et trithérapie tuberculose.

« Proposition 22 - Adapter les modalités de fixation des prix à la dynamique des médicaments innovants »

Ces nouvelles modalités reposeraient sur :

- Des résultats d'études robustes de phase III au moment de l'inscription ou, a minima, des prix moins élevés en cas d'arrivée précoce sur la base d'études de phase II
- La prise en compte d'études d'efficacité en vie réelle après l'inscription au remboursement (complétant les résultats d'études disponibles au moment de l'inscription)
- Un partage des risques sous la forme de contrats de performance, avec un mécanisme protecteur pour le payeur, lorsque le recul semble insuffisant sur les produits
- Une révision systématique du tarif du produit en cas d'extension d'indication ou d'élargissement de la population cible
- Une prise en compte de l'arrivée de nouveaux produits plus performants par une réévaluation plus réactive des anciens traitements.

Le rapport charge et produit est donc un rapport attentivement suivi et décortiqué par les différents acteurs du système de santé français et par les responsables accès au marché du fait de son potentiel impact sur la future LFSS votée quelques mois plus tard.

### 3.4. La lettre d'orientation ministérielle au CEPS

Le ministère des finances et des comptes publics, le ministère des affaires sociales et de la santé ainsi que le ministère de l'économie de l'industrie et du numérique envoient au Président du CEPS une lettre d'orientation fixant ses priorités pour l'année à venir. L'envoi de cette lettre ne se fait pas chaque année, et ce, au détriment de la lisibilité des volontés du pouvoir public en matière de régulations du système de santé pour les années à venir.

À titre d'exemple, le 17 août 2016 a été publié la lettre guidant le CEPS pour l'exercice 2017 (46). Cette lettre recentre le débat sur les accords conventionnels en matière de régulation des produits de santé avant le Projet de loi de financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) de 2017. Le gouvernement a réaffirmé toute l'importance accordée à l'évaluation des produits de santé et notamment à l'évaluation médico-économique dans l'arbitrage des prix. Le gouvernement a rappelé plusieurs points, et notamment l'importance de soutenir l'industrie et les services de recherche et développement en France.

Il est également demandé au CEPS de s'investir dans le Comité de pilotage de l'ONDAM, d'apporter une expertise aux propositions du Comité Stratégique de Filière et du Conseil Stratégique des Industries de Santé (CSIS). Il est également rappelé au CEPS l'importance de prendre en compte les usagers du système de santé afin de contribuer à une démocratie sanitaire pérenne.

Un des points majeurs de cette lettre d'orientation est la fixation du prix des médicaments. En effet, il est rappelé au CEPS l'importance de l'accord-cadre concernant l'évaluation médico-économique. Il est fondamental que la fixation des prix des médicaments s'appuie sur l'efficacité des produits évalués et sur leur accessibilité. De plus, au regard des retards de traitement des dossiers concernant les dispositifs médicaux, le gouvernement demande au comité de faire d'importants efforts dans les délais de traitement.

Cependant, même si cette lettre est un bon aperçu des priorités données au CEPS, il est à noter que de façon surprenante, la plupart des articles de la lettre sont en contradiction avec la législation ce qui place les industriels en porte à faux avec l'accord cadre. Par exemple, comme le souligne le LEEM (47), la lettre d'orientation mentionne que des évaluations médico-économiques devront être conduites systématiquement et utilisées à bon escient sur tous les produits. Or également, les analyses médico-économiques ne sont applicables que pour certains cas prévu par la loi.



#### **4. Implication de l'industrie dans l'accès au marché**

En France, les enjeux économiques et métiers de l'accès au marché s'inscrivent dans un environnement particulier où les deux principaux acteurs, l'État et les laboratoires, n'ont pas toujours les mêmes objectifs.

Les laboratoires ont pour objectif d'assurer la solvabilité de leurs investissements de recherche et développement ainsi que de leurs outils industriels. Ceci passe par l'obtention ou la défense du meilleur prix de remboursement auprès des institutions de santé. Remplir cet objectif est capital, cela déterminera le chiffre d'affaires du laboratoire, mais aussi permettra de futurs investissements en recherche et développement assurant l'arrivée sur le marché de traitements innovants pour le bénéfice du patient. La réussite des recrutements sur ces nouveaux métiers est donc un enjeu majeur pour les laboratoires.

Même si l'objectif final de faire bénéficier le patient du meilleur traitement est partagé entre l'État et le laboratoire, le gouvernement, dans un souci de solvabilité de son système d'assurance maladie, a pour objectif de réguler et contrôler ses dépenses afin d'optimiser son budget de santé.

Afin d'allier les objectifs des laboratoires avec les contraintes imposées par l'État, les départements d'accès au marché doivent continuellement faire preuve de solutions innovantes. La tendance dans l'ensemble des laboratoires est d'évoluer d'un modèle de « fournisseur de produits de santé » à un modèle de « fournisseur de service de santé » en accroissant leurs relations auprès des prescripteurs, des patients mais aussi des différentes institutions de santé.

L'accès au marché nécessite de nombreuses et diverses compétences qui se retrouvent dans plusieurs secteurs de l'industrie pharmaceutique. Trois grandes catégories de métiers peuvent être définies : Valorisation de l'accès au marché, les métiers liés à l'économie de la santé et élaboration du prix. Cette catégorisation ne peut se prévaloir d'être universelle, les compétences entre certains postes peuvent très vite être transférées et cumulées lorsque les ressources humaines des organisations sollicitant ces métiers sont limitées.

L'accès au marché est en charge des procédures de demandes initiales et de renouvellement des médicaments remboursés par la Sécurité Sociale. Il faut alors connaître parfaitement la vie du produit, ses concurrents, les éventuelles évolutions de ses indications et de son utilisation qui peuvent impacter le prix du médicament. Voici quelques exemples de missions d'un responsable prix et remboursement :

- Élaborer l'argumentaire et la rédaction du dossier pour la négociation de prix avec le CEPS (adaptation si nécessaire de modèles d'impact budgétaire)
- Suivre l'évaluation des dossiers par les Autorités de santé (interaction nécessaire pendant l'évaluation, analyse et préparation de commentaires à soumettre à la HAS et au CEPS notamment)
- Anticiper et prévoir les impacts pour les différents interlocuteurs internes (Marketing / Commercial / Réglementaire / Médical) pour optimiser leurs activités
- Assurer une veille de l'environnement économique et des contraintes technico-réglementaires impactant le prix ou le remboursement des produits de santé
- Coordonner la rédaction des dossiers de prix et remboursement par le responsable médical

#### **4.1 Les métiers de la valorisation de l'accès au marché**

Cette branche de métier consiste à définir la stratégie d'accès optimale, d'élaborer et rédiger la proposition de valeur du produit ainsi que de préparer les éléments de communication qui y seront associés.

La proposition de valeur regroupe les éléments permettant de rassembler les arguments scientifiques et économiques qui permettent de définir la valeur du produit ou de la stratégie envisagée. Elle regroupe notamment tous les impacts sur la santé que peut avoir la pathologie et l'intervention envisagée et développe des arguments autour de ces données afin de soutenir la stratégie d'accès au marché. Elle reprend également les résultats d'une éventuelle évaluation médico-économique.

À tout ceci est souvent associé le rôle de coordinateur qui s'assure que tous les éléments nécessaires pour publier et diffuser la proposition de valeur soient fournis en temps et en heure.

Il revient donc à cette branche de métier de l'accès au marché de valoriser les résultats des évaluations cliniques ainsi que médico-économiques et de les présenter aux payeurs en prenant en compte les contraintes de budget de ces derniers.

## Stratégies d'accompagnement de l'accès au marché

L'innovation n'est pas l'exclusivité de la recherche et du développement au sein de l'industrie pharmaceutique, bien au contraire. Même si pour beaucoup de médicaments des schémas d'accès au marché traditionnels sont observés (notamment du fait de l'obligation de suivre un circuit d'approbation législatif et institutionnel précis), il peut exister pour certains cas des possibilités de proposer des schémas d'accès innovants et inédits.

Il est aussi important pour toutes les entreprises de bien comprendre l'environnement dans lequel les produits évoluent ainsi que les exigences associées de l'Assurance Maladie et d'anticiper les possibles évolutions qui surviendront.

Surveiller les tendances et le marché, créer de nouveaux chemins d'accès et anticiper les évolutions du système de santé pour mieux préparer l'arrivée d'un nouveau médicament sont autant de compétences nécessaires pour évoluer au sein de du « market-access intelligence ».

Cet aspect du métier de l'accès au marché peut être divisé en trois axes :

1. Solutions d'accès : Élaborer et créer des interventions et schémas qui favorisent l'accès des traitements afin de faire tomber les barrières qui empêchent à tout et à chacun de bénéficier des meilleurs traitements disponibles pouvant soigner leur pathologie
2. Contrats de partenariats et de financements alternatifs : S'assurer que les nouveaux schémas d'accès proposés et mis en place soient évalués et bénéficient à toutes les parties engagées dans ces accords
3. Partenariats avec les payeurs : Tenter de créer et entretenir des relations de travail et de confiance qui diffèrent de l'ordinaire avec les payeurs afin de créer en collaboration des schémas d'accès inédits pour les patients

## **4.2 Les métiers de l'économie de la santé - Health Economics and Outcome Research**

Ce métier, communément appelé « HEOR » a pour objectif d'utiliser les preuves scientifiques et les données économiques afin d'évaluer l'apport médico-économique du produit. Ces éléments scientifiques peuvent être de natures variés :

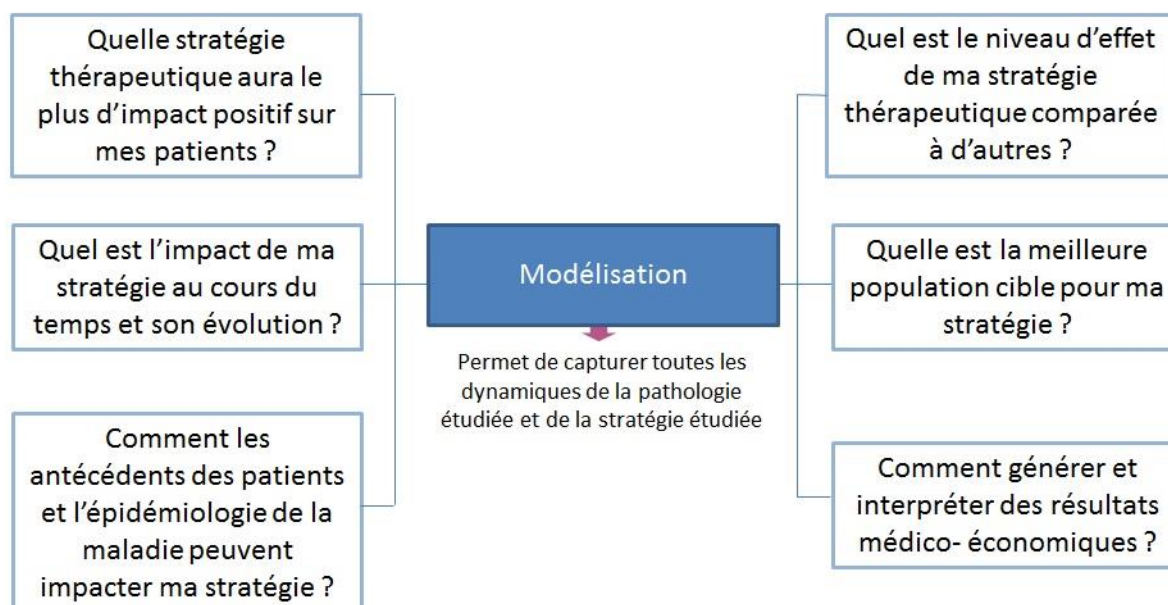
- Résultats cliniques
- Études épidémiologiques
- Étude sur la qualité de vie

Les personnes travaillant en HEOR sont également les architectes des modèles médico-économiques. Ces derniers sont adaptés pour chaque pathologie et chaque traitement, ils ont pour objectif de reproduire le plus fidèlement possible l'évolution et la transmission de la maladie afin de pouvoir prédire l'impact d'une intervention ou de son absence sur une population. Ils sont en partie les garants du bon fonctionnement de ces modèles et de leur fiabilité.

Les résultats obtenus seront ensuite utilisés pour démontrer la valeur du produit ou de l'intervention étudiée, le plus souvent en comparaison d'une stratégie ou aucune intervention n'est effectuée. Les indicateurs de qualité de vie sont le QALY, (Quality Adjusted Life Years) qui représente le nombre d'années de vie passées en bonne santé, ou encore le nombre d'années de vie passées avec un handicap de type DALY (Disability Adjusted Life Year).

Il est naturel que cette fonction travaille en étroite collaboration avec le département médical mais aussi épidémiologie des laboratoires qui planifient les études et essais cliniques des différents produits qui seront lancés sur le marché. En effet, la génération de preuves pour les modèles doit être anticipée dès la construction de ces essais cliniques. Si des données cliniques sont manquantes au moment de réaliser le modèle il est difficile voire impossible de revenir en arrière, et le créateur du modèle n'aura d'autre choix que d'utiliser des données de la littérature qui ne seront peut-être pas idéalement adaptées au cas du produit pour lequel le modèle est réalisé.

**Figure 4 : Questions couramment posées auxquelles la modélisation peut apporter une réponse**



### **4.3 Les métiers en lien avec la négociation du prix**

Définir le prix adéquat à la valeur du produit est également une des compétences de l'accès au marché. Évaluer le bon prix du produit proposé en fonction de sa valeur est un exercice délicat qui prend en compte de nombreux aspects. Il faut prendre en compte le parcours en recherche et développement du médicament, la valeur ajoutée par rapport aux autres médicaments mais également le contexte économique et législatif dans lequel le médicament est plongé.

Ainsi il relève de la compétence de l'équipe de négociation du prix de déterminer le prix le plus juste possible pour tous les acteurs concernés : payeurs, laboratoires et patients. Pour cela, plusieurs solutions sont à leurs dispositions :

- Évaluation du paysage concurrentiel pour positionner son propre produit
- Élaborer tous les scénarios de prix et remboursements possibles afin d'utiliser la stratégie la plus adaptée pour la fixation du prix
- Recherche et développement de contrats originaux entre le payeur et le laboratoire (financement direct, contrat de performance, contrats de partages de risques...)
- Élaborer des recommandations concernant les contraintes liées à l'environnement économique et analyser les implications des différents scénarios en matière de commercialisation (chiffre d'affaires, rentabilité, budget etc.).

**PARTIE 2 : Analyse de l'application de l'accord-cadre concernant le  
prix des médicaments innovants**

## Contexte de notre analyse

Dans la première partie de nos travaux, nous avons pu constater que l'accès au marché des médicaments en France est très régulé et codifié et s'inscrit dans un ensemble de circuits d'évaluation interdépendants et complexes. En France, les autorités sont de plus en plus conscientes du poids de l'innovation et des lourds investissements nécessaires pour développer un médicament répondant à ce critère innovant. Une des étapes majeures de cette reconnaissance s'est faite par l'intermédiaire des signatures des accords-cadres LEEM-CEPS. Ces accords conventionnels ont été définis afin de garantir aux laboratoires tout comme aux institutions de santé de la visibilité et de la prévisibilité à court et moyen terme sur l'évolution du marché ainsi que certaines garanties sur le poids économique sur les comptes de la santé.

Un des rôles principaux de l'accord-cadre est donc d'encourager et de protéger l'innovation. Or, de nos jours, il est de plus en plus difficile d'obtenir la reconnaissance pour des médicaments considérés comme hautement innovants comme en témoigne le nombre d'ASMR I à III qui diminue ces dernières années. De plus, l'avènement des biotechnologies et bio-ingénieries en particulier avec les thérapies ciblées est prometteur, mais engendre des coûts importants. Si les investissements pour aboutir à des innovations impliquant des technologies avancées ne sont pas accompagnées, il est à prévoir que l'innovation se fera de plus en plus rare ou bien se concentrera sur des évolutions et améliorations qui ne seront plus disponibles en France.

L'existence d'un accord-cadre est donc essentielle pour un industriel qui se verra garantir le prix de son innovation, mais il représente également un moyen de prévision de l'évolution du marché et des prix pour les institutions. Ces dernières peuvent alors anticiper, discuter et accompagner l'impact de nouveaux traitements sur le système d'assurance maladie. Le respect des dispositions de l'accord revêt donc un double enjeu stratégique pour l'industrie et les institutions de santé.

À notre connaissance, aucune publication officielle ne vérifie si les dispositions de l'accord-cadre sont effectivement appliquées. Dans l'analyse qui suit, nous allons tenter d'observer si les médicaments ayant obtenu une garantie de prix européen conservent bien leur prix pendant 5 ans et donc si les dispositions de l'accord cadre liant le régulateur et l'industriel sont belles et bien respectées sur cet aspect. Si des diminutions de prix surviennent malgré cette protection conventionnelle, nous tenterons d'en rechercher les causes et d'analyser ce que cela implique pour les laboratoires pharmaceutiques.

## **1. Objectifs**

### **1.1 Objectif principal**

Déterminer si les dispositions de l'accord-cadre LEEM-CEPS relatives à la protection de prix européen ont été respectées entre 2010 et 2017.

### **1.2 Objectif secondaire**

Analyser les prix des produits couverts par la garantie de prix européen qui ont obtenu un prix publié au JO et qui ont tout de même subi une baisse de prix avant la fin des 5 ans de protection.

Déterminer et analyser les potentielles raisons qui ont amené au non-respect des dispositions de l'accord-cadre.

## **2. Méthodologie de l'étude**

Dans cette partie, nous allons détailler la méthode utilisée afin de réaliser notre étude. Nous ferons un premier point sur les produits sélectionnés, suivi de la définition de la période d'étude. Puis nous détaillerons les bases de données et sources utilisées avant d'expliquer les critères choisis pour notre analyse.

Les articles relatifs à la garantie de prix européen des derniers accords-cadres en vigueur afin de couvrir l'ensemble de la période de notre analyse sont disponibles en Annexe 3,4 et 5.



## 2.1 Médicaments analysés

### 2.1.1 Critères de sélection des médicaments analysés

Nous avons suivi la définition d'un médicament innovant selon les critères de la HAS et donc selon l'ASMR obtenue d'un médicament. Pour rappel, cette définition est basée sur l'article 8 du dernier accord-cadre LEEM CEPS (30) intitulé « accélération de l'inscription des médicaments innovants, dépôt de prix ».

Les conditions d'obtention de la garantie de prix européen sont définies par l'article 9 du dernier accord-cadre en vigueur LEEM-CEPS comme décrit dans la première partie de ce travail.

Pour rappel, il s'agit :

1. Des médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III
2. Des médicaments ayant obtenu une ASMR IV comparés à un médicament ayant reçu une ASMR I, II ou III
3. Un médicament antibiotique à base d'une nouvelle substance active ayant obtenu une ASMR IV

Il est à noter que certains médicaments ont été mis sur le marché alors que les accords-cadres précédents à celui de 2016 étaient en vigueur. Il nous a alors fallu prendre en compte et appliquer les dispositions en vigueur des accords cadre en fonction des années de commercialisation des médicaments.

Nous avons sélectionné l'ensemble des médicaments ayant obtenu une ASMR attribuée par la CT/HAS compatible avec la définition d'une garantie de prix européen et un prix publié au JO entre janvier 2010 et mai 2017 et ce, quelle que soit sa classe thérapeutique, son indication ou tout autre critère que celui d'avoir obtenu la garantie de prix européen avec un prix officiel publié. Nous avons ensuite analysé l'évolution de leur prix de janvier 2010 à décembre 2017.

### **2.1.2 Analyse des ASMR obtenues par les médicaments sélectionnés**

L'objet de l'ASMR a été scruté avec attention : inscription, réévaluation ou extension d'indication sont autant de facteurs qui peuvent influencer la durée de la garantie de prix européen comme le décrit l'article 8 et 9 du dernier accord-cadre (30). La garantie de prix européen dure ainsi 5 ans mais peut être raccourcie ou rallongée en fonction des extensions d'indication ou si le médicament est sous ATU par exemple.

À noter que parfois l'ASMR obtenue n'est pas la même pour toutes les indications du médicament vu qu'elle s'apprécie indication par indication. Dans ce cas, le médicament est tout de même retenu puisque son prix obtenu sera sur la base de l'ASMR I à III ou IV versus I, II ou III obtenu pour l'indication associée.

Lorsque nous avons souhaité en savoir plus sur un médicament, et notamment les conditions d'attribution de son ASMR, nous nous sommes penchés sur les avis de la Commission de la Transparence. Les avis sont tous consultables et disponibles en ligne sur le site dédié de la HAS (48).

En effet, analyser plus en détail les avis de la CT des médicaments a permis de déterminer si certains critères définis par l'accord-cadre ont été effectivement respectés ou non. Nous pouvons citer pour exemple les augmentations de durée de protection en cas d'une extension d'indication obtenant une ASMR I, II ou III ou ASMR IV vs I, II ou III alors que le médicament est déjà sous garantie de prix européen (30). Il faut alors vérifier par rapport à quel comparateur une ASMR IV a été obtenue pour attester de la validité de la protection de prix européen, puisque le comparateur devra lui-même avoir obtenu une ASMR I, II ou III ce qui n'est en général, pas spécifié de façon évidente.

## **2.2 Période de l'analyse**

La période d'études choisie s'étend de janvier 2010 jusqu'en décembre 2017. Nous avons défini une période de sélection des produits de janvier 2010 à mai 2017 (date du gel de la base de données), et une période d'analyse des prix de janvier 2010 à décembre 2017.

Nous ne sommes pas remontés plus en arrière dans le temps car le contexte sanitaire, économique et institutionnel du médicament évolue très rapidement en France. Se baser sur des décisions de la Commission de la Transparence et du CEPS antérieures à 2010 aurait entraîné un biais majeur dans

notre analyse. Pour soutenir cette hypothèse, nous pouvons souligner les changements de doctrine avant 2010 des avis rendus par la Commission de la Transparence. Notre étude s'est alors déroulée en deux étapes, une période de sélection des produits disposant d'un prix publié au Journal Officiel de janvier 2010 à mai 2017 puis un suivi des prix jusqu'en décembre 2017.

### **2.3 Bases de données exploitées**

Nous avons eu besoin pour notre analyse de recueillir plusieurs types de données, les principales étant :

1. Le niveau d'ASMR
2. La date d'inscription au remboursement
3. La publication du prix au Journal Officiel
4. L'évolution du prix des médicaments au fil du temps
5. Évolution de l'AMM et attribution d'une nouvelle ASMR (extension d'indication)

Il était donc possible pour nous de recueillir toutes ces données de façon individuelle, en se rendant sur le site de la HAS, qui recense tous les avis de transparence publiés, ou bien via la base de données publique des médicaments où les prix en vigueur des médicaments sont disponibles (49).

Cependant une base de données qui regroupe les données économiques et les appréciations de la CT en un seul et même endroit existe : la base Prismaccess© (éditée par la société Prioritis).

L'utilisation de la base de données Prismaccess© a permis de suivre les procédures d'évaluation sur une plateforme unique et de faciliter :

- La consultation des prix officiels
- La consultation des avis de la Commission de la Transparence

Nous détaillons la méthodologie complète d'exploitation de la base Prismaccess © en Annexe 6. Pour rechercher le prix des médicaments analysés et leur évolution, nous avons relevé la date de la publication de leur prix au Journal Officiel (JO), puis nous avons observé si une éventuelle baisse de prix a eu lieu ou non. Pour cela nous nous sommes reposés sur deux bases de données : Légifrance avec les prix publiés au JO et la « Base des médicaments et informations tarifaires » disponible sur le site internet de l'assurance maladie (50).

Afin que notre analyse soit la plus uniforme et claire possible, nous avons également décidé de considérer qu'une baisse de prix intervenant pendant n'importe quel mois de l'année de commercialisation du médicament serait comptabilisée comme une baisse étant survenue l'année en cours et ce peu importe le mois auquel intervient cette baisse.

## **2.4 Traitement des données**

Une fois ces médicaments sélectionnés, nous avons étudié si une variation de prix est survenue durant la période où ils bénéficient de la garantie de prix européen. Nous avons observé la variation de prix en fonction du prix fabricant hors taxe, car les remises potentielles sont confidentielles et non accessibles.

Une fois que nous avons relevé les médicaments avec une éventuelle diminution de prix, nous avons essayé de trouver les déterminants possibles de cette baisse (changement d'ASMR, extension d'indication, changement de population cible, entrée sur le marché d'un médicament d'efficacité thérapeutique supérieure).

Pour soutenir nos hypothèses de perte de protection de prix nous avons analysés leurs avis respectifs de la Commission de la Transparence qui contiennent de nombreuses informations sur le produit et le contexte de sa demande de remboursement. Il a fallu au-delà de l'avis de CT, comprendre le contexte législatif, compétitif ou encore de santé publique au moment de sa demande de remboursement.

### **3. Analyse des résultats**

Notre analyse a pour objectif de déterminer si la garantie de prix européen est bien respectée et appliquée par le CEPS, et si ce n'est pas le cas, de trouver les déterminants ayant amené à une variation du prix pendant cette période de protection.

#### **3.1 Caractéristiques des médicaments de notre étude**

Suite à l'application des critères de sélection sur la période étudiée nous avons obtenu 47 médicaments candidats à la garantie de prix européen.

##### **3.1.1 ASMR des médicaments extraits par notre analyse bénéficiant de la garantie de prix européen :**

Un des premiers critères que nous avons observé avec attention est l'ASMR de chaque médicament :

Nous constatons donc que la majorité des médicaments extraits de notre analyse sont des médicaments ayant obtenu une ASMR III. Ce résultat est en accord avec les observations faites sur la répartition des ASMR attribuées par la CT ces dernières années.

**Tableau 3 : Détail des ASMR obtenues par les médicaments extraits de notre analyse**

	ASMR I	ASMR II	ASMR III	ASMR IV vs I,II,III	Total
Médicament ayant obtenu un ASMR I à III ou une ASMR IV vs I, II, III et un prix publié au JO entre juin 2010 et mai 2017	4	9	32	2	47

### 3.1.2 Le type d'inscription

Nous nous sommes également penchés sur le type d'inscription des médicaments extraits par notre analyse afin de déceler si seul un certain type spécifique d'inscription peut prétendre à la garantie de prix européen.

**Tableau 4 : Type d'inscription des médicaments extraits de notre analyse**

	Nombre de médicaments extraits suite à l'analyse
Inscrits au remboursement ou la Sécurité Sociale	24
Inscription sur la liste en sus (médicaments hospitaliers)	12
Médicaments en rétrocession	14

Nous constatons que la protection de prix européen ne concerne pas seulement les médicaments coûteux ou hospitaliers, mais également des médicaments pouvant être délivrés en ville et inscrits au remboursement par la Sécurité Sociale. À noter qu'un médicament peut être inscrit à la fois au remboursement en ville et sur la liste de rétrocession (comme par exemple ISENTRESS, Raltegravir).

### 3.1.3 Date d'inscription des prix au JO des produits étudiés

Nous détaillons ci-dessous les années de parution du premier prix obtenu au JO des médicaments extraits de notre analyse par niveau d'ASMR :

**Tableau 5 : Année de parution du premier prix publié au JO des médicaments extraits de notre analyse**

	Année de parution du premier prix obtenu au JO							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ASMR I	1	1	-	-	1	1	-	-
ASMR II	2	-	1	-	4	2	-	-
ASMR III	-	2	3	7	9	4	4	3
ASMR IV obtenue versus I,II ou III	1	-	-	-	-	-	-	1
<b>Total</b>	4	3	4	7	14	7	4	4

Notre analyse nous permet de distinguer l’inscription des médicaments au remboursement de la date de parution de leur prix au JO. Un médicament avec un avis positif de la HAS pour son remboursement peut voir son prix publié plusieurs années plus tard après négociation avec le CEPS. C’est à partir de la date du prix publié au JO que l’accord-cadre s’applique et que nous pouvons vérifier si la garantie de prix européen a bien été respectée ou non.

### 3.1.4 Autres caractéristiques

#### La classe thérapeutique :

Nous détaillons dans le tableau ci-dessous la classe thérapeutique à laquelle appartient les médicaments de notre étude :

**Tableau 6 : Classe thérapeutique des médicaments extraits de notre analyse**

Classe thérapeutique	Nombre de médicaments
Métabolisme et nutrition	3
Infectiologie, parasitologie	14
Immunologie	5
Antihémorragique	1
Hémostase et sang	2
Cancérologie, hématologie	13
Pneumologie	1
Gastro-entéro-hépatologie	3
Dermatologie	1
Contraception	1
Toxicologie	1
Immunosuppresseur	2

Nous constatons ici que les classes thérapeutiques les plus représentées sont l’infectiologie-parasitologie ainsi que la cancérologie-hématologie. La recherche s’est en partie concentrée ces dernières années sur les cancers et les maladies infectieuses menaçant directement le pronostic vital

des patients, où des améliorations de temps de survie sont considérées comme des innovations importantes. La reconnaissance de ces avancées peut se retrouver ici puisque la plupart des médicaments ayant obtenu des ASMRI à III font pour la grande majorité partie des anticancéreux et des anti-infectieux.

### 3.2 Analyse de l'objectif principal

L'objectif principal est atteint si un médicament est concerné par les dispositions relatives à la garantie de prix européen de l'accord-cadre en vigueur au moment de l'obtention de son prix, et que son prix est bien resté inchangé pendant la période des 5 années de protection.

L'analyse des médicaments retenus selon la méthodologie précisée dans la partie II de cette thèse concerne 47 médicaments. La liste complète de ces médicaments est disponible en Annexe 7.

#### 3.2.1 Nombre d'années sur le marché

Le nombre d'années de commercialisation post-JO de prix des médicaments est un élément essentiel sur lequel il est utile de se pencher pour décerner si des baisses systématiques interviennent ou non après un certain nombre d'années de commercialisation :

**Tableau 7 : Nombre d'années de commercialisation après publication du premier prix au JO**

	Nombre d'années de commercialisation à décembre 2017					
	Entre 0 et 1 an	Entre 1 et 2 ans	Entre 2 et 3 ans	Entre 3 et 4 ans	Entre 4 et 5 ans	5 ans et plus
ASMR I à III, ou ASMR IV vs I, II ou III avec un prix publié au JO entre juin 2010 et mai 2017	4	5	6	14	7	11
Médicaments ayant subi une baisse de prix dans les 5 ans suivant son prix au JO	1	1	1	2	3	3



Nous constatons que parmi les 47 médicaments bénéficiant d'une garantie de prix européen sélectionné par notre analyse, certains ont subi une baisse avant la fin de leurs 5 années de protection (11/47 soit 23%).

Cependant, nous pouvons nuancer ce premier constat par le fait que 36 médicaments sur 47 (soit 77%) sont pour le moment effectivement protégés par la garantie de prix européen. Il faut néanmoins prendre en compte que pour 15 d'entre eux, cela fait moins de 3 ans qu'ils sont sur le marché. Par conséquent, il leur reste environ trois ans de protection théorique, trois années pendant lesquelles des potentielles baisses de prix pourraient survenir. Pour vraiment confirmer que leur garantie de prix européen s'applique, il faudrait continuer à observer l'évolution de leur prix jusque la fin théorique de leur protection et s'assurer qu'ils ne subissent aucune baisse.

**Tableau 8 : Parmi les 11 médicaments ayant subi une baisse de prix, en quelle année la baisse est-elle survenue**

Baisse durant la première année de commercialisation	Durant la seconde année	Durant la troisième année	Durant la quatrième année	Durant la cinquième année
2	3	3	2	1

Au vu du tableau ci-dessus, il ne semble pas qu'une baisse systématique survienne après un certain nombre d'années de commercialisation. Mais sur la base de ces mêmes chiffres, nous pouvons supposer qu'un médicament protégé par la garantie de prix européen a plus de chance de subir une baisse de prix pendant les trois premières années de sa commercialisation, puisque 8/11 (soit 72%) d'entre eux sont dans cette situation.

### **3.2.2 Médicaments sur le marché avec un minimum de 5 ans de commercialisation dont le prix n'a pas baissé durant la période de protection de prix européen**

Dans le cadre de l'analyse principale qui cherche à démontrer que les dispositions de l'accord-cadre relevant de la garantie de prix européen sont respectées, il est intéressant de se pencher plus en détail sur les médicaments avec cinq années de commercialisation complètes soit 11 médicaments. En effet, ces derniers sont les seuls médicaments issus de notre étude pour lesquels nous pouvons étudier l'application de la protection de prix européen de façon complète.

Notre analyse montre sur ces 11 médicaments, 8 ont atteint ces 5 années de commercialisation complètes sans baisses de prix. Nous détaillons ci-après l'ensemble de ces 8 médicaments effectivement protégés afin de tenter de cerner les raisons de cette conservation de prix. Les trois autres médicaments commercialisés plus de cinq années (INCIVO, ELLAONE et ZYTIGA) ont tous subis une baisse de prix avant la fin de leur garantie de prix européen, et seront détaillés dans la section suivante de ce travail.

#### **FIBROGAMMIN- facteur de coagulation humain**

- Date d'application du prix publié au JO : 13 juillet 2010
- ASMR I

Ce médicament est un facteur de coagulation humain indiqué dans le traitement et la prophylaxie des hémorragies et des troubles de la cicatrisation chez les patients atteints de déficit congénital en facteur XIII.

Cette spécialité a fait l'objet d'ATU nominatives en France depuis 1996. L'obtention d'une AMM en France en 2010 vient donc officialiser un usage de cette spécialité bien établi dans cette pathologie. C'est une maladie très rare et l'obtention de l'ASMR I s'est basée sur une étude observationnelle sur 19 patients.

Son prix a été publié le 14 juillet 2010, délivré en rétrocession et son prix fabricant n'a jamais évolué depuis sa publication malgré que deux années se soient écoulées depuis la fin de garantie de prix européen.

La rareté de la pathologie (la prévalence du déficit congénital en facteur XIII est estimée à 0,4/1 000 000 personnes) (51), l'absence de traitement équivalent et la population cible extrêmement réduite expliquent très certainement la raison pour laquelle FIBROGAMMIN n'a jamais vu son prix modifié le long de sa commercialisation.

### ILARIS - Canakinumab

- Date d'application du prix publié au JO : 1<sup>er</sup> juillet 2010
- ASMR II

Le Canakinumab est indiqué dans le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine . Son avis de CT mentionne une mise sur le marché « sous circonstance exceptionnelle » (52). Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie, il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament. L'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire le résumé des caractéristiques du produit sera remis à jour. La population cible est d'environ 100 personnes en France.

Son prix a été publié en juillet 2010 après avoir obtenu une ASMR II et son inscription sur les listes des spécialités remboursables de la Sécurité Sociale. Son prix fabricant n'a jamais évolué depuis sa mise sur le marché.

Tout comme FIBROGAMMIN, la rareté de la pathologie, l'absence de traitement équivalent, et la population cible extrêmement réduite explique très certainement la raison pour laquelle ILARIS n'a jamais vu son prix modifié le long de sa mise sur le marché.

### LEVACT - Bendamustine

- Date d'application du prix publié au JO : 17 février 2011
- ASMR III

La Bendamustine est indiquée dans le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. La population cible de LEVACT dans cette indication est estimée entre 300 à 450 patients par an (53).

Son prix a été publié en février 2011 et n'a jamais évolué depuis sa mise sur le marché après avoir obtenu une ASMR III en 2010, et ce, malgré l'expiration de la garantie de prix européen depuis plus d'un an.

Il existe des médicaments de la même classe thérapeutique mais aucun ne possède l'indication très précise de ce dernier dans le myélome multiple. La population cible réduite après les 5 ans de protection de prix est aussi une des raisons pouvant expliquer la conservation du prix de LEVACT.

### AVAXIM et HAVRIX - Vaccin de l'hépatite A (inactivé, adsorbé)

- HAVRIX
- Date d'application du prix publié au JO : 15 Novembre 2011
- ASMR III
  
- AVAXIM
- Date d'application du prix publié au JO : 22 février 2012
- ASMR III

Ces vaccins contre l'hépatite A, sont indiqués pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite A chez l'adolescent à partir de 16 ans et chez l'adulte. Leur population cible adulte (à partir de 16 ans) est identique, et représentée par les patients atteints de mucoviscidose et/ou atteints d'hépatopathie chronique active (notamment due au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C)(54,55).

Le prix d'AVAXIM a été publié en février 2012 après avoir obtenu une ASMR III. Son prix est inchangé malgré la fin de la garantie de prix européen.

HAVRIX a vu son prix publié en novembre 2011 après avoir également obtenu une ASMR III et n'a pas évolué depuis.

AVAXIM et HAVRIX ont la particularité d'être des vaccins, ceci explique peut-être le fait que leurs prix n'aient pas changé. Nous constatons que beaucoup moins de vaccins arrivent sur le marché par rapport à d'autres médicaments. Peut-être que cette rareté et le bénéfice apporté par ces produits justifient ce maintien de prix.

Il est à noter que les trois autres vaccins retenus par notre analyse VAQTA, BEXSERO et NIMENRIX, n'ont également subi aucune baisse de prix mais en sont seulement à leur deuxième année de commercialisation pour VAQTA et NIMENRIX ainsi que la troisième année pour BEXSERO.

### **REVOLADE - Eltrombopag**

- Date d'application du prix publié au JO : 17 décembre 2010
- ASMR II

REVOLADE est indiqué chez l'adulte splénectomisé présentant un purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique, réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines). L'incidence annuelle du PTI chez l'adulte a été estimée à 1,6 cas pour 100.000 personnes (56). En extrapolant ce taux d'incidence à la population adulte française, la population incidente des adultes ayant un PTI est estimée à environ 792 patients.

Le prix de REVOLADE a été publié en décembre 2010 après avoir obtenu une ASMR II en juin 2010. En juin 2016, son prix a diminué de 8% après la fin de sa garantie de prix européen.

Il existe une alternative thérapeutique à REVOLADE sous le nom de NPLATE (Romiplostim) (ASMR II) (57). REVOLADE est arrivé sur le marché à la suite de NPLATE et le prix de ces deux médicaments n'a pas évolué avant l'année 2016.

La population restreinte, la faible concurrence, et l'efficacité de REVOLADE dans le traitement du PTI expliquent certainement pourquoi son prix est resté stable aussi longtemps.

### **RIASTAP - Fibrinogène humain**

- Date d'application du prix publié au JO : 5 mai 2011
- ASMR I

RIASTAP est indiqué dans le traitement des hémorragies chez les patients présentant une hypo- ou une afibrinogénémie congénitale avec une tendance aux saignements. D'après les données d'ORPHANET (58), la prévalence du déficit congénital en fibrinogène serait de 0,15/100 000, ce qui correspondrait, sur la base de l'évaluation provisoire de l'Institut national de la statistique et des études économiques de la population en 2010, à 95 personnes.

Le prix de RIASTAP a été publié en mai 2011, après avoir obtenu une ASMR I en mars 2011 (59), ce prix n'a depuis pas été modifié.

Il existe une alternative thérapeutique à RIASTAP sous le nom de CLOTTAFAC (60) (ASMR I obtenue en 2009), arrivé sur le marché avant RIASTAP et son prix n'a également pas évolué.

L'ASMR I qui est difficile et rare à obtenir, signifie une avancée thérapeutique majeure pour les patients. La population restreinte, la faible concurrence, et l'efficacité de RIASTAP dans le traitement du purpura thrombopénique immun explique certainement pourquoi son prix est resté stable aussi longtemps.

### VOTUBIA – Everolimus

- Date d'application du prix publié au JO : 9 novembre 2012
- ASMR II

VOTUBIA est indiqué chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (61). Compte-tenu des données d'ORPHANET, la population cible de VOTUBIA (évérolimus) peut être estimée à une centaine de patients.

VOTUBIA a obtenu deux extensions d'indication en 2013 et 2014 (respectivement d'ASMR III et II) dans des pathologies rares et précises et notamment dans la population pédiatrique. L'accord cadre en vigueur au moment de ces extensions d'indication permet à VOTUBIA de bénéficier de maximum un an supplémentaire de garantie de prix.

Nous pouvons donc supposer que VOTUBIA bénéficie actuellement de cette extension de protection du prix, gage d'une valeur ajoutée reconnue, qui doit se prolonger jusque 2018, et qui expliquerait la stabilité de prix de ce médicament.

### **3.2.3 Médicaments sur le marché depuis moins de 5 ans et dont le prix n'a pas évolué durant la période de protection de prix européen**

Détailler ici l'ensemble des médicaments (avec moins de 5 ans de protection) qui n'ont pas encore été affectés par une baisse de prix pourrait apparaître intéressant. Cependant, même si pour l'instant leur garantie de prix est respectée, le fait que pour 15 d'entre eux, cela fait moins de 3 ans qu'ils sont sur le marché, il est difficile de prédire à ce jour une garantie de prix européen complète sur les médicaments sélectionnés de notre analyse.

### **3.3 Analyse de l'objectif secondaire : médicament avec une garantie de prix non respectée**

Pour rappel, l'objectif secondaire consiste à analyser les médicaments sélectionnés par notre étude, protégés par la garantie de prix européen, mais dont le prix a malgré tout subi une baisse avant la fin de leurs 5 années de commercialisation. Cette baisse signifie que la garantie de prix européen prévue par l'accord-cadre n'a pas été respectée.

Nous allons détailler ici les 11 médicaments pour lesquels la garantie de prix européen a été rompue et tenter de trouver et d'analyser les déterminants pour lesquels la durée de cette garantie de prix ne s'est pas appliquée dans sa totalité.

#### **3.3.1 Médicaments ayant obtenu une ASMRI, II ou III**

##### **INCIVO-Télaprévir**

- Date d'application du prix publié au JO : 20 juillet 2012
- Date d'application de la baisse de prix : 17 octobre 2014, baisse de 50%
- Durée de garantie de prix européen : 2 ans et 3 mois
- ASMR III

Le télaprévir est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus de l'hépatite C.

Ce médicament utilisé en association avec la ribavirine et l'interféron améliorait significativement l'issue clinique de certaines populations de patients dans l'hépatite C (62), avant l'arrivée des antirétroviraux de dernière génération pour traiter l'hépatite C comme SOVALDI en 2014.

Ainsi, la durée de garantie de prix européen n'a pas été respectée pour INCIVO, mais les raisons en sont claires :

- En mai 2014 la CT a procédé à une réévaluation du SMR et ASMR de INCIVO. Un ASMR IV lui est alors attribué. C'est donc la baisse du niveau d'ASMR de III à IV qui entraîne de facto la perte de la garantie de prix européen.
- En octobre 2014, une baisse de 50% fut publiée pour INCIVO (63)

- Le même mois SOVALDI voyait son avis de CT publié sur le site de la HAS, puis la date d'application de son prix fut publiée au journal officiel en novembre 2014.

Dans le cas d'INCIVO, la supériorité de l'efficacité clinique et de sécurité des nouveaux antirétroviraux contre l'hépatite C fut à l'origine de la baisse de son ASMR et donc de la baisse importante de son prix. En effet, la HAS a officiellement cessé de recommander INCIVO dans le traitement de l'hépatite C dans son avis rendu en mai 2014 (64). La baisse de prix n'était donc qu'une étape logique avant le retrait définitif du médicament de la commercialisation le 30 avril 2015 (65).

### XTANDI- Enzalutamide

- Date d'application du prix publié au JO : 5 février 2014
- Date d'application de la baisse de prix : 1<sup>er</sup> septembre 2015, baisse de 10%
- Durée de garantie de prix européen : 1 an et 7 mois
- ASMR III

L'Enzalutamide est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (66).

XTANDI malgré sa protection de prix européen, a vu son prix baisser au bout de moins de deux ans. Cette baisse de prix de 10% était peut-être prévue entre le laboratoire (ASTELLAS) et le CEPS puisque le 28 août 2015 le journal officiel publiait l'avis suivant :

*« En application des conventions entre le comité économique des produits de santé et les sociétés ASTELLAS [...], les prix des spécialités pharmaceutiques visées ci-dessous sont les suivants à compter du 1er septembre 2015 » (67).*

On peut donc supposer que la baisse de prix a été négociée avec le laboratoire au moment de la fixation initiale du prix ce qui dans le cas de la rupture de la garantie de prix aurait été conventionnellement accepté.



### ZELBORAF - Vemurafenib

- Date d'application du prix publié au JO : 1<sup>er</sup> février 2013
- Date d'application de la baisse de prix : 14 janvier 2015, baisse de 22,53%
- Durée de garantie de prix européen : 1 an et 10 mois
- ASMR III

Le Vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

ZELBORAF a fait l'objet de nombreuses ATU en février 2012, 623 ATU de cohorte et 16 ATU nominatives (68).

Ce médicament n'est pas génériqué, mais a vu un autre anticancéreux dans la même indication arriver sur le marché : le Dabrafenib (TAFINLAR) qui a obtenu une ASMR V en Mai 2014.

Peut-être que cette diversification de l'offre pour ce traitement, a incité le CEPS à négocier avec le laboratoire des baisses de prix qui ont abouti avec la publication au journal officiel de cette baisse le 14 janvier 2015 (69). Les traitements anticancéreux peuvent également être administrés en association pour plus d'efficacité. La baisse de prix a pu être consentie suite à des recommandations proposant ZELBORAF en association avec d'autres anticancéreux indiqués dans la même pathologie.

### ZYTIGA – Acétate d'abiratéron

- Date d'application du prix au JO : 21 juin 2012
- Date d'application de la baisse de prix : 1er juillet 2015, baisse de 10%
- Durée de garantie de prix européen : 3 ans
- ASMR III

L'acétate d'abiratéron est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (70).

ZYTIGA, malgré une durée de protection de prix européen enclenchée, a vu son prix baisser au bout de trois ans. Cette baisse de prix de 10% a peut-être été entendue entre le CEPS et le laboratoire comme le suggère le JO dans lequel apparaît la baisse de prix (71).

ZYTIGA a également fait l'objet d'une extension d'indication en juin 2013 (72) et a obtenu une ASMR IV pour cette extension sur la population asymptomatique ou peu symptomatique, après échec d'un traitement par suppression androgénique. L'accord cadre LEEM-CEPS en vigueur au moment de la publication de cet avis (voir Annexe 4) stipule que dans cette situation, la durée initiale de la garantie de prix européen peut être raccourcie de un an maximum. Il est donc possible que l'obtention d'une ASMR inférieure à III pour l'extension d'indication de ZYTIGA ait joué un rôle dans la perte de sa garantie de prix européen.

### REVESTIVE – Darunavir

- Date d'application du prix au JO : 17 septembre 2015
- Date d'application de la baisse de prix : 27 septembre 2016, baisse de 5%
- Durée de garantie de prix européen : 1 an
- ASMR III

REVESTIVE est indiqué pour le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte. Les patients doivent être en état stable après la période d'adaptation intestinale ayant suivi l'intervention chirurgicale.

REVESTIVE est un médicament orphelin (73) dont la prescription est réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, ou aux médecins compétents en nutrition et nécessite une surveillance particulière. Ce statut entraîne une surveillance particulière de la CT sur le cas de ce médicament.

Il n'existe aucun comparateur pertinent pour REVESTIVE et la CT estime la population cible à 300 patients.

À noter que la CT, malgré un niveau de preuve modeste et l'absence d'alternative thérapeutique et de données d'efficacité et de tolérance à long terme, accorde tout de même une ASMR III à REVESTIVE. Elle fait également la demande expresse de données de suivi : la CT souhaite avoir des données sur l'effet à long terme de REVESTIVE sur l'ensemble des patients traités en France.

REVESTIVE, malgré son statut de médicament orphelin, sans concurrence, avec ASMR III, n'a bénéficié que d'une année de protection de prix européen. Peut-être que cette situation est due au fait que l'efficacité du médicament n'était pas encore totalement bien prouvée afin de garantir le niveau de prix.

Nous pouvons aussi pencher pour un accord entre le laboratoire et le CEPS comme le stipule le JO de la baisse de prix qui a vu REVESTIVE baisser de prix en même temps que JAKAVI, un autre produit fourni par le même laboratoire qui produit REVESTIVE (74).

### SOVALDI - Sofosbuvir

- Date d'application du prix au JO : 21 novembre 2014
- Date d'application de la baisse de prix : 1<sup>er</sup> avril 2017 baisse de 30%
- Durée de garantie de prix européen : 2 ans et 4 mois
- ASMR II

SOVALDI est indiqué, en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes. Le Sofosbuvir a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 30 septembre 2013 (75).

Cette baisse de prix peut certainement être expliquée par le fait que de nouveaux médicaments (comme HARVONI qui est une association de Sofosbuvir et Daclatasvir) et autres associations de traitements sont entrés sur le marché rendant l'utilisation de la molécule seule moins utilisée, et moins efficace comme le recommande la société française d'hépatologie (76). Cette diversification de l'offre et l'entrée d'associations expliquent certainement cette baisse de 30% survenue en 2017.

Cette situation est aussi particulière, car HARVONI est un médicament produit par le même laboratoire que SOVALDI. Cette baisse de prix sur SOVALDI a donc été sûrement consentie afin de préparer l'arrivée d'HARVONI selon une stratégie de prix du laboratoire bien précise.

SOVALDI a également attiré une grande attention médiatique du fait de son prix oscillant entre 10.000 et 30.000 euros pour une cure complète en Europe (13.600 euros en France) (77). Ce prix a été justifié par le laboratoire du fait de l'innovation majeure de cette molécule dans l'hépatite C qui permet la guérison du patient avec peu d'effets secondaires comparés aux autres traitements alors

utilisés. Le laboratoire justifie également que son produit est rentable à long terme pour la collectivité, car il guérit les patients, leur épargnant de coûteuses complications.

Il est probable que cette attention médiatique particulière a dû impacter les négociations entre le laboratoire et le CEPS.

### XALKORI - Crizotinib

- Date d'application du prix au JO : 3 septembre 2013
- Date d'application de la baisse de prix : 11 avril 2017 baisse de 7%
- Durée de garantie de prix européen : 3 ans et 7 mois
- ASMR III

XALKORI est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules.

Le Crizotinib a été mis à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 18 novembre 2010 et d'une ATU de cohorte depuis le 2 avril 2012. À la date du 12 avril 2012, 116 ATU nominatives et 14 ATU de cohorte ont été octroyées dans la même indication (78).

Dans son avis du 3 avril 2013, XALKORI fait également l'objet d'une AMM conditionnelle sous réserve :

- De fournir les résultats d'une étude comparative versus chimiothérapie standard (pémétréxed ou docétaxel) dans l'indication soumise
- De soumission de données mises à jour de sécurité et d'efficacité des études associées
- De l'examen d'une revue de sécurité des principaux troubles hépatiques graves rapportés dans les études principales

XALKORI ne possède pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM spécifique au traitement du cancer bronchique avec mutation ALK + et sa population cible est estimée à environ 630 patients par an.

Après revue de ses différents avis de transparence nous constatons que suite à un avis rendu le 5 avril 2017 (79) pour une demande d'extension d'indication, qui examinait les résultats des études

demandées dans le premier avis de la CT cité ci-dessus, la CT conclut : « À la date de l'analyse, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale entre le Crizotinib et la chimiothérapie. »

C'est très certainement pour cette raison que ce nouvel avis de la CT octroie une ASMR IV à XALKORI.

Or l'article 9 du dernier accord cadre en vigueur stipule que « si un produit déjà sous garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR IV ou V à l'exception des médicaments ayant obtenu une AMSR IV vs I à III la durée de garantie est raccourcie au maximum d'une année » (30).

Il est donc probable que suite à cette décision de la CT la baisse de prix ait ensuite eu lieu (6 jours suivant la publication de l'avis). Il est à noter que même si cette ASMR IV obtenue baisse d'une année la garantie de prix de XALKORI, il restait en théorie 5 mois de protection supplémentaire à ce médicament pour cumuler 4 ans de protection puisque la durée totale de protection était de 3 ans et 7 mois au moment de la baisse.

#### OPDIVO - Nivolumab

- Date d'application du prix au JO : 28 décembre 2016
- Date d'application de la baisse de prix : 1<sup>er</sup> avril 2017 baisse de 13%
- Durée de garantie de prix européen : 3 mois
- ASMR III

OPDIVO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Le Nivolumab fait partie d'une nouvelle génération et d'une nouvelle classe pharmacothérapeutique indiquée dans le traitement du mélanome avancé.

Plusieurs comparateurs directs existent et la CT a conclu que sous certaines conditions OPDIVO pouvait être prescrit en première ligne ou seconde ligne de traitement (80). Au total, la population cible de OPDIVO chez les patients avec un mélanome non résecable ou métastatique, naïfs de traitement peut être estimée à 3 208 patients.

Si nous analysons le contexte dans lequel OPDIVO a été mis sur le marché :

- Le Nivolumab a été mis à disposition des patients dans le cadre d'une ATU nominative depuis septembre 2014, puis dans le cadre de deux autres ATU de cohorte depuis décembre 2014 en dernière ligne de traitement et depuis juin 2015 dans l'indication « patients ne présentant pas de mutation B-RAFV600 dès la première ligne de traitement et patients présentant une mutation B-RAFV600 ayant échappé à un inhibiteur B-RAF ».
- Aussi, en analysant les autres avis de la CT rendus pour OPDIVO nous constatons qu'un avis rendu le 11 janvier 2017 pour une extension d'indication a attribué une ASMR IV à OPDIVO (81). Cet ASMR IV réduit de potentiellement d'une année la durée de protection de prix européen.

Deux autres demandes d'extension d'indication pour OPDIVO ont reçu une ASMR V de la part de la CT en avril et mai 2017 (82). Peut-être que ces demandes d'extension d'indication jugées sans apport thérapeutique ont eu un impact sur la négociation de prix du médicament et sur les baisses survenues.

Dans cette situation l'effet volume est également une possibilité qui explique la baisse de prix, puisque ces extensions d'indication sont également synonymes dans ce cas d'augmentation de la population cible. Ayant plus de patients potentiels à traiter le CEPS fais entrer ce paramètre dans les négociations de prix.

### PREZISTA - Darunavir

- Date d'application du prix au JO : 10 février 2013
- Date d'application de la baisse de prix : 1<sup>er</sup> janvier 2016 baisse de 7%
- Durée de garantie de prix européen : 2 ans et 11 mois
- ASMR III

PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (83). Cette inscription concerne la solution buvable ainsi qu'une extension d'indication dans le même avis de la CT pour les comprimés à 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg.

Il existe de nombreux comparateurs directs au Darunavir, mais ce médicament est recommandé comme traitement de première ou seconde ligne chez les enfants de 3 à 6 ans du fait notamment de sa disponibilité en solution buvable qui est un moyen d'administration rare pour cette pathologie dans la population pédiatrique.

La population cible de Prezista a été estimée à 425 enfants prétraités en situation d'échec virologique (charge virale supérieure à 1 000 copies/ml) par ans.

La première inscription du DARUNAVIR comprimé date de 2007. Plusieurs demandes d'extensions d'indications ont abouties à des ASMR IV ou V entre 2007 et 2013. La suspension buvable a également obtenu une ASMR V en 2014 suite à une demande d'extension d'indication raccourcissant de ce fait sa durée de protection de prix de maximum une année.

Ce produit n'est donc pas une complète nouveauté pour la CT. Nous pouvons supposer que ces demandes d'extension d'indication jugées sans apport thérapeutique ont eu un impact sur la négociation de prix du médicament et sur les baisses survenues.

Dans cette situation l'effet volume est également une possibilité qui explique la baisse de prix puisque ces extensions d'indication sont également synonymes dans ce cas d'augmentation de la population cible. Ayant plus de patients potentiels à traiter le CEPS fait entrer ce paramètre dans les négociations de prix.

### **3.3.2 Médicaments ayant obtenu une ASMR IV vs I, II ou III**

Nous avons analysé avec le même soin les médicaments ayant obtenu une ASMR IV vs I, II ou III. Nous avons appliqué la même période d'analyse et les mêmes critères que précédemment à la seule différence que nous avons extrait spécifiquement les médicaments ayant obtenu une ASMR IV.

Ce traitement à part, a été mis en place afin de pouvoir étudier un par un les synthèses d'avis de la CT et parfois l'avis de CT complet pour analyser si les médicaments ayant obtenu cette ASMR IV étaient comparés avec un médicament ayant obtenu une ASMR I, II ou III (le comparateur n'étant pas toujours clairement cité, ainsi que son ASMR).

Enfin, nous avons étudié si leur garantie de prix européen s'appliquait effectivement ou non sur la durée prévue de 5 années et tenté de mettre en lumière les possibles raisons de rupture de cette garantie.

Deux médicaments ont répondu aux critères de notre analyse :

### ELLAONE (Ulipristal)

- Date d'application du prix au JO : 15 septembre 2010
- Date d'application de la baisse de prix : 13 mars 2015
- Durée de garantie de prix européen : 4 ans et 5 mois
- ASMR IV avec comme comparateur NORLEVO (ASMR II)

ELLAONE est indiqué dans la contraception d'urgence dans les 120 heures (5 jours) suivant un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive.

La population cible annuelle de Ellaone serait donc d'environ 4 400 000 femmes (84).

Même si la garantie de prix n'a pas duré la totalité des 5 années théoriques, la période a quasiment été complète, ce qui suggère une négociation anticipée par le laboratoire et le CEPS pour cette baisse de prix.

### ENTYVIO – Vedolizumab

- Date d'application du prix au JO : 11 janvier 2017
- Date d'application de la baisse de prix : 1<sup>er</sup> Avril 2017
- Durée de garantie de prix européen : 3 mois
- ASMR IV avec comme comparateur REMICADE (ASMR II)

ENTYVIO est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante ou une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNF $\alpha$  (85).

Ce médicament a fait l'objet d'une ATU dite de « cohorte » entre le 16 mai et le 15 septembre 2014 (soit pendant 5 mois).



Un Plan de Gestion des Risques est également mis en place pour ENTYVIO. Une étude de tolérance versus d'autres agents biologiques dans les maladies inflammatoires de l'intestin fait partie des engagements du laboratoire auprès de l'AMM et est en cours. Le rapport final est prévu pour juin 2022.

La population cible d'ENTYVIO dans la rectolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients en échec de traitement par les immunosuppresseurs, les corticoïdes et les anti-TNF peut être estimée au maximum à 4500 patients prévalent.

Peut-être que le manque de données traduit par la demande du plan de gestion des risques, la demande de données supplémentaires sur l'étude d'extension de phase III, ainsi que les alternatives thérapeutiques disponibles ont eu raison de la garantie de prix d'ENTYVIO et ont fait l'objet de négociations entre le laboratoire et le CEPS. Il faut également envisager un accord conventionnel entre le laboratoire et le CEPS couvrant juste un prix de lancement.

## **4. Limites identifiées de notre analyse**

### **4.1 Limites liées à la Période d'analyse**

La période de sélection des produits de notre analyse s'arrête en mai 2017 pour tous les médicaments (le suivi de prix continue quant à lui jusqu'à décembre 2017). Ceux qui auraient obtenu un ASMR I, II, III ou IV vs I, II ou III avant mai 2017 mais qui seraient toujours en négociation de prix ne sont pas inclus dans cette analyse.

D'autre part, 15 des médicaments analysés sont commercialisés depuis moins de 3 ans en mai 2017, date limite de notre analyse. Il leur reste donc potentiellement au moins deux années complètes avant la fin de leur garantie de prix des années pendant lesquelles ils peuvent subir une baisse de prix. Cela induit que l'analyse sur les produits avec 5 ans de recul est plus limitée.

Enfin, nous ne sommes pas remontés avant 2010, car le contexte sanitaire, économique et institutionnel du médicament évolue très rapidement en France. Se baser sur des décisions de la Commission de la Transparence et du CEPS antérieures à 2010 biaiserait très certainement notre analyse du fait des conclusions des avis qui ne se basent pas sur les mêmes critères de décisions. De ce fait, avoir beaucoup de produits avec une garantie de prix européen et 5 années de commercialisation complète est de facto plus limité.

## **4.2 Limites liées aux critères de sélection**

Nous avons utilisé pour notre analyse la base de données Prismaccess®. Malgré le sérieux de cette base de données, et les nombreuses vérifications de son bon fonctionnement et de sa mise à jour, nous ne pouvons garantir totalement que des médicaments n'aient pas été oubliés dans notre analyse même si l'ensemble des avis sont disponibles sur le site de la HAS.

À noter que nous avons pris en considération un autre biais lié à la qualité d'enregistrement des données, et que tous les avis de CT de chaque médicament retenu dans notre analyse ont été vérifiés, et ont tous bel et bien obtenu une ASMR I, II ou III (de même pour les ASMR IV versus I, II ou III).

## **4.3 Limites en lien avec le prix**

### **4.3.1 Base du prix européen**

Tous les accords-cadres signés au cours du temps stipulent au sujet de la garantie de prix européen que : « *le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix pratiqué le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens* » (Annexe 3-5).

Dans notre étude, nous sommes partis du principe que le niveau de prix appliqué par le CEPS était en accord avec ce principe, n'ayant pas de moyen de vérifier le prix minimum dans les autres pays européens (Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni). Mais certaines baisses avant 5 ans peuvent alors s'expliquer par le fait que le prix dans les 4 autres pays ait baissé pendant la période de protection de prix française.

### **4.3.2 Prix net et prix facial**

Il est difficile, voire impossible, de connaître le prix net de remises des médicaments commercialisés, le prix net pouvant varier considérablement par rapport au prix facial public par l'application des remises et autres accord industriels que seul laboratoire et le CEPS connaissent. Nous pouvons connaître le montant global des remises par l'intermédiaire du rapport du CEPS pour chaque année, mais en aucun cas les remises précises produit par produit.

Cela peut engendrer un important biais pour notre étude puisqu'il est possible que le prix facial ne varie pas pour un médicament, mais qu'au lieu de cela une négociation de remises ait plutôt été faite entre le laboratoire et le CEPS. Le prix facial du médicament concerné ne change pas, mais l'augmentation des remises serait alors l'équivalent d'une baisse de prix.

Cependant la philosophie de la garantie de prix européen est avant tout une protection de prix public facial.

Avoir l'opportunité d'accéder à d'anciens accords qui n'ont plus nécessairement besoin d'être protégé par le secret commercial, nous permettrait de comprendre plus précisément certains changements de prix et stratégies globales employées par les laboratoires :

- Le laboratoire consent-il une baisse en faveur du maintien de prix d'un autre médicament ?
- La baisse est-elle purement et simplement imposée ?
- Est-elle consentie en échange de crédit de remises ?

#### **4.3.3 Hypothèses sur le changement de prix**

Nous avons essayé de tirer les hypothèses les plus probables expliquant les baisses de prix en fonction des informations dont nous disposons. Cependant, les raisons de baisse de prix n'étant pas connues officiellement, il est impossible d'affirmer que nos hypothèses sont les seules à l'origine de la baisse de prix.

#### **4.3.4 Délai de négociation entre le laboratoire et le CEPS**

Au moment de notre étude, le CEPS était peut-être en train de négocier un prix qui n'est pas encore paru au JO. En effet, Le délai total de traitement d'un dossier de première inscription peut être long. Du dépôt du dossier à la CT jusque la signature par les deux parties de l'avenant conventionnel à la publication du prix JO, il peut s'écouler plusieurs mois (86). Il est donc possible que plusieurs médicaments remplissant les critères de sélection de notre analyse n'apparaissent pas dans notre travail final du fait de négociations encore en cours. Ce constat vaut aussi pour toute négociation de baisse de prix, mais non encore rendue officielle.

#### 4.4 Limites relatives à l'environnement institutionnel

La Commission de la Transparence, au fil des avis rendus et des évolutions de l'environnement médical, politique et institutionnel a vu sa politique d'attribution des SMR et ASMR se modifier avec le temps. On peut ainsi constater que les attributions d'ASMR I, II ou III se font de plus en plus rares avec les années. Cette limite a un impact direct dans notre analyse puisque de facto notre étude ne peut porter que sur un nombre limité de cas de médicaments innovants et donc relevant de la règle de protection de prix européen.

### 5. Discussion

Si l'on récapitule les principaux chiffres de nos analyses, sur un total de 47 médicaments analysés selon nos critères, et ayant obtenu une ASMR I, II ou III ou IV vs I, II ou III et donc couvert par la garantie de prix européen :

- 8% ont une ASMR I, 19% une ASMR II, 69% une ASMR III, 4% une ASMR IV
  - 77% des médicaments n'ont pas subi de baisse de prix
  - 23% ont vu leur prix baisser
  - 62% d'entre eux sont commercialisés depuis moins de 4 ans
  - 72% ont vu leur prix baisser pendant les trois premières années de leur commercialisation
  - Parmi les 11 médicaments ayant subi une baisse avant la fin des 5 années de protection, un seul a obtenu une ASMR II, 8 ont obtenu une ASMR III, 2 une ASMR IV vs I,II ou III.
- **Au vu de ces chiffres, nous ne pouvons donc pas conclure que l'accord-cadre permet une protection sans faille du prix des médicaments sous l'effet de la garantie de prix européen, même si une grande majorité des médicaments semblent tout de même protégés.**

Afin de pouvoir tirer une conclusion définitive sur notre analyse, il faudrait attendre que l'ensemble de nos médicaments analysés atteignent 5 années de commercialisation complètes qui correspond à la durée de garantie de prix européen. Pour le moment, seulement 11 d'entre eux ont atteint ces 5 années, ce qui est encore insuffisant pour tirer une conclusion définitive et significative sur l'efficacité de la garantie de prix européen.

Nous pouvons néanmoins établir plusieurs constats :

- **Plus le médicament possède une ASMR élevée plus il semble avoir de chances de ne pas subir de baisse de prix.**

Sur l'ensemble des 11 médicaments qui ont vu leur garantie de prix européen non respectée, seul SOVALDI a obtenu une ASMR II. Ce médicament a fait l'objet d'une baisse de prix malgré sa protection de prix du fait d'avancée thérapeutique majeure dans la pathologie concernée. Nos résultats semblent donc suggérer qu'un médicament a plus de chances de voir sa garantie de prix européen non respectée si ce dernier a obtenu une ASMR III ou IV vs I, II ou III. Ce constat est renforcé par le fait que sur les 8 médicaments protégés 5 années sans baisse de prix, seul LEVACT a une ASMR III, tous les autres possèdent des ASMR I, II ou sont des vaccins. Ce résultat est toujours à nuancer avec le fait que certains ASMR I et II de notre analyse n'ont pas encore écoulé leurs 5 années de protection théorique et ne nous permet donc pas de conclure définitivement sur ce point.

- **La majorité des médicaments ayant subi une baisse de prix ont vu cette baisse s'appliquer dans les 3 premières années de leur commercialisation**

Parmi les 11 médicaments ayant subi une baisse de prix malgré la garantie de prix européen, 8/11 ont vu leur prix baisse dans les trois premières années de leur commercialisation. Nous pouvons donc supposer que les médicaments concernés sont plus vulnérables à une baisse de prix pendant les trois premières années après la publication de leur prix.

- **L'analyse des produits concernés par une rupture conventionnelle de leur protection de prix nous conduit à suggérer plusieurs causes probables expliquant ces baisses de prix.**
  - Les demandes d'extensions d'indication auprès de la CT qui ont abouti à une ASMR inférieure à I, II ou III
  - Les réévaluations d'ASMR effectuées par la CT, suite à des réévaluations de classe ou à l'arrivée d'une nouvelle molécule supérieure en matière d'efficacité clinique sur le marché
  - Les rapports de plan de gestion des risques et d'analyses complémentaires demandés dans certains avis qui concluent sur des résultats moins favorables que prévus
  - Les négociations de remises et de baisses de prix entre le laboratoire et le CEPS qui restent dans un cadre conventionnel accepté par les deux parties

- La concurrence de médicaments ayant la même indication et pénétrant sur le marché
- Les différents accords que le CEPS et le laboratoire peuvent conclure entre eux (comme par exemple l'existence d'un prix net post-remises)

➤ **Il est intéressant de noter que pour autant, les hypothèses ci-dessus justifiant la rupture de la garantie de prix européen relève d'une négociation conventionnelle**

Ainsi, même si l'article 9 (concernant les garanties de prix) du dernier accord-cadre ou l'article 4 des accords précédents n'ont pas toujours été appliqués pour ces produits, on ne peut pas parler de rupture conventionnelle puisque les baisses de prix relèvent d'autres articles de ces mêmes accords-cadres.

➤ **Globalement notre analyse tend donc à suggérer que la garantie de prix européen est en grande partie respectée par le CEPS. Cependant, quelques cas viennent confirmer qu'aucun médicament n'est à l'abri d'une baisse, malgré une protection de prix conventionnelle bien établie.**

Toutes les situations où nous avons constaté que l'accord cadre n'était pas respecté, interviennent dans un contexte où l'environnement de l'accès au marché connaît une régulation financière accrue. La nouvelle lettre d'orientation que le président du CEPS a reçue au mois d'août 2016 (46) en témoigne, tout comme certaines dispositions de la LFSS. La lettre d'orientation insiste sur le respect de l'ONDAM fixé par les autorités (4,1 milliards d'économies dont une grande partie sur les médicaments) (41) qui inflige au marché des médicaments des économies importantes. Ces demandes d'économies sur le secteur du médicament sont renouvelées année après année et pèsent de plus en plus lourd sur le secteur ainsi que sur les négociations avec le CEPS. L'article 98 de la LFSS 2017 sécurise le cadre juridique des décisions du CEPS pour les médicaments, certaines décisions sont parfois contestées juridiquement par les laboratoires et obtiennent gain de cause. Cet article devrait donner plus de poids au CEPS et à ses décisions faisant craindre une marge de manœuvre amoindrie en termes d'échange et de négociations entre les laboratoires et le CEPS. De son côté, l'article 96 favorise la prescription des biosimilaires (42) qui font une concurrence économique directe à certains produits de laboratoires pharmaceutique. Ces exemples auront tous

un impact certain sur l'accès au marché des médicaments qui est aujourd'hui difficilement mesurable.

Ces mesures économiques semblent intervenir en même temps qu'un changement de politique d'attribution des notes d'ASMR de la part de la CT comme le montre cette analyse des notes d'ASMR octroyées par la CT ces cinq dernières années (23,87–90) :

Une tendance claire semble se dessiner : il semble de plus en plus difficile d'obtenir des ASMR I,II ou III. Le nombre de soumissions de dossiers ne va pas nécessairement de pair avec une augmentation systématique de médicaments innovants entrant sur le marché, ces derniers devant être jugés sur la base de leur apport thérapeutique.

## **6. Conclusion**

L'accès au marché est un métier relativement récent, regroupant de nombreuses compétences et se montre de plus en plus cruciale dans le contexte d'une régulation de l'accès au marché des médicaments de plus en plus importante. L'environnement économique des produits de santé en France est de plus en plus contraint et cette situation impacte autant l'industrie pharmaceutique que les institutions de santé qui doivent s'adapter en fonction de leurs objectifs respectifs. Les laboratoires pharmaceutiques se doivent d'être rémunérés pour leur effort d'innovation et d'investissements en recherche et développement tandis que les institutions doivent permettre l'accès de ces nouveaux traitements au juste prix et à l'ensemble des patients qui en ont besoin.

En effet, l'ère des médicaments issus de la recherche chimique à coût modéré pour des maladies chroniques touchant des millions de personnes (diabète, maladies cardio-vasculaires etc.) semble toucher à sa fin. Aujourd'hui les innovations pharmaceutiques sont de plus en plus ciblées et utilisent des technologies du vivant (biotechnologies) pour fournir le plus souvent des améliorations à de petites populations de patients. Nous pouvons citer l'exemple récent de la technologie CAR-T qui avec un concept de personnalisation très développé puisque le traitement est complètement individualisé en utilisant dans sa fabrication les propres cellules du patient (91). Ces innovations sont accompagnées d'un coût parfois très élevé, et les systèmes de santé doivent alors évoluer afin de préparer l'arrivée de ces futurs traitements tout en maintenant une enveloppe budgétaire de plus en plus contrainte.

La reconnaissance d'une innovation, apportant une amélioration significative dans la prise en charge de la pathologie du patient est clef pour garantir l'accès au remboursement d'un nouveau traitement. Le niveau d'innovation reconnu à travers l'ASMR impactera directement sur la négociation de son prix et selon qu'il puisse bénéficier ou non de la garantie de prix européen comme défini dans l'accord cadre LEEM-CEPS. Or depuis maintenant plusieurs années, nous pouvons constater une tendance qui semble aller vers une augmentation de la difficulté à voir un médicament reconnu comme innovant et à obtenir des notes d'ASMR élevées. Il est donc d'autant plus essentiel que lorsqu'un médicament obtient cette garantie de prix, il la conserve le long des cinq années prévues par l'accord-cadre.

La garantie de prix européen est donc une disposition essentielle de l'accord-cadre LEEM-CEPS, et notre analyse démontre qu'elle semble globalement respectée. Cependant, dans certaines conditions, l'accord-cadre peut être rompu en fonction de facteurs concurrentiels et réglementaires que le laboratoire ne peut pas toujours contrôler. En effet, des modifications législatives ou des changements de politiques institutionnelles impactant directement l'environnement économique du médicament interviennent chaque année lors de l'examen de la LFSS et l'accord-cadre peut directement être impacté par ces changements.

Plusieurs facteurs semblent intervenir dans la perte de la garantie de prix européen. Les réévaluations d'ASMR effectuées par la CT, les rapports de plan de gestion des risques et d'analyses complémentaires concluant sur des résultats moins favorables que prévus, les négociations de remises et de baisses de prix entre le laboratoire et le CEPS, la concurrence de médicaments ayant la même indication et arrivant sur le marché ou encore les différents accords que le CEPS et le laboratoire peuvent conclure entre eux.

Il serait intéressant de poursuivre l'observation des produits analysés dans ce travail afin d'obtenir un recul complet, jusqu'au moment où tous les médicaments auront atteint leurs cinq années de commercialisation complète (et donc de potentielle garantie de prix) pour définitivement conclure si les dispositions relatives à la garantie de prix européen ont bien été respectées.

Il faudra également surveiller dans les prochaines années si ces décisions entraînent un tournant dans la politique conventionnelle, et si des modifications interviendront directement et en profondeur au sein de l'accord cadre (l'accord cadre en vigueur doit être renégocié en décembre 2018). Des avantages comme peuvent l'être la protection de prix européen vont peut-être perdurer, évoluer ou complètement disparaître pour être remplacés par d'autres dispositions. Nous pouvons également nous poser la question de l'évolution des organismes d'évaluation des technologies de la



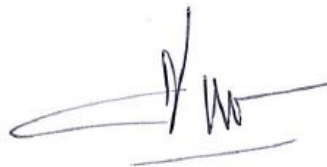
santé et des critères relevant de leurs prérogatives, qui jouent un rôle de plus en plus important (comme en témoigne le rapport de Dominique POLTON sur la fusion des critères SMR et ASMR) . Par ailleurs, l'efficacité d'un produit évalué par la CEESP deviendra peut-être un critère obligatoire et non indicatif comme aujourd'hui afin d'obtenir le remboursement d'un médicament. Des études de suivi en vie réelle des médicaments avec un certain niveau de résultat attendu seront peut-être obligatoirement associées à un traitement si un remboursement est octroyé par l'assurance maladie. Toutes ces situations hypothétiques sont autant de scénarios plausibles qui entraîneraient des changements importants pour l'accès au marché des médicaments, autant pour l'industrie pharmaceutique que pour les instances de régulations.

Quoique l'avenir réserve, il est certain que l'accès au marché et les métiers associés se spécialiseront afin de s'adapter à ces futures évolutions. Réussir à la fois à soutenir l'innovation au sein des laboratoires pharmaceutiques, tout en respectant les exigences des institutions de santé et la solvabilité du système, reste un défi majeur pour les acteurs de l'accès au marché. Le but final restera cependant toujours, pour les différents acteurs, de garantir l'accès au meilleur traitement disponible, à l'ensemble des patients qui en ont besoin.

**Le Directeur de thèse,**



**Le Président,**



**Vu pour l'autorisation de  
Soutenance**

**Dijon, le 31/01/2018  
Le Doyen,**



## Bibliographie

1. Wang L, Executive SP, Practice MA. Planning for Change : Adapting to Shifts in the Global Market Access Landscape.
2. WTO | Market Access For Goods - Gateway" Wto.org, 2017 Web 4 Feb 2017.
3. Kumar A, Juluru K, Thimmaraju PK, Reddy J, Patil A. Pharmaceutical market access in emerging markets: concepts, components, and future. 2014;1:1–4.
4. Simon Dawson and Elliot Rosen. Pharma Field: Market Access in practice, do you have a strategy?
5. Les métiers des entreprises du médicament « Etude sur les métiers émergents ». 2011;1–49.
6. Site internet de l'INSERM - Médicament : de l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. Available from: <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie>
7. Li JW-H, Vederas. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier? Science [Internet]. 2009;325(5937):161–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19589993>
8. Site internet du LEEM: Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. Available from: <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>
9. Site internet de l'INSERM: Evaluation clinique chez l'homme : sécurité et efficacité [Internet]. Available from: <https://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/medicament-de-l-eprouvette-a-la-pharmacie/evaluation-clinique-chez-l-homme-securite-et-efficacite>
10. ANSM. Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain - Avis aux demandeurs. 2014;1–52. Available from: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf)
11. The European Parliament and the Council of the European Union, Parliament THEE, Council THE, The OF, Union E. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Off J Eur Union [Internet]. 2004;136(1):1–33. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004R0726:EN:HTML>
12. European Parliament. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. Off J Eur Communities [Internet]. 2001;L 311/67:1–15. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:en:PDF>
13. The European Parliament and the Council of the European Union. Directive 2004/27/EC, of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Off J Eur Union. 2004;L(726):34–57.
14. Site officiel de l'ANSM [Internet]. Available from: [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
15. EMA. Site internet de l'Agence Européenne du Médicament. Available from:

- [https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema\\_fr](https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_fr)
16. Creation de la HAS: Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000625158#LEGISCTA000006127140>
  17. HAS. La Commission de la Transparence (CT) Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement. 2014.
  18. HAS. La Commission évaluation économique et de santé publique ( CEESP ).
  19. Ministère des solidarités et de la santé. Décret no 2012-1116 du 2 octobre 2012 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé. 2016;
  20. Fonctionnement du CEPS. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>
  21. Décret n°67-441 du 5 juin 1967 RELATIF AU REMBOURSEMENT DES MEDICAMENTS AUX ASSURES SOCIAUX.
  22. Article R163-3 - version 1.0 (1985) - Modifié [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006746697&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=19901121&fastPos=31&fastReqId=1565316581&navigateur=navigatortexte&modifier=CODE&oldAction=rechExpTexteCode>
  23. HAS. Rapport d'activité de la HAS 2016. 2016; Available from: [https://www.has-sante.fr/rapport/2016/docs/rapport\\_activite\\_HAS\\_2016.pdf](https://www.has-sante.fr/rapport/2016/docs/rapport_activite_HAS_2016.pdf)
  24. Arrêté du 19 mai 2004 portant création d'un groupe de travail sur l'impact de santé publique des médicaments. 2016;2005.
  25. Dominique Polton. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. 2015;168.
  26. Bernard LP, Polton D, France L. Communiqué de presse : Remise du rapport « Les données de vie réelle, un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé - L'exemple du médicament ». 2017; Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/171219-cp\\_donnees\\_en\\_vie\\_reelle.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/171219-cp_donnees_en_vie_reelle.pdf)
  27. Article L.162-16-4 du code de la sécurité sociale: principes et critères généraux de fixation des prix des médicaments. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740846&dateTexte=&categorieLien=cid>
  28. LEEM. LA POLITIQUE CONVENTIONNELLE ETAT/ENTREPRISES DU MEDICAMENT. :1-9. Available from: <http://www.leem.org/sites/default/files/774.pdf>
  29. Loi de financement de la sécurité sociale pour 2003 [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000235196&dateTexte=20170619>
  30. LEEM - CEPS. accord cadre LEEM-CEPS 31 Decembre 2015.pdf.

31. LEEM/CEPS. ACCORD CADRE CEPS LEEM signé 5 décembre 2012 [Internet]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_du\\_051212.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_du_051212.pdf)
32. LEEM/CEPS. ACCORD CADRE CEPS LEEM signé 11 janvier 2016 [Internet]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_version\\_definitive\\_20151231.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf)
33. LOI constitutionnelle no 96-138 du 22 février 1996 instituant les lois de financement de la sécurité sociale [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000741468&categorieLien=id>
34. Constitution du 4 octobre 1958 - Article 34. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=LEGIARTI000019241018&cidTexte=LEGITEXT000006071194&dateTexte=vig>
35. Etapes d'adoption d'une Loi de Finance [Internet]. Available from: <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/finances-publiques/ressources-depenses-etat/budget/quelles-sont-etapes-adoption-loi-finances.html>
36. Constitution du 4 octobre 1958 - Article 47-1 [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=LEGIARTI000019241050&cidTexte=LEGITEXT000006071194>
37. Article LO111-3 du code de la securite sociale [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006073189&idArticle=LEGIARTI000006740078&dateTexte=&categorieLien=cid>
38. DUFOUR A-C. Le bilan des lois de financement de la sécurité sociale dans le domaine de la santé [Internet]. Available from: <https://www.cairn.info/revue-les-tribunes-de-la-sante-2011-3-page-69.htm>
39. La régulation du système de santé - qu'est ce que l'ONDAM [Internet]. Available from: <http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/protection-sociale/regulation-systeme-sante/qu-est-ce-que-ondam.html>
40. Nationale A. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2018. 2018; Available from: <http://www.assemblee-nationale.fr/15/pdf/projets/pl0269.pdf>
41. DSS/DGOS. ONDAM ET DÉPENSES DE SANTÉ ANNEXE 7 du PLFSS 2017. 2017; Available from: [http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe\\_7-2.pdf](http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/annexe_7-2.pdf)
42. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033680665&categorieLien=id>
43. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/texte>
44. CNAMTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses 7 juillet 2016 Propositions de l'Assurance Maladie pour 2017 [Internet]. Available from: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/rapport\\_charges\\_produits\\_2017.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/rapport_charges_produits_2017.pdf)

45. Maladie A. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses Propositions de l'Assurance Maladie pour 2018. Available from: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Cnam\\_RAPC18\\_interactif.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Cnam_RAPC18_interactif.pdf)
46. Ministère des solidarités et de la santé. Lettre d'orientation ministérielle au CEPS [Internet]. Available from: [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la\\_lettre\\_d\\_orientation\\_des\\_ministres\\_du\\_17\\_aout\\_2016-2.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/la_lettre_d_orientation_des_ministres_du_17_aout_2016-2.pdf)
47. LEEM. Lettre d'orientation des ministres au Président du CEPS, Analyse du LEEM. 2018;2018(d).
48. HAS - Commission de la Transparence. Site internet de la Haute Autorité de Santé. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_412210/en/commission-de-la-transparence](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_412210/en/commission-de-la-transparence)
49. Ministère des solidarités et de la santé. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS [Internet]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
50. AMELI. Base des Médicaments et Informations Tarifaires [Internet]. Available from: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI)
51. HAS - Commission de la Transparence. Avis de la Commission de la Transparence - FIBROGAMMIN mars 2010. 2010;1–7. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/fibrogammin\\_-\\_ct-7418.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/fibrogammin_-_ct-7418.pdf)
52. HAS. Avis de la commission de la transparence du 10 février 2010 - ILARIS. 2010;1–11. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ilaris\\_-\\_ct-7256.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/ilaris_-_ct-7256.pdf)
53. HAS. Avis de la commission de la transparence du 6 octobre 2010 - Levact. 2010;1–21. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/levact\\_-\\_ct-8297.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/levact_-_ct-8297.pdf)
54. HAS. Avis de la commission de la transparence du 19 mai 2010 - HAVRIX. 2010;1–10. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/havrix1440adultes\\_-\\_ct-8197.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/havrix1440adultes_-_ct-8197.pdf)
55. HAS. Avis de la commission de la transparence du 19 mai 2010 - AVAXIM. 2010;1–7. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/avaxim160adultes\\_-\\_ct-8198.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/avaxim160adultes_-_ct-8198.pdf)
56. HAS. Avis de la commission de la transparence du 30 juin 2010 - REVOLADE. 2010;14:1–18. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/revolade\\_-\\_ct-8151.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/revolade_-_ct-8151.pdf)
57. HAS - Commission de la Transparence. Avis de la commission de la transparence du 4 février 2015 - NPLATE. 2015;1–26.
58. ORPHANET. Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques Classement par prévalence ou incidence décroissante. 2016; Available from: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence\\_des\\_maladies\\_rares\\_par\\_prevalence\\_decroissante\\_ou\\_cas.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf)
59. HAS. Avis de la commission de la transparence du 9 mars 2011 - RIASTAP. 2011;2010:1–10. Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011->

- 04/riastap\_-\_ct-\_9732.pdf
60. HAS. Avis de la commission de la transparence du 24 juin 2009 - CLOTTAFACT. 2009;1:1–9.
  61. CT/HAS. Avis de la commission de la transparence du 4 janvier 2012 - Votubia [Internet]. Vol. 2011. 2012. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/votubia\\_04012012\\_ct11628.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/votubia_04012012_ct11628.pdf)
  62. HAS. Avis de la commission de la transparence du 14 decembre 2011 - INCIVO. 2011;1–22. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/incivo\\_14\\_12\\_2011\\_avis\\_ct11500.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/incivo_14_12_2011_avis_ct11500.pdf)
  63. Décision du 9 octobre 2014 fixant les prix de spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - INCIVO. 2015;2014. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000029597090](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000029597090)
  64. HAS. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). 2014; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite\\_c\\_prise\\_en\\_charge\\_anti\\_viraux\\_aad.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf)
  65. Avis de la HAS relative a l'arrêt de commercialisation de INCIVO [Internet]. Available from: <https://www.hepatites-info-service.org/?Arret-de-la-commercialisation-du>
  66. HAS. Avis de la commission de la transparence du 20 novembre 2013 - XTANDI. 2013;112:1–16. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13108\\_XTANDI\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT13108.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13108_XTANDI_PIC_INS_Avis2_CT13108.pdf)
  67. Ministère des solidarités et de la santé. Décision du 28 août 2015 fixant les prix de spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - XTANDI. 2015;28–9. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000031108313](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000031108313)
  68. Avis de la commission de la transparence du 3 octobre 2012 - ZELBORAF. 2012;1–12. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf\\_03102012\\_avis\\_ct12121.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/zelboraf_03102012_avis_ct12121.pdf)
  69. Décision du 14 janvier 2015 fixant les prix de spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - ZELBORAF. 2015;34009. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000030094040](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000030094040)
  70. Avis de la commission de la transparence du 29 février 2012 - ZYTIGA. 2012;1–11. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zytiga\\_29022012\\_ct11654.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/zytiga_29022012_ct11654.pdf)
  71. Ministère des solidarités et de la santé. Décision du 7 mars 2014 fixant les prix de spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux - ZYTIGA. 2014;34009. Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000028691395](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000028691395)
  72. Cilag LJ. Avis de la commission de la transparence du 12 juin 2013 - extension ZYTIGA. 2013;120:1–17. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12826\\_ZYTIGA\\_EI\\_Avis2\\_CT12826.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12826_ZYTIGA_EI_Avis2_CT12826.pdf)
  73. HAS. Avis de la commission de la transparence du 3 decembre 2014 - REVESTIVE. 2014;1–20. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/revestive\\_pic\\_ins\\_avis2\\_ct13835.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/revestive_pic_ins_avis2_ct13835.pdf)

74. Ministère des solidarités et de la santé. JO - Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques - REVESTIVE. 2016;2016.
75. AFEF. Avis de la commission de la transparence du 14 mai 2014 - SOVALDI. 2014;28:1–39. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392\\_SOVALDI\\_Insc\\_PIC\\_Avis\\_1\\_CT13392.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis_1_CT13392.pdf)
76. AFEF. Recommandations de l'AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C. 2017;
77. Sovaldi: Accord sur le prix très élevé d'un traitement innovant contre l'hépatite C. Available from: [http://abonnes.lemonde.fr/sante/article/2014/11/20/hepatite-c-accord-sur-le-prix-du-sovaldi-en-france\\_4526251\\_1651302.html](http://abonnes.lemonde.fr/sante/article/2014/11/20/hepatite-c-accord-sur-le-prix-du-sovaldi-en-france_4526251_1651302.html)
78. HAS. Avis de la commission de la transparence du 3 avril 2013 - XALKORI. 2013;1–15. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12648\\_XALKORI\\_Ins\\_Avis2\\_CT12648.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12648_XALKORI_Ins_Avis2_CT12648.pdf)
79. HAS. Avis de la commission de la transparence du 5 avril 2017 - XALKORI. 2017;1–16. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16041\\_XALKORI\\_PIC\\_EI\\_CPNPC\\_ALK\\_1ere\\_ligne\\_Avis2\\_CT16041.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16041_XALKORI_PIC_EI_CPNPC_ALK_1ere_ligne_Avis2_CT16041.pdf)
80. HAS. Avis de la commission de la transparence du 13 janvier 2016 - OPDIVO. 2016;
81. HAS. Avis de la commission de la transparence du 11 janvier 2017 - OPDIVO. 2017;1–20. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15261\\_OPDIVO\\_non\\_epidermoide\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15261.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15261_OPDIVO_non_epidermoide_PIC_INS_Avis3_CT15261.pdf)
82. Base de donnée publique des médicaments - Avis de la CT - ASMR OPDIVO [Internet]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66367812>
83. Janssen-cilag L. Avis de la commission de la transparence du 3 avril 2013 - Prezista [Internet]. 2013. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12639\\_PREZISTA\\_ins\\_sol\\_buv\\_EI\\_cp\\_avis\\_2\\_CT12639\\_12640.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12639_PREZISTA_ins_sol_buv_EI_cp_avis_2_CT12639_12640.pdf)
84. HAS. Avis de la commission de la transparence du 13 janvier 2010 - ELLAONE. 2010;1:1–11. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/ellaone\\_-\\_ct-7137.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/ellaone_-_ct-7137.pdf)
85. HAS. Avis de la commission de la transparence du 7 janvier 2015 - ENTYVIO. 2015;1–39.
86. Rapport d'activité du Comité économique des produits de santé. 2016;
87. HAS. Rapport d'activité de la HAS | 2015. 2015; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport\\_activite\\_2015.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport_activite_2015.pdf)
88. HAS. Rapport d'activité de la HAS | 2014. 2014; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/rapport\\_activite\\_2014.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-07/rapport_activite_2014.pdf)
89. Rapport d'activité HAS | 2013. 2013; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/rapport\\_activite\\_has\\_2013.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/rapport_activite_has_2013.pdf)
90. Rapport d'activité HAS | 2012. 2012; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/ra2012\\_has.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/ra2012_has.pdf)

91. Rivière I, Sadelain M, Car CD. Chimeric Antigen Receptors : A Cell and Gene Therapy Perspective. *Mol Ther* [Internet]. 2017;25(5):1117–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.034>



## ANNEXE 1 : Fiche métier du LEEM, responsable d'accès au marché



### Responsable d'accès au marché

Famille : Commercialisation  
Diffusion Domaine d'activité :  
Pharmaco-économie

#### Autres appellations

- Responsable Market Access

#### Missions

Piloter la définition de la stratégie d'accès et de maintien sur le marché des médicaments en démontrant leurs apports thérapeutiques et sociétaux, afin de garantir les meilleures conditions économiques des médicaments pour le laboratoire et les modalités de prise en charge bénéfiques au patient et au médicament.

#### Activités principales

- Proposition et déploiement des approches stratégiques d'accès au marché en coordination avec le marketing, le médical, le réglementaire, la R&D et le planning stratégique
- Traduction du profil produit en proposition de valeur du produit, et en particulier maximisation de la valeur du produit vis-à-vis des évaluateurs-payeurs au regard du rapport bénéfice/risque
- Démonstration de la valeur du produit tout au long de son cycle de vie et de la preuve de son efficience
- Valorisation de la proposition de valeur du produit auprès des différentes parties prenantes internes et externes impliquées dans la mise sur le marché du produit
- Suivi de la mise en place des plans d'accès au marché (dossier prix et remboursement)
- Suivi de l'insertion optimale du produit dans le système d'organisation des soins
- Collaboration avec les différents acteurs clés de la santé, à partir de l'argumentation sur le bénéfice et la valeur du produit
- Réalisation d'une veille sur l'évolution des modèles de santé et acteurs de prise en charge financière des traitements
- Intégration des actions de maîtrise des dépenses de santé concernant les produits dans le développement de la stratégie d'accès au marché
- Positionnement du laboratoire en partenaire des autorités de Santé

# ANNEXE 2 : Infographie sur le circuit de développement et de commercialisation d'un médicament

**1 - Recherche fondamentale**  
Découverte d'une molécule d'intérêt thérapeutique

**2 - Évaluation préclinique**  
Les premiers pas du développement d'un médicament

Études conduites *in vivo* sur des modèles animaux, *in vitro* sur des modèles cellulaires et *in silico* sur des modèles informatiques

**3 - Évaluation clinique**  
Évaluer la sécurité et l'efficacité du médicament chez l'Homme

Un essai clinique ne peut démarrer qu'après un avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament des produits de santé (ANSM)

Les étapes 2 et 3 (3.1, 3.2, 3.3) durent de 10 à 12 ans

**3.1 - Évaluer la toxicité du médicament**

Étude conduite sur une vingtaine de volontaires sains

**3.2 - Trouver la bonne dose et évaluer les effets indésirables**

Étude conduite sur 100 à 300 patients volontaires

**3.3 - Évaluer l'efficacité du médicament et la comparer à celle des traitements existants (ou à celle d'un placebo)**

Étude conduite sur plusieurs centaines à plusieurs milliers de patients volontaires (selon la pathologie)

Les étapes 4 et 5 durent de 1 à 3 ans

**4 - Autorisation de mise sur le marché (AMM) :**  
obtenir le feu vert pour la commercialisation du médicament

L'agence du médicament examine l'ensemble des données relatives à la sécurité et à l'efficacité du médicament

**5 - Prix du médicament et taux de remboursement**

Le dossier d'AMM est examiné par la Commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) qui donne son avis sur le niveau de service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux traitements déjà sur le marché. Ces deux critères permettent de fixer le prix du médicament et son niveau de remboursement par l'assurance maladie.

**6 - Pharmacovigilance : pas de relâche après la mise sur le marché**

Au bout de 10 à 15 ans de développement, le médicament est disponible. L'évaluation du médicament se poursuit après sa commercialisation, grâce à des études conduites par des chercheurs et aux retours de médecins et de patients.

## **ANNEXE 3 : Accord-cadre entre le CEPS et le LEEM 2008-2011, article relatif à la garantie de prix européen**

### **CHAPITRE II : MEDICAMENTS VENDUS EN OFFICINE. CONVENTIONS**

#### **ARTICLE 4 : LE CADRE CONVENTIONNEL**

Il est proposé à toute entreprise pharmaceutique exploitant des médicaments remboursables par l'assurance maladie obligatoire et certifiée conformément à l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale de conclure avec le comité économique des produits de santé une convention pluriannuelle.

Les conventions sont établies de sorte à assurer, de façon adaptée à la situation particulière de chaque entreprise et à ses perspectives de développement, dans le respect des règles établies par le code de la sécurité sociale et en conformité avec les orientations adressées chaque année par les ministres au comité, l'application du présent accord.

Dans ce cadre et sauf exception justifiée par une spécificité du marché français, les conventions garantissent pour les médicaments d'ASMR de niveau I à III, sur une période de 5 ans à compter de leur première mise à disposition aux patients par leur inscription au remboursement en ville ou à l'hôpital, que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 7.

Bénéficient également de cette garantie les médicaments auxquels a été reconnue une ASMR IV par rapport à des médicaments ayant obtenu récemment une ASMR de niveau I à III et pour lesquels il ressort de l'avis de la commission de la transparence que cette évaluation est plus favorable que celle qui leur aurait valu un partage d'ASMR par rapport à ces comparateurs.

Cette garantie est augmentée d'un an pour les médicaments pédiatriques mentionnés à l'article 10 et pour lesquels ont été réalisées des études en application d'un plan d'investigation pédiatrique établi avec le Conseil de l'AFSSAPS.

Les entreprises informent le comité des modifications de prix significatives intervenues sur ces marchés.

Pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATU, les entreprises s'engagent à prendre les mesures nécessaires à leur mise en conformité avec les dispositions de l'AMM, de façon à respecter le délai fixé par l'AFSSAPS pour ce faire, ainsi qu'à déposer la demande d'inscription au titre de l'AMM sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et/ou sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux au plus tard 30 jours après la notification de la décision d'AMM ou des mentions spécifiques nationales.

A défaut, la durée de la garantie de prix européen est réduite à due concurrence du retard constaté. Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau IV ou V pour une population significativement supérieure à celle de l'ASMR ayant justifié la garantie, la durée initiale de la garantie de prix européen peut être raccourcie.

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau I à III, la durée initiale de la garantie de prix européen peut être allongée dans la limite d'un an, sous réserve que cette indication nouvelle s'adresse à une population nouvelle significative par rapport à la population bénéficiant de l'indication initiale.

## ANNEXE 4 : Accord cadre entre le CEPS et le LEEM 2012, article relatif à la garantie de prix européen

### CHAPITRE II : MEDICAMENTS VENDUS EN OFFICINE. CONVENTIONS

#### Article 4 : Le cadre conventionnel

Il est proposé à toute entreprise pharmaceutique exploitant des médicaments remboursables par l'assurance maladie obligatoire et certifiée conformément à l'article L. 162-17-4 du code de la sécurité sociale de conclure avec le comité économique des produits de santé une convention pluriannuelle.

4

u 97

Les conventions sont établies de sorte à assurer l'application du présent accord, de façon adaptée à la situation particulière de chaque entreprise et à ses perspectives de développement, dans le respect des règles établies par le code de la sécurité sociale et en conformité avec les orientations adressées chaque année par les ministres au comité.

Dans ce cadre et sauf exception justifiée par une spécificité du marché français, les conventions garantissent pour les médicaments ayant d'une part demandé et obtenu une ASMR de niveau I à III et d'autre part recueilli un avis médico-économique de la CEESP, émis dans le respect des délais réglementaires, permettant au CEPS d'établir les conditions de leur efficacité, que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix le plus bas parmi ceux pratiqués sur les 4 principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 7 sur une période de 5 ans à compter de leur première mise à disposition aux patients par leur inscription au remboursement en ville ou à l'hôpital. Bénéficient également de cette garantie les médicaments auxquels a été reconnue une ASMR IV par rapport à des médicaments ayant obtenu récemment une ASMR de niveau I à III et pour lesquels il ressort de l'avis de la commission de la transparence que cette évaluation est plus favorable que celle qui leur aurait valu un partage d'ASMR par rapport à ces comparateurs. Cette garantie est augmentée d'un an pour les médicaments pédiatriques mentionnés à l'article 10 et pour lesquels ont été réalisées des études en application d'un plan d'investigation pédiatrique établi avec le Conseil de l'ANSM. En cas de dépréciation forte et rapide de la livre par rapport à l'euro, il n'est tiré à court ou moyen terme aucune conséquence sur les prix français du nouveau prix, exprimé en euros, des médicaments vendus au Royaume-Uni pour ceux de ces médicaments dont les prix ont été fixés antérieurement à cette dépréciation. Pour les médicaments sous ATU de cohorte, le CEPS peut demander conventionnellement soit une réduction de la durée de la garantie de prix en prenant en compte la durée de l'ATU et le nombre de patients traités sous ATU, soit le remboursement de tout ou partie des dépenses exposées au titre de l'ATU.

Afin d'assurer la parfaite instruction de la demande de prix par le comité économique, l'entreprise lui communique les volumes de vente prévisionnels ou constatés du produit concerné pour chacun des marchés européens comparables mentionnés à l'article 7. Elle transmet également au CEPS la version électronique et paramétrable du modèle médico-économique élaboré par l'entreprise.

L'entreprise communique tous les ans au comité les prix, les volumes des ventes et les modalités de prise en charge sur les marchés européens comparables durant la période de garantie de prix.

#### Révision des prix et des clauses

Les prix et les clauses afférentes peuvent être révisés à la demande de l'entreprise ou à celle du Comité, en particulier lorsque survient une modification des éléments qui avaient justifié le prix en vigueur ou les engagements souscrits, lorsque des données nouvelles apparaissent, en France ou dans l'Union européenne, notamment en ce qui concerne l'évaluation de la spécialité, l'analyse médico-économique ou les prix pratiqués ou lorsque les produits indispensables mentionnés à l'article 12 connaissent une variation importante de leurs coûts de production, notamment liés à des exigences de sécurité sanitaire.

L'avenant initial peut prévoir que les conditions d'exploitation du produit peuvent être conventionnellement révisées au regard des volumes de ventes constatés, tant en France que sur

---

les marchés européens comparables, considérés dans leur ensemble. Dans son analyse, le Comité appréciera notamment les conditions respectives d'utilisation et de mise sur les marchés.

#### Révision de la durée de garantie

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau IV ou V pour une population significativement supérieure à celle de l'ASMR ayant justifié la garantie, la durée initiale de la garantie de prix européenne peut être raccourcie.

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau I à III, la durée initiale de la garantie de prix européen peut être allongée dans la limite de un an, sous réserve que cette indication nouvelle s'adresse à une population nouvelle significative par rapport à la population bénéficiant de l'indication initiale.

Pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATU, les entreprises s'engagent à prendre les mesures nécessaires à leur mise en conformité avec les dispositions de l'AMM, de façon à respecter le délai fixé par l'ANSM pour ce faire, ainsi qu'à déposer, pour les médicaments concernés, la demande d'inscription au titre de l'AMM sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et/ou sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux au plus tard 30 jours après la notification de la décision d'AMM ou des mentions spécifiques nationales. A défaut, la durée de la garantie de prix européen est réduite à due concurrence du retard constaté.

#### Révision de l'avenant

Lorsque la fixation du prix, du tarif ou du prix de cession est assortie d'une clause de volume établie par référence à la population cible du médicament ou à la population cible de l'indication pour laquelle ce médicament s'est vu reconnaître une ASMR, y compris pour les médicaments visés à l'article 10 bis, l'évolution des données épidémiologiques pertinentes, ainsi que les données de nature à entraîner une révision de la population cible qui résulteraient d'études post AMM demandées par les autorités de santé, peuvent donner lieu, après consultation sur ce point de la commission de la transparence et sur la base d'un dossier accompagné d'une synthèse des données actualisées de pharmacovigilance, à révision de l'avenant.

## ANNEXE 5 : Accord-cadre entre le CEPS et le LEEM 2016, article relatif à la garantie de prix européen

### **Article 9 : Garantie de prix des produits apportant une ASMR I, II et III**

#### **a) Description du dispositif et médicaments concernés**

Sauf exception justifiée par une spécificité du marché français, les conventions garantissent pour certains médicaments que le niveau de prix ne sera pas inférieur au prix pratiqué le plus bas parmi ceux pratiqués sur les quatre principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 8 d) du présent accord.

Sont considérés comme éligibles les médicaments ayant :

- d'une part demandé et obtenu une ASMR de niveau I à III ;
- d'autre part recueilli un avis médico-économique de la CEESP, émis dans le respect des délais réglementaires, permettant au Comité d'établir les conditions de leur efficacité selon les conditions fixées à l'article 10 du présent accord.

Bénéficient également de cette garantie :

- les médicaments auxquels a été reconnue une ASMR IV par rapport à des médicaments ayant obtenu récemment une ASMR de niveau I à III et pour lesquels un avis médico-économique de la CEESP est disponible et s'il ressort de l'avis de la commission de la transparence que cette évaluation est plus favorable que celle qui leur aurait valu un partage d'ASMR par rapport à ces comparateurs ;
- les médicaments antibiotiques à base d'une nouvelle substance active ayant obtenu une ASMR IV.

Ne sont pas considérés comme éligibles :

- les médicaments ayant obtenu une AMM octroyée sur la base d'un usage médical bien établi ;
- les médicaments pour lesquels une réserve méthodologique majeure, identifiée suite aux échanges prévus à l'article 10a), a été émise dans l'avis de la CEESP, sauf si cette réserve est reconnue comme inévitable par la CEESP ou, si la CEESP ne s'est pas prononcée sur ce point, par le Comité et sauf stipulation contraire des conventions.

Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50 M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique.

**b) Prix considérés :**

En cas de dépréciation forte et rapide de la livre par rapport à l'euro, il n'est tiré à court ou moyen terme aucune conséquence sur les prix français du nouveau prix, exprimé en euros, des médicaments vendus au Royaume-Uni pour ceux de ces médicaments dont les prix ont été fixés antérieurement à cette dépréciation.

Lorsqu'au moment de la négociation conventionnelle les prix de référence ne sont connus que pour un ou deux des quatre principaux marchés européens comparables mentionnés à l'article 8 du présent accord, le Comité

---

peut signer avec l'entreprise un avenant fixant le prix et précisant les conditions conventionnelles de sa révision, dans le respect des principes fixés au a) du présent article, dès la connaissance des prix de l'ensemble des pays de référence ou au maximum à l'issue d'une période d'un an à compter de la date de signature de l'avenant initial.

Afin d'assurer la parfaite instruction de la demande de prix par le comité économique, l'entreprise lui communique les volumes de vente prévisionnels ou constatés du produit concerné pour chacun des marchés européens comparables mentionnés à l'article 8 du présent accord. Elle transmet également au Comité la version électronique et paramétrable du modèle médico-économique élaboré par l'entreprise lorsqu'une évaluation médico-économique est requise par les règles en vigueur.

L'entreprise communique tous les ans au Comité les prix, les volumes des ventes et les modalités de prise en charge sur les marchés européens comparables durant la période de garantie de prix.

**c) Durée de la période de garantie :**

La garantie définie au a) du présent article s'applique sur une période de 5 ans à compter de la première mise à disposition aux patients des produits concernés, par leur inscription au remboursement en ville ou à l'hôpital.

Cette garantie est augmentée d'un an pour les médicaments pédiatriques mentionnés à l'article 13 du présent accord et pour lesquels ont été réalisées des études en application d'un plan d'investigation pédiatrique établi avec le conseil de l'ANSM.

Dans le cas de spécialités ayant bénéficié d'une ATU de cohorte payante, la durée de garantie de prix européen inclut la période comprise entre l'AMM et la publication du prix au Journal Officiel dans la limite de 7 mois sauf disposition conventionnelle tenant compte d'une population rejointe très faible pendant la période post-ATU et confirmée par des données de consommation.

**d) Révision de la durée de garantie en cas d'extension d'indication**

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau V ou IV, à l'exception des médicaments ayant obtenu cette ASMR IV par rapport à des médicaments ayant récemment obtenu une ASMR I à III, pour une population supérieure à celle de ou des ASMR ayant justifié la garantie, la durée initiale de la garantie de prix européen est raccourcie au maximum d'une année.

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau I à III ou une ASMR IV en comparaison de médicaments ayant récemment obtenu une ASMR I à III, la durée initiale de la garantie de prix européen est allongée dans la limite de un an, sous réserve que cette indication nouvelle s'adresse à une population nouvelle significative par rapport à la population bénéficiant de l'indication initiale.



L'entreprise communique tous les ans au Comité les prix, les volumes des ventes et les modalités de prise en charge sur les marchés européens comparables durant la période de garantie de prix.

**c) Durée de la période de garantie :**

La garantie définie au a) du présent article s'applique sur une période de 5 ans à compter de la première mise à disposition aux patients des produits concernés, par leur inscription au remboursement en ville ou à l'hôpital.

Cette garantie est augmentée d'un an pour les médicaments pédiatriques mentionnés à l'article 13 du présent accord et pour lesquels ont été réalisées des études en application d'un plan d'investigation pédiatrique établi avec le conseil de l'ANSM.

Dans le cas de spécialités ayant bénéficié d'une ATU de cohorte payante, la durée de garantie de prix européen inclut la période comprise entre l'AMM et la publication du prix au Journal Officiel dans la limite de 7 mois sauf disposition conventionnelle tenant compte d'une population rejointe très faible pendant la période post-ATU et confirmée par des données de consommation.

**d) Révision de la durée de garantie en cas d'extension d'indication**

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau V ou IV, à l'exception des médicaments ayant obtenu cette ASMR IV par rapport à des médicaments ayant récemment obtenu une ASMR I à III, pour une population supérieure à celle de ou des ASMR ayant justifié la garantie, la durée initiale de la garantie de prix européen est raccourcie au maximum d'une année.

Quand un produit qui bénéficie d'une garantie de prix européen obtient une extension d'indication avec une ASMR de niveau I à III ou une ASMR IV en comparaison de médicaments ayant récemment obtenu une ASMR I à III, la durée initiale de la garantie de prix européen est allongée dans la limite de un an, sous réserve que cette indication nouvelle s'adresse à une population nouvelle significative par rapport à la population bénéficiant de l'indication initiale.

**e) Extensions de gamme**

Lorsqu'une spécialité bénéficiant d'une garantie de prix européen fait l'objet d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché du fait de l'extension de sa gamme à une nouvelle présentation galénique ou pharmaceutique, sans extension d'indication ni modification d'ASMR par rapport aux présentations antérieures, cette garantie n'est pas modifiée. Les conditions de prix conventionnelles résultent, le cas échéant, de la prise en compte des nouveaux volumes de vente prévisionnels de cette spécialité.

**f) Délais pour les médicaments ayant bénéficié d'ATU**

---

Pour les médicaments ayant bénéficié d'une ATU, les entreprises s'engagent à prendre les mesures nécessaires à leur mise en conformité avec les dispositions de l'AMM de façon à respecter le délai fixé par l'ANSM pour ce faire, ainsi qu'à déposer, pour les médicaments concernés, la demande d'inscription au titre de l'AMM sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et/ou sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux au plus tard 30 jours après la notification de la décision d'AMM ou des mentions spécifiques nationales. A défaut, la durée de la garantie de prix européen est réduite à due concurrence du retard constaté.

## ANNEXE 6 : Méthodologie d'exploitation de la base Prismaccess©

Ci-dessous, voici un exemple de l'interface principale de la base de données Prismaccess© que nous avons utilisée pour nos recherches.

ATU / Post-ATU RTU	CT (Transparence)	CEESP	Données économiques
Spécialité Classe ATC	DCI Aire thérapeutique	Firme Date Avis CT	début fin
<input type="checkbox"/> Tout cocher / décocher <span style="float: right;">Format date : 2010 pour une année - 01-2010 pour janvier 2010</span>			
<b>Type de demande :</b> <input checked="" type="checkbox"/> Inscription <input checked="" type="checkbox"/> Ré-inscription <input type="checkbox"/> Extension d'indication <input checked="" type="checkbox"/> Ré-évaluation <input type="checkbox"/> Nouvelles données <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Radiation			
<b>Motif :</b> <input type="checkbox"/> SS <input type="checkbox"/> SSCOLL <input type="checkbox"/> COLL			
<b>Originalité :</b> <input type="checkbox"/> Nouveau produit <input type="checkbox"/> Nouvelle indication <input type="checkbox"/> Complément gamme <input type="checkbox"/> Nouvelle association <input type="checkbox"/> Générique <input type="checkbox"/> Biosimilaire <input type="checkbox"/> Hybride			
<b>SMR :</b> <input checked="" type="checkbox"/> important <input checked="" type="checkbox"/> modéré <input checked="" type="checkbox"/> faible <input type="checkbox"/> insuffisant			
<b>ASMR obtenue :</b> <input checked="" type="checkbox"/> I <input checked="" type="checkbox"/> II <input checked="" type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> V			
<b>ISP (Intérêt de Santé Publique) :</b> <input type="checkbox"/> important <input type="checkbox"/> modéré <input type="checkbox"/> faible <input type="checkbox"/> insuffisant <input type="checkbox"/> absence			
<b>Type d'AMM :</b> <input type="checkbox"/> AMM conditionnelle <input type="checkbox"/> AMM sous circonstances exceptionnelles			
<b>Autres critères de recherche :</b> <input type="checkbox"/> Médicament orphelin <input type="checkbox"/> Médicament d'exception <input type="checkbox"/> Modification SMR/ASMR post-REEVAL <input type="checkbox"/> Phase contradictoire			

**Résumé de la recherche**

**CT (Transparence)**  
*Type de demande: Inscription, Ré-inscription, Ré-évaluation, Ré-évaluation/Ré-inscription*  
*SMR: important, modéré, faible*  
*ASMR obtenue: I, II, III*

**Données économiques**  
*Inscription SS début: 06-2010*  
*Inscription SS fin: 06-2015*  
*Inscription T2A début: 06-2010*  
*Inscription T2A fin: 06-2015*  
*Inscription rétrocession début: 06-2010*  
*Inscription rétrocession fin: 06-2015*

Recherche

Cette interface se décompose en plusieurs volets, les deux utilisés pour notre analyse sont les volets CT et données économiques. Le résumé de notre recherche se trouve dans la colonne de droite.

Une fois notre recherche effectuée, nous l'avons affinée via différents filtres. Le but étant de pouvoir effectuer une extraction vers Excel de notre résultat, ainsi que de trier et de classer les médicaments retenus.

Notre document Excel final montre les médicaments extraits de la base de données avec les différentes conditions que nous avons imposées. Nous obtenons une liste de médicaments avec leurs différents dosages, ainsi que toutes les informations pertinentes qui nous permettront de

détecter une éventuelle variation de prix sous une garantie de prix européen, mais également d'en déterminer les origines.

## Application des filtres

Les filtres se divisent en plusieurs catégories et sont proposés de la façon suivant sur la base de données :

Filtres
Afficher les filtres

<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Généralités</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> CIS</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> UCD</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Taux UNCAM</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ATC Classe</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Exploitant</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ATU</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> PGR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Particularités</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Commentaires</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Unité</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Forme galénique</div>	<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>SS</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date ins SS (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date renouvellement d'inscription</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date Radiation SS</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Délai d'obtention du prix SS</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Prix Fab. HT</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Prix public TTC</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date prix SS (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date application SS</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Variation de prix SS</div>	<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Collectivités</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date ins COLL (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date Radiation COLL</div>	<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Tarification à l'activité (T2A)</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date ins T2A (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date Radiation T2A</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Délai d'inscription T2A</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Délai d'obtention du prix T2A</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Prix T2A</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date prix T2A (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date application T2A</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Variation de prix T2A</div>
<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Audition</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Audition texte</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Modification SMR/ASMR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Population cible</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Délai AMM-CT</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Nombre de patients concernés</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Cond. Prescription / Délivrance</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Et. Post-Inscription</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Médicament exception</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Médicament orphelin</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Originalité</div>	<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Transparence</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Firme</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ATC</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date Avis CT</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Type de demande</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Liste concernée</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date d'AMM</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Indication</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> SMR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Titre SMR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> SMR texte</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ASMR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Titre ASMR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ASMR texte</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ISP libellé</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> ISP texte</div>	<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Rétrocession</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date ins Rétrocession (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date Radiation Rétrocession</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Délai d'obtention du prix RETRO</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Prix Rétrocession HT</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date prix Rétrocession (JO)</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date application Rétrocession</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Variation de prix Rétrocession</div>	<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Répertoire générique</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Statut</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Libellé du groupe générique</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Libellé DCI du groupe générique</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date de création du groupe</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date de fin du groupe générique</div>
		<div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"> <input type="checkbox"/> <b>Groupe TFR</b> </div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> TFR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Tarif PPTTC</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date application TFR</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Date JO</div> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin-bottom: 5px;"><input type="checkbox"/> Reste à charge</div>	

Au vu de l'objectif de notre analyse, il n'aurait pas été pertinent de sélectionner et d'analyser tous les filtres, cela aurait simplement entraîné une dispersion de l'information essentielle. Nous avons donc fait des choix qui se sont centrés sur notre problématique d'une évolution potentielle du prix,

et de ce qui pourrait expliquer sa variation. Un maximum de 20 filtres peut être choisi en même temps sur la base de données Prismaccess©. Nous explicitons ci-dessous les choix des filtres :

### [Onglet « généralités »](#)

Nous avons conservé les classes ATC et codes CIP afin de pouvoir identifier les médicaments de façon individuelle en fonction des dosages ou de leur indication. Les codes CIP ont été particulièrement utiles lors de l'extraction vers Excel puisque plusieurs lignes pouvaient apparaître pour un seul médicament en fonction de l'évolution des ASMR ou des prix obtenus en fonction du temps.

### [Onglet « transparence »](#)

Nous avons conservé les éléments suivants :

- Date de l'avis de CT : indispensable afin de comparer le moment d'obtention de l'ASMR avec la publication du prix, cette information peut se révéler importante pour comprendre le contexte dans lequel le médicament a été mis sur le marché
- Type d'inscription : inscription ou réévaluation, ce paramètre permet de mieux saisir les évolutions de l'ASMR en fonction de l'évolution des indications par exemple
- Indication : l'ASMR dépend directement de l'indication
- Service Médical Rendu : définit le remboursement et permet de mieux appréhender le contexte dans lequel le médicament a été évalué
- Amélioration du Service Médical Rendu : permet entre autres de qualifier si un médicament est innovant ou non selon les critères de l'accord-cadre
- Population cible : permet de repérer dans certains cas les évolutions ou attributions d'ASMR qui varient en fonction des tailles de population concernées
- Médicament orphelin : l'attribution et l'évolution des ASMR pour les médicaments orphelins peuvent être foncièrement différentes des médicaments courants du fait de leur population cible parfois très réduite et de la particularité de la pathologie

### Onglet Sécurité Sociale, rétrocession, T2A

Les dates de parution du prix au JO ont été prises en compte. Elles correspondent aux dates officielles d'application du prix sur le marché.

### L'analyse des fiches économiques :

Une fois tous les médicaments extraits, triés, et les filtres appliqués, nous nous sommes penchés sur les fiches économiques fournies sur la base de données Prismaccess © pour chaque médicament. La base de données nous a permis de connaître les dates d'inscription à la Sécurité Sociale, à la T2A ou encore à la liste de rétrocession. Mais à ce stade, nous n'avons pas encore analysé les prix et leur potentielle variation. C'est ici que la fiche économique du médicament entre en jeu.

Disponible pour chaque médicament que notre extraction nous a fourni, nous avons consulté l'ensemble des fiches économiques afin de constater si une évolution du prix a eu lieu ou non. Nos critères d'extraction nous ont permis de sélectionner les médicaments ayant une garantie de prix européen ; une variation de prix suite à la consultation de la fiche économique signifie donc que la garantie de prix n'a pas été respectée pour ce médicament.

À noter que sur cette fiche se trouvent les prix publics TTC et les prix fabricants Hors Taxe de chaque médicament. Nous nous sommes basés sur une variation du prix fabricant pour affirmer si un médicament a subi une véritable baisse ou hausse de prix, les variations de TVA et les marges pharmaciens par exemple, étant indépendantes d'une décision institutionnelle de baisse de prix. En revanche, nous sommes partis du postulat qu'une baisse de prix fabricant signifiait une rupture de la protection du prix européen.

Ci-dessous, la fiche économique d'INCIVO que nous avons obtenu de notre extraction :

<b>Présentation :</b> INCIVO 375 mg (télaprévir), comprimés pelliculés (B/168) <b>DCI :</b> TELAPREVIR <b>Exploitant :</b> JANSSEN-CILAG <b>ATC :</b> J05AE11	<b>CIP7</b>	<b>CIP13</b>	<b>UCD7</b>	<b>UCD13</b>
	2173785	3400921737851	9362940	3400893629406
	<b>Statut</b>	<b>Unités</b>	<b>Forme galénique</b>	
	-	168	comprimé pelliculé	

<b>SS / COLL</b>
<b>Rétrocession</b>
<b>Particularités JO</b>
Commentaires
Délai d'accès au marché
HAS : Commission de la Transparence
<a href="#">/ Edit</a>

<b>SS / COLL</b>	
Sécurité Sociale (SS)	
<b>Inscription</b>	<b>Radiation</b>
19/07/2012	-

Prix Sécurité Sociale (SS) Extraction Graphique					
Prix Fab HT	Prix public TTC	Taux Uncam	Date application	Date JO	Variation Prix (%)
4 166,67	4 384,06	65	01/01/2016	-	0,00
4 166,67	4 384,34	100	01/02/2015	02/12/2014	0,00
4 166,67	4 384,34	65	02/01/2015	-	0,00
4 166,67	4 550,54	65	02/01/2015	17/10/2014	-50,00
8 333,33	8 638,50	65	01/01/2015	02/12/2014	0,00
8 333,33	9 059,95	65	20/07/2012	19/07/2012	0,00

<b>Agrement Collectivité (COLL)</b>	
<b>Inscription</b>	<b>Radiation</b>
19/07/2012	-

<b>Rétrocession</b>	
Rétrocession	
<b>Inscription</b>	<b>Radiation</b>
11/07/2012	-

**Particularités JO**

### [Exportation de nos résultats de la base de données Prismaccess© vers Excel](#)

Afin de pouvoir analyser de façon détaillée les caractéristiques des médicaments que nous avons obtenus, nous avons procédé à une exportation de la liste des médicaments de la base Prismaccess© vers Excel. Cela nous a permis de mettre en place des filtres sur le fichier Excel et d'autoriser des analyses facilitées de nos médicaments :

- Quelle est la durée exacte de protection du prix pour chacun de nos médicaments ?
- Combien d'ASMR I, II ou III ont précisément été obtenues et pour quels médicaments ?
- Quels sont les médicaments dont le prix a évolué au bout de un, deux ou trois ans ?

Toutes les questions ci-dessus ont pu être traitées via une extraction sur Excel.

Pour l'exportation, la base Prismaccess© permet d'effectuer l'opération de façon facilitée via une commande permettant de transférer le tableau obtenu de notre recherche depuis Prismaccess© sur Excel. Une fois le tableau exporté, nous avons pu trier nos médicaments afin de pouvoir procéder à notre analyse.

Afin de coupler notre analyse des fiches économiques à notre exportation vers Excel et d'observer si nos médicaments subissent une variation de prix, nous avons recodifié chaque produit pour relever une éventuelle variation selon des délais de 1 à 6 ans. Pour cela, nous avons créé 6 colonnes que nous avons insérées dans le tableau Excel, nous permettant de suivre l'évolution du prix de nos médicaments exportés, mais également l'amplitude de cette variation.

Afin de mieux comprendre visuellement ce que cela représente, nous trouverons ci-dessous une capture d'écran de la base de données Prismaccess© une fois que nous avons rentré nos conditions d'extraction, suivies du résultat obtenu une fois que nous avons effectué l'exportation vers Excel, puis enfin une dernière capture d'écran après élimination des scories.

### [Un des résultats obtenus sur la base de données Prismaccess©](#)

Afficher les médicaments radiés (SS/COLL)
  Afficher les Autorisation d'Importation Parallèle
  Afficher le dernier prix en vigueur

1 2 >>

	CIP7	CIP13	Présentation / Conditionnement	DCI Boite	Exploitant	Date ins SS (JO)	Date renouvellement d'inscription	Date Radiation SS	Délai d'obtention du prix SS	Prix Fab. HT	Prix public TTC	Date prix (JO)
<input type="checkbox"/>	5695751	3400956957514	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 20 ml	ALPHA-ALGLUCOSIDASE	GENZYME SAS				non applicable			
<input type="checkbox"/>	5695768	3400956957682	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 10 flacons en verre de 20 ml	ALPHA-ALGLUCOSIDASE	GENZYME SAS				non applicable			
<input type="checkbox"/>	5695774	3400956957743	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 25 flacons en verre de 20 ml	ALPHA-ALGLUCOSIDASE	GENZYME SAS				non applicable			
<input type="checkbox"/>	3476045	3400934760457	HAVRIX 720 UI/0,5 ML NOURRISSON ET ENFANT 1 Bte/1, 0,5ml en seringue préréplie, vac. inactives de l'hépatite A adsorbée suspension injectable		GLAXOSMITHKLINE	15/11/2011			545	11,66	15,24	
<input type="checkbox"/>	3377515	3400933775155	HAVRIX 1440 UI/1 ML ADULTE 1Bte de 1, 1 ml en seringue préréplie vaccin inactives de l'hépatite A adsorbée, suspension injectable		GLAXOSMITHKLINE	15/11/2011			545	17,79	23,51	15/11/2011

## Le résultat obtenu après élimination des scories

Bon tableau PM-RA - Microsoft Excel

B19 EZETROL 10 mg (ézétimibe), comprimés sous plaquettes thermoformées (B/90)

A	B	C	D	E	F
CIP13	Présentation / Conditionnement	DCI Boite	Firme	ATC	Indication
96 3400956957514	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution 0 diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	MYOZYME est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
97 3400956957514	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution 0 diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
98 3400956957514	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution 0 diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
99 3400956957514	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution 0 diluer pour perfusion 1 flacon en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
100 3400956957682	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 10 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	MYOZYME est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
101 3400956957682	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 10 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
102 3400956957682	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 10 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
103 3400956957682	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 10 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
104 3400956957743	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 25 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
105 3400956957743	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 25 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif
106 3400956957743	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion 25 flacons en verre de 20 ml	Alpha-αglucosidase	GENZYME	A16AB07	Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif

À noter qu'il peut exister plusieurs lignes pour un même code CIP, et donc une même présentation du médicament. En effet, le médicament peut avoir obtenu plusieurs ASMR et cela génère donc plusieurs lignes pour un même médicament. Il est utile de conserver ces informations pour comprendre l'évolution du médicament et des ASMR en fonction du temps.

## Capture d'écran après élimination des scories et avec implémentation des 6 colonnes de synthèse d'évolution des prix

F158 ZYTIGA est indiqué 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 dont la maladie a

A	B	M	N	O	P	Q	R
CIP13	Présentation / Conditionnement	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	6 ans
149 3400926762858	XALKORI 250 mg (crizotinib), gélules en flacon (B/60)	Non	Non	NA	NA	NA	NA
150 3400926762797	XALKORI 250 mg (crizotinib), gélules en plaquettes thermoformées (B/60)	Non	Non	NA	NA	NA	NA
151 3400927432484	XTANDI 40 mg, capsule molle Boîte de 112	Non		-10 NA	NA	NA	NA

Nous voyons ici sur cette dernière capture d'écran que nous pouvons aisément identifier (suite à l'analyse des fiches économiques) que le prix de XTANDI a vu son prix baisser de 10% lors de sa seconde année de commercialisation. Les cases contenant l'abréviation « NA » pour Non Applicable signifient que nous ne disposons pas de données pour le moment.



## ANNEXE 7 : Liste des médicaments extraits par notre analyse

1. ADCETRIS
2. AVAXIM
3. BEXSERO
4. BLINCYTO
5. CABOMETYX
6. COTELLIC
7. DIFICLIR
8. ELLAONE
9. ENTYVIO
10. FIBROGAMMIN
11. GAZYVARO
12. HAVRIX
13. HEMANGIOL
14. IBRUTINIB
15. ICLUSIG
16. ILARIS
17. IMNOVID
18. INCIVO
19. INTELENCE
20. ISENTRESS
21. JAKAVI
22. JEVTANA
23. KADCYCLA
24. KALYDECO
25. KINERET
26. LEVACT
27. MEKINIST
28. NIMENRIX
29. OPDIVO
30. ORPHACOL
31. PERJETA
32. PREZISTA
33. REVESTIVE
34. REVOLADE
35. RIASTAP
36. SIRTURO
37. SOVALDI
38. SUCCICAPTAL
39. TMC 207
40. TIVICAY
41. VAQTA
42. VIMIZIM
43. VOTUBIA
44. XALKORI
45. XTANDI
46. ZELBORAF
47. ZYTIGA

## **Évolution du prix des médicaments innovants : application de la garantie de prix européen prévu par l'accord cadre LEEM-CEPS**

**AUTEUR : Réda AMRANI JOUTEY**

### **RÉSUMÉ :**

Face à la régulation de l'accès aux innovations en France, les métiers de l'accès au marché prennent de plus en plus d'ampleur au sein des entreprises pharmaceutiques. Si la reconnaissance d'une innovation par la HAS est clef pour garantir le remboursement d'un traitement, son impact est aussi important sur la négociation de prix. En particulier dans l'application ou non, de la garantie de prix européen de 5 ans défini dans l'accord cadre LEEM-CEPS pour les médicaments innovants. Dans ce contexte, notre travail a consisté à analyser l'application de cet accord-cadre. Après une présentation du concept d'accès au marché, de l'environnement économique, et de la gouvernance de la fixation du prix des médicaments, nous avons réalisé une analyse de l'évolution du prix des médicaments innovants et du respect de la garantie de prix européen.

Notre analyse, sur la période de janvier 2010 à décembre 2017, a concerné 47 médicaments. Onze médicaments ont subi une baisse de prix dans leurs 5 premières années de commercialisation en contradiction avec la règle de l'accord-cadre. L'étude de ces baisses précoces de prix montre des causes diverses : les extensions d'indications et/ou les réévaluations d'ASMR aboutissant à un niveau plus faible, ou encore les négociations conventionnelles entre le laboratoire et le CEPS en sont des exemples. Nous avons enfin présenté les limites de notre analyse, comme le fait que nous n'avons pas encore un recul de 5 ans de commercialisation pour l'ensemble des médicaments sélectionnés. Malgré ces limites, nous pouvons conclure que la garantie de prix européen n'est pas respectée dans l'ensemble des situations, en contradiction avec l'accord-cadre.

**MOTS-CLÉS : accès au marché, accord-cadre, protection de prix européen, ASMR, SMR, LEEM, CEPS, médicaments innovants**