



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**FINANCEMENT ET ACCÈS AU MARCHÉ DES  
MÉDICAMENTS ONÉREUX DANS LES PAYS  
D'EUROPE DU SUD**

Présenté par  
**SAMUEL KIEFER**

Soutenu le 23 février 2024 devant le jury constitué de

Pr. Jean-Yves Pabst, Président et Directeur de thèse

Dr. Bruno Van Overloop, membre du jury

Dr. Jean-François Ricci, membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg

## Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté de Pharmacie

**Doyen :** Esther KELLENBEGER

**Directeurs adjoints :** Julien GODET  
Béatrice HEURTAULT  
Émilie SICK

### Professeurs

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

### PAST

Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

### **Maîtres de Conférences**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

### **Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques

### **Assistants hospitaliers universitaires**

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

# Serment de Galien

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

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 dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

# Remerciements

À mon Directeur de thèse et Président du jury, Professeur Jean-Yves Pabst,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, malgré ma demande peu commune de rejoindre ce projet à un stade avancé. Je vous remercie également pour vos enseignements et conseils au cours de mes études de pharmacie, particulièrement lors de mon premier master en Droit Pharmaceutique.

Au membre du jury, Docteur Bruno Van Overloop,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour l'ouverture que vos cours représentent pour les étudiants en pharmacie, notamment ceux de communication.

Au membre du jury, Docteur Jean-François Ricci,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury pour cette dernière étape de mon parcours universitaire de pharmacie. Je te remercie surtout pour la confiance que tu m'as accordée en m'offrant mon premier stage d'été dans le domaine du *market access*, qui m'a ouvert à une dimension totalement nouvelle de l'industrie pharmaceutique, mêlant science, économie, stratégie et droit, et qui m'a passionné. J'ai depuis orienté ma carrière universitaire et professionnelle vers ce milieu et je te suis infiniment reconnaissant pour cette opportunité.

À ma famille,

À mes parents, Caroline et Steffen, de m'avoir soutenu tout au long de ce (très long) parcours, quels que soit mes choix, de m'avoir permis d'explorer de nouvelles choses, de m'avoir ouvert sur le monde et sur les autres, de me faire toujours autant me sentir chez moi.

À mes frères et sœurs, Sarah, Jean, Adèle et Zacharie, qui, malgré la distance parfois, avez toujours été présents, à qui je sais pouvoir me confier et sur qui je sais pouvoir me reposer qu'importe la distance ou le temps.

À mes amis,

En premier lieu à Anaëlle, Juliette, Louis, Salomé et Salomé. Vous avez été là depuis le tout premier jour de mes études jusqu'à aujourd'hui, plus de sept années plus tard, et malgré le temps qui passe et la distance (particulièrement importante pour certaines), chaque jour est l'occasion de nouveaux fous rires et chaque retrouvaille donne l'impression de s'être quitté la veille.

À Vincent, Guillaume, Jules, Justine, Chloé, Louise, Rémy, Emmanuel, Benoît, Lendor, Léa, Claire, Ben, Marcel, Jen et tant d'autres sans qui ces études auraient été si différentes, qui ont fait de l'adolescent que j'étais l'adulte que je suis aujourd'hui et qui ont fait de la Faculté de Pharmacie une seconde maison, de ses étudiants une seconde famille.

À mes amis rencontrés au cours de mes masters strasbourgeois puis parisien, désormais éparpillés aux quatre coins de l'Europe et du monde.

À Sarah, pour avoir été présente si longtemps à mes côtés et pour tous ces moments partagés, qui occuperont toujours une place particulière.

Aux personnes rencontrées au cours de mes stages et alternances, en France, en Suisse ou au Vietnam et qui ont été une source d'inspiration immense pour moi. Pour vos conseils, votre professionnalisme, votre confiance, votre amitié.

À toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réussite de mes études et à me faire grandir en tant qu'être humain.

## Table des matières

Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté de Pharmacie.....	1
Serment de Galien.....	3
Remerciements.....	4
Liste des abréviations.....	8
Liste des tableaux et figures.....	12
Introduction.....	13
1 Définition et contexte de l'accès au marché des médicaments onéreux.....	15
1.1 L'accès au marché des médicaments en France et en Europe.....	15
1.1.1 Accès au marché des médicaments remboursables en France.....	15
1.1.2 Accès au marché des médicament innovants.....	19
1.1.2.1 En France.....	20
1.1.2.2 En Europe.....	24
1.1.3 Maîtrise du budget santé.....	26
1.2 Encadrement du prix des médicaments onéreux.....	29
1.2.1 Evolution.....	29
1.2.2 Accord cadre.....	29
1.3 Conclusion.....	31
2 Système de santé et financement de l'innovation dans le sud de l'Europe.....	32
2.1 Espagne.....	32
2.1.1 Généralités.....	32
2.1.1.1 Système de santé.....	32
2.1.1.2 Autorités de santé.....	33
2.1.2 Encadrement des médicaments.....	34
2.1.2.1 Fixation des prix.....	35
2.1.2.2 Financement et maîtrise budgétaire.....	36
2.1.3 Conclusion.....	37
2.2 Italie.....	38
2.2.1 Généralités.....	38

2.2.1.1	Systeme de sante.....	38
2.2.1.2	Autorites de sante .....	39
2.2.2	Encadrement des medicaments .....	40
2.2.2.1	Fixation des prix .....	41
2.2.2.2	Financement et maitrise budgetaire .....	43
2.2.3	Conclusion .....	44
3	Etude de cas : acces au marche de YESCARTA® et KYMRIAH® en Europe .....	45
3.1	France .....	46
3.2	Espagne .....	48
3.3	Italie.....	49
3.4	Discussion .....	50
4	Conclusion .....	53
5	Bibliographie .....	55

## Liste des abréviations

<b>AAC</b>	Autorisation d'Accès Compassionnel
<b>AAP</b>	Autorisation d'Accès Précoce
<b>AC</b>	Accès Compassionnel
<b>AEMPS</b>	<i>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios</i>
<b>AETS</b>	<i>Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias</i> (agence d'évaluation des technologies de santé)
<b>AGENAS</b>	Agence Nationale pour les Services de Santé Régionaux
<b>AIFA</b>	<i>Agenzia Italiana Del Farmaco</i> (Agence pharmaceutique italienne)
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
<b>AP</b>	Accès Précoce
<b>ASL</b>	<i>Aziende Sanitarie Locali</i> (Agence sanitaire locale)
<b>ASMR</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATMP</b>	<i>Advanced Therapy Medicinal Product</i>
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>ATUc</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
<b>ATUn</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
<b>CA</b>	Chiffre d'Affaires
<b>CAR-T</b>	<i>Chimeric Antigenic Receptor-T</i> (récepteur antigénique chimérique)
<b>CAT</b>	<i>Committee for Advanced Medicinal Products</i>
<b>CE</b>	Commission Européenne
<b>CEESP</b>	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique

<b>CEPS</b>	Comité Economique des Produits de Santé
<b>CHMP</b>	<i>Committee for Medical Products for Human Use</i> (Comité des produits médicaux à usage humain)
<b>CIPM</b>	<i>Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos</i>
<b>CISNS</b>	<i>Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud</i> (Conseil Interterritorial pour le Système National de Santé)
<b>CPC</b>	Cadre de Prescription Compassionnel
<b>CPR</b>	<i>Comitato Prezzi e Rimborso</i> (Comité des prix et des remboursements)
<b>CSS</b>	Conseil National de la Santé
<b>CT</b>	Commission de la Transparence
<b>CTS</b>	<i>Commissione Tecnico Scientifica</i> (Commission technique scientifique)
<b>DGOS</b>	Direction Générale de l'Offre de Soins
<b>DM</b>	Dispositifs Médicaux
<b>EMA</b>	<i>European Medicine Agency</i> (Agence Européenne du Médicament)
<b>EUnetHTA</b>	<i>European Network of Health Technology Assessment</i> (Réseau Européen des agences d'évaluation des technologies de santé)
<b>GHM</b>	Groupe Homogène de Malades
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjour
<b>GRADE</b>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>INAHTA</b>	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> (Réseau international des agences d'évaluation des technologies de santé)
<b>INCa</b>	Institut National du Cancer
<b>ISCHII</b>	<i>Instituto de Salud Carlos III</i> (institut de santé Carlos III)
<b>ISPOR</b>	<i>International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
<b>ISS</b>	<i>Istituto Superiore di Sanità</i> (Institut supérieur de la Santé)

<b>JOFR</b>	Journal Officiel de la République Française
<b>JOUE</b>	Journal Officiel de l'Union Européenne
<b>LAL</b>	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
<b>LDGCB</b>	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
<b>LEA</b>	<i>Livelli Essenziali di Assistenza</i> (niveaux de soins essentiels)
<b>LEEM</b>	Les Entreprises du Médicament
<b>LF</b>	Lymphome Folliculaire
<b>LFSS</b>	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>LHGCB</b>	Lymphome de Haut Grade à Cellules B
<b>MISAN</b>	<i>Ministerio de Sanidad</i> (ministère de la santé)
<b>MTI</b>	Médicament de Technologie Innovante
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OCDE</b>	Organisation de Coopération et de Développement Economiques
<b>ONDAM</b>	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
<b>PECT</b>	Prise En Charge Temporaire
<b>PIB</b>	Produit Intérieur Brut
<b>PLFSS</b>	Projet de Loi de Financement de la Sécurité Sociale
<b>PMBCL</b>	<i>Primary mediastinal large B-cell lymphoma</i> (lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B)
<b>PRIME</b>	<i>Priority Medicines</i>
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>QALY</b>	<i>Quality Adjusted Life Years</i>
<b>RDCR</b>	Ratio Différentiel Coût-Résultat
<b>ROSP</b>	Rémunération sur Objectif de Santé Publique
<b>RTU</b>	Recommandation Temporaire d'Utilisation

<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>SS</b>	Sécurité Sociale
<b>SSN</b>	<i>Servizio Sanitario Nazionale</i> (Service de Santé national)
<b>UNCAM</b>	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

## Liste des tableaux et figures

Tableau 1 Conditions de mise sur le marché de YESCARTA® et de KYMRIAH® en France, Espagne et Italie.....	52
Figure 1: Accès au marché des médicaments en France.....	18
Figure 2: Disposition des différentes procédures favorisant l'accès au marché de l'innovation, au cours du cycle de vie du médicament .....	24
Figure 3: Les différents mécanismes d'accès au marché de l'innovation au niveau européen .....	26
Figure 4 Processus d'accès au marché et de remboursement des médicaments en Espagne.....	35
Figure 5 Scores combinés des indicateurs de performance des LEA en Italie .....	40
Figure 6 Processus d'accès au marché et de remboursement des médicaments en Italie .....	43

## Introduction

Depuis de nombreuses années, des pays tels que la France, l'Espagne et l'Italie cherchent à améliorer leur système de santé et à favoriser l'accès à leur marché aux technologies de santé les plus innovantes pour leur population. Ces pays représentent plusieurs des grands marchés mondiaux en matière de médicaments et se sont tous dotés d'un arsenal législatif et réglementaire précis en matière d'innovation thérapeutique.

L'accès au marché de ces médicaments représente un défi double. Premièrement, un défi en termes d'évaluation. Ces technologies possèdent le plus souvent des mécanismes d'action de plus en plus compliqués, avec des effets indésirables importants, tout en ciblant des populations plus réduites, dans les maladies rares ou avancées, rendant la collecte de données plus contraignante, et donc leur évaluation. Ce défi de l'évaluation est donc un défi lié aux délais d'accès au marché, qui devraient avoir tendance à s'allonger devant la complexité des médicaments et le manque de données, mais qui, dans le même temps, doivent être les plus restreints possibles afin d'éviter une perte de chance pour les patients.

La seconde partie du défi que présentent ces technologies innovantes est économique. Bien que l'amélioration et le maintien de la santé représente un besoin virtuellement illimité, celle-ci ne peut se faire sans prendre en compte le fait que les ressources allouées à la santé sont, elles, limitées.

Depuis quelques années, la stratégie des grands groupes pharmaceutiques s'éloigne du modèle des *blockbusters*, médicaments moins chers mais aux larges populations cibles, vers celui des thérapies de précision, ou de niche, des traitements destinés à un nombre très faible de patients (parfois seulement quelques dizaines en Europe), mais particulièrement onéreux.

C'est ainsi que, depuis 2018 et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de YESCARTA® et KYMRIAH®, premiers médicaments dépassant le prix de 300 000€, le record du médicament le plus cher au monde ne cesse d'être repoussé. Le ZOLGENSMA® [1], un traitement à dose unique de l'amyotrophie spinale fabriqué par Novartis, a remporté ce titre en mai 2020 lorsqu'il a été commercialisé pour la première fois en Europe à un prix de près de 2 millions d'euros. Sept mois plus tard, en décembre, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) approuvait le LIBMELDY® [2], d'Orchard Therapeutics, une thérapie pour une maladie génétique mortelle appelée leucodystrophie métachromatique, coûtant près de 3 millions d'euros par flacon [3]. C'était ensuite au tour de Bluebird Bio qui, en juillet 2021, annonce que le SKYSONA® est approuvé par l'EMA pour le traitement d'une maladie sanguine héréditaire [4], celui-ci a été commercialisé au prix de 2,1 millions d'euros. Un an plus tard, en juillet 2022, UPSTAZA®, de l'américain PTC Therapeutics, reçoit lui aussi son AMM au sein de l'Union Européenne [5]. Dès décembre, il bénéficie d'une autorisation d'accès précoce en France, au prix jamais atteint de 3,5 millions d'euros à l'unité [3],[6].

L'un des principaux enjeux actuels en matière de santé est donc de trouver des solutions pour financer des médicaments toujours plus onéreux, mais toujours plus innovants et permettant d'apporter des réponses à des patients, jusqu'alors, en impasse thérapeutique.

Des stratégies variées de régulation financière ont ainsi été proposées par les organismes payeurs, comme une fixation du prix du médicament basée sur la performance du médicament en vie réelle, avec un remboursement partiel ou total en fonction de celle-ci. Ce type de mécanisme permet une mitigation du risque financier pour les autorités, en le partageant avec les industriels. Ces systèmes sont intéressants pour les thérapies particulièrement onéreuses devant avoir un effet au long cours, et pour lesquelles les données cliniques ne sont pas suffisantes, comme c'est par exemple le cas pour les thérapies géniques.

L'objectif de cette thèse sera d'étudier la diversité des mécanismes permettant la réduction des délais de mise sur le marché ainsi que le financement des produits de santé innovants et onéreux mis en place en France, en Espagne et en Italie, tout en reconnaissant les différences de réalités économiques, politiques et sociales auxquelles ces pays font face. Cette étude se fera notamment au travers de l'analyse du processus d'accès au marché et de remboursement des premiers représentants de ces médicaments extrêmement onéreux : YESCARTA® et KYMRIAH®.

# 1 Définition et contexte de l'accès au marché des médicaments onéreux

## 1.1 L'accès au marché des médicaments en France et en Europe

En France, le financement ainsi que l'organisation du système de soins est soumis à l'intervention directe de l'Etat, par l'intermédiaire du ministère chargé de la santé. Ses responsabilités couvrent des domaines divers allant de la mise en place des politiques de sécurité sanitaire et de santé publique ainsi que leur suivi, à la formation des professionnels de santé, la supervision et le financement des structures de soins et médicosociales, jusqu'à la fixation du coût des actes et prestations.

Le système de soin repose sur un régime d'assurance maladie obligatoire, avec obligation de cotisation. Son financement est assuré par des cotisations obligatoires dépendantes du revenu de chaque assuré, tandis que l'accès au soin est défini par le besoin.

En parallèle de ce système public, et à l'image d'autres pays européens, un système privé coexiste au travers de régimes complémentaires (mutuelles, assurances) et permet de couvrir la part des dépenses de soin non intégralement prise en charge par la solidarité nationale. En effet, sur décision de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) certaines prestations et traitements ne bénéficient pas d'un taux de remboursement de 100%, auquel cas le reste à charge sera pris en charge par le patient ou son régime complémentaire. De nombreux critères conditionnent et définissent le prix, le remboursement et le taux de prise en charge des médicaments par l'assurance maladie [7].

### 1.1.1 Accès au marché des médicaments remboursables en France

Afin qu'un médicament ait accès au remboursement en France et obtienne un prix, il doit au préalable obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Les spécialités auxquelles l'UNCAM n'a pas attribué de remboursement ont des prix libres, pouvant donc être librement fixés par le laboratoire les commercialisant immédiatement après l'AMM. Ce cas de figure n'est cependant pas le plus intéressant la plupart du temps pour les laboratoires, qui chercheront à correspondre aux critères de remboursement.

Le prix du médicament fait quant à lui l'objet de négociations entre le laboratoire et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Ce comité, placé sous la responsabilité conjointe du ministère chargé de la santé ainsi que de celui chargé de l'économie, a également pour mission de

participer à la mise en place de la politique du médicament et à son orientation, au travers notamment du levier que représente le prix de ces produits [8].

La demande d'AMM pour un médicament peut être effectuée à deux niveaux. On parlera de procédure nationale lorsque cette demande est déposée au niveau d'un état, par l'intermédiaire de son autorité compétente (l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) en France) auquel cas cette autorisation ne sera valable que sur le territoire dudit Etat. Cette voie nationale est cependant délaissée au profit de procédures européennes, permettant d'obtenir du même coup une autorisation dans plusieurs, voire tous les Etats membres. Il existe alors trois procédures : la procédure de reconnaissance mutuelle, la procédure décentralisée, et la procédure centralisée. Cette dernière, la plus courante, donne accès à une AMM reconnue par tous les Etats membres à partir d'une demande unique. Définie par le Règlement européen n°726/2004/CE du 31 mars 2004, son évaluation est opérée par un pays rapporteur ainsi qu'un pays corapporteur, tous deux désignés par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) [9]. La décision finale d'octroi de l'AMM est prise par la Commission Européenne (CE), sur avis favorable de l'EMA.

L'AMM représente une garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité du produit. Elle implique par ailleurs que les bénéfices apportés supplantent les potentiels effets indésirables (on parle alors de rapport bénéfice/risque positif). Les considérations économiques ne sont aucunement prises en compte lors de cette évaluation, où seules les données cliniques sont examinées. L'évaluation économique des produits de santé est laissée à la discrétion de chaque pays, leurs réalités politiques, économiques et sanitaires étant différentes.

En France, l'institution responsable de cette évaluation est la Haute Autorité de Santé (HAS), chaque industriel voulant accéder à un remboursement devant s'y soumettre. Il s'agit d'un organisme administratif indépendant et consultatif, chargé d'émettre avis et recommandations concernant notamment le remboursement ou non d'un produit de santé, ainsi que le taux de ce remboursement.

La HAS est elle-même subdivisée en plusieurs entités. La Commission de la Transparence (CT) est l'une d'elles. Elle a notamment pour rôle de déterminer le service médical rendu (SMR) des produits de santé en se basant sur des critères clairement établis dans la doctrine de la Commission de la Transparence, notamment d'efficacité, d'effet indésirables, de place dans la stratégie thérapeutique, de gravité de l'affection ou d'intérêt pour la santé publique [10]. Une fois cette évaluation réalisée, la CT va attribuer l'un des deux niveaux de SMR au produit :

- > SMR suffisant, ouvrant à une prise en charge par la collectivité
- > SMR insuffisant, ne permettant pas d'accéder au remboursement.

C'est sur la base de ce SMR, et donc de l'avis de la CT, que l'UNCAM fixera le taux de remboursement du produit de santé, compris entre 0 et 100%.

Par ailleurs, la CT est également chargée de déterminer s'il y a amélioration du service médical rendu (ASMR), et si tel est le cas, son importance. Contrairement au SMR, l'évaluation du produit va cette fois-ci s'effectuer en regard des alternatives thérapeutiques déjà existantes sur le marché français. Il existe là aussi plusieurs niveaux d'ASMR :

- > ASMR I, progrès thérapeutique majeur
- > ASMR II, progrès thérapeutique important
- > ASMR III, progrès thérapeutique modéré
- > ASMR IV, progrès thérapeutique mineur
- > ASMR V, absence de progrès thérapeutique

Les médicaments les plus innovants feront également l'objet d'une évaluation médico-économique de la part de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Cette commission est, au même titre que la CT, sous la tutelle de la HAS. Elle a pour objectif de délivrer un avis d'efficience, prenant en compte l'impact économique que ces innovations auraient sur les dépenses de santé, avant qu'elles ne soient mises sur le marché, et ainsi d'éclairer les décisions de fixation du prix de celles-ci. Les produits de santé soumis à une telle évaluation sont définis par une ASMR majeure, importante ou modérée (ASMR I, II et III), ainsi que par un impact prévisionnel significatif sur les dépenses de santé (soit un chiffre d'affaire estimé supérieur à 20 millions d'euros pour la deuxième année pleine de commercialisation) ou sur l'organisation des soins (une modification importante du type de prise en charge du patient ou des pratiques professionnelles courantes) [11].

Un large panel de facteurs est pris en compte lors de la fixation du prix des médicaments remboursables : l'ASMR, mais aussi le prix des traitements comparables (on parle de comparateur pertinent), ainsi que le prix du médicament en question dans d'autres pays européens.

Le prix est négocié *in fine* entre l'entreprise et le CEPS au travers d'accords conventionnels pouvant être très variés, tout en étant compris dans le périmètre défini par l'accord-cadre signé entre Les Entreprises du Médicament (LEEM) et le CEPS, régissant leurs interactions. Ces accords, et particulièrement ceux concernant les thérapies innovantes et onéreuses, seront détaillés plus loin. En cas d'impossibilité à convenir d'un prix satisfaisant les deux parties, et après dix séances de négociations infructueuses, le CEPS peut recourir à la procédure arbitrale, l'autorisant à fixer un prix de façon unilatérale [12].

Une fois le prix convenu, il sera publié au Journal Officiel de la République Française (JORF) sur décision du ministre chargé de la santé, permettant ainsi la prise en charge du médicament par la solidarité nationale [13].

Pour assurer le remboursement des médicaments, ceux-ci sont placés sur des listes, différentes selon le lieu et les conditions de leur délivrance. Pour être remboursable en officine de ville, un médicament doit être inscrit sur la liste de la Sécurité Sociale (liste SS).

Pour être remboursable dans un contexte hospitalier, trois listes différentes existent :

- > Liste des médicaments agréés aux collectivités, qui concerne les médicaments utilisés à l'hôpital et pris en charge au sein des groupes homogènes de séjour (GHS). Cette liste est établie par les ministres chargés de la santé et de la Sécurité Sociale [14].
- > Liste de rétrocession, qui concerne des médicaments pouvant être délivrés par les pharmacies à usage intérieur (PUI) à des patients en ambulatoire mais demandant des conditions de distribution, d'administration ou de suivi particulières [15].
- > Liste en sus, qui concerne des médicaments trop onéreux pour être pris en compte dans le GHS (représentant plus de 30% du coût du GHS) et trop rarement utilisés dans un groupe homogène de malades (GHM) (utilisé dans moins de 80% des GHM). Il s'agit le plus souvent de médicaments innovants. L'inscription sur cette liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la Sécurité Sociale, sur recommandation de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). Par ailleurs, cette inscription concerne des indications spécifiques et non le médicament lui-même [16].



Figure 1: Accès au marché des médicaments en France

Le délai moyen d'accès au marché, qui se définit par le temps entre l'AMM et la publication au JOFR, était en moyenne de 508 jours en 2021 en France, plaçant le pays parmi ceux en Europe où ce

délai est important (à mettre en perspective avec l'Allemagne, 128 jours, ou le Royaume-Uni, 329 jours) [17]. Par ailleurs, certaines des étapes de ce processus peuvent durer significativement plus longtemps, notamment celle de la négociation, en cas de difficulté à trouver un accord. Du point de vue de l'éthique, un délai plus long pour accéder au marché cause un retard dans l'accès des patients à ces traitements, pouvant entraîner une perte de chance. Du point de vue des entreprises pharmaceutiques, ce même délai est la cause d'une réduction du temps pendant lequel le médicament sera protégé par son brevet (celui-ci ayant une durée limitée à 20 ans, et étant déposé bien en amont de l'AMM), tout en étant commercialisé, entraînant d'importantes pertes financières.

Afin de palier à ces difficultés et d'encourager la recherche, et particulièrement le développement de thérapies innovantes, une série de dispositifs ont été mis en place en France et en Europe.

### 1.1.2 Accès au marché des médicaments innovants

Reconnaissant la singularité que représentent les thérapies innovantes, une catégorie de médicaments biologiques a été introduite dès 2003 par la directive européenne 2003/64/CE, les médicaments de technologie innovante (MTI) [18]. Cette définition est par la suite précisée par le règlement n°1394/2007, où il est question d'*advanced therapy medicinal product* (ATMP). Ceux-ci sont définis comme étant « des médicaments à usage humain basés sur des gènes, des tissus ou des cellules ». Ils offrent des « nouvelles possibilités révolutionnaires pour le traitement des maladies et des blessures ». Ils se répartissent en trois principales catégories [19] :

- > Les médicaments de thérapie génique : contiennent des gènes ayant un effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique. Ils agissent en insérant des gènes "recombinants" dans l'organisme, généralement pour traiter diverses maladies, notamment des troubles génétiques, des cancers ou des maladies de longue durée.
- > Les médicaments de thérapie cellulaire somatique : contiennent des cellules ou des tissus ayant été manipulés pour modifier leurs caractéristiques biologiques. Ils peuvent être utilisés à des fins thérapeutique, prophylactique ou diagnostique.
- > Les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire : contiennent des cellules ou des tissus ayant été modifiés de manière à pouvoir être utilisés pour réparer, régénérer ou remplacer des tissus humains.

L'un des enjeux de santé publique actuel en France et en Europe est l'accès au marché et le financement de ces thérapies innovantes et le plus souvent onéreuses, telles que les thérapies géniques. Ce sont les

mécanismes spécifiques d'autorisation de mise sur le marché ainsi que de prise en charge de ces dernières qui seront plus précisément étudiés au cours de cette thèse.

### *1.1.2.1 En France*

En France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) qui est chargée de contrôler l'accès au marché des technologies de santé, ainsi que de leur surveillance tout au long de leur cycle de vie. Cet établissement public, placé sous l'autorité du ministère de la santé, voit son champ de compétence s'appliquer aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux produits biologiques ainsi qu'aux produits cosmétiques et de tatouage [20].

Le système français prévoit des dispositifs d'accès au marché spécifiques aux thérapies innovantes, permettant d'en faciliter l'accès pour les patients.

Ces dispositifs d'accès accélérés peuvent notamment ouvrir la possibilité d'une mise sur le marché avant l'obtention de l'AMM. En effet, l'article 5 de la Directive 2001/83/CE, relatif aux médicaments à usage humain, permet aux Etats membres d'autoriser dans certains cas particuliers, et de manière exceptionnelle, l'utilisation de spécialités pharmaceutiques ne faisant pas l'objet d'une AMM [21]. Cette directive s'est traduite en France par la mise en place des systèmes d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), par ailleurs réformés en 2021. Ils se présentaient auparavant comme suit :

- > Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) : concerne les médicaments pour lesquels la sécurité et l'efficacité sont fortement présumés. Cette autorisation couvre un groupe ou un sous-groupe de patients répondants à des critères précis. Elle est délivrée sur demande du laboratoire exploitant, sous condition que celui-ci s'engage à déposer une AMM dans un délai de 2 ans après l'octroi de l'ATUc.
- > Autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) : cette autorisation s'adresse désormais à un patient unique, sur demande et sous la responsabilité de son médecin prescripteur, à condition que le médicament soit susceptible d'apporter un bénéfice pour le patient, et qu'au vu des données disponibles, son rapport bénéfice risque soit présumé favorable.

Ces dispositifs permettaient aux patients de bénéficier de thérapies de pointe de manière anticipée, sous réserve que la maladie traitée soit rare ou grave, qu'aucun autre traitement approprié ne soit disponible et que la mise en œuvre du traitement ne puisse être différée.

Néanmoins, ce dispositif a été jugé complexe et peu clair, tant pour les patients que pour les industriels du secteur, entraînant une multiplicité des demandes ainsi que des délais d'accès encore trop longs. C'est pourquoi une importante réforme de l'accès précoce a été adoptée en juillet 2021, conduisant à une refonte en profondeur. Pour permettre une période d'adaptation, les deux systèmes (ancien et nouveau) ont coexisté jusqu'en juin 2022. La volonté a été de simplifier et d'unifier les dispositifs, de réduire davantage les délais d'obtention de l'accès précoce, de clarifier les critères d'éligibilité ainsi que de renforcer le recueil des données liées à ces utilisations précoces des produits de santé [22].

L'accès précoce est désormais représenté par deux dispositifs, l'autorisation d'accès précoce (AAP) et l'autorisation d'accès compassionnel (AAC), tous deux conditionnés à un certain nombre de critères :

- > La thérapie doit concerner une maladie grave, rare ou invalidante (ces paramètres étant notamment objectivés sur la base du taux de mortalité, de l'impact sur la qualité de vie, du risque d'évolution vers des formes graves)
- > Aucun autre traitement approprié ne peut être envisagé, ou n'est disponible en pratique courante. Un traitement approprié est défini par une alternative médicamenteuse ou non, étant recommandée au même niveau dans la stratégie thérapeutique, devant être accessible en pratique courante en France, bénéficiant d'une prise en charge, et présentant des données d'efficacité et de tolérance compatibles avec une absence de perte de chance pour le patient.
- > La mise en œuvre du traitement ne doit pas pouvoir être différée sans conséquences ou séquelles graves pour le patient.
- > Enfin, le médicament doit être présumé innovant. La HAS définit comme « présumé innovant » un médicament susceptible d'apporter un changement significatif dans la prise en charge du patient (en termes d'efficacité, de tolérance, de parcours de soins ou encore de praticité d'utilisation), comblant un besoin médical peu ou non-couvert. Par ailleurs, l'octroi du statut de médicament présumé innovant n'influence en rien les futures conclusions de la CT à l'égard de ce produit [23].

Une fois ces conditions remplies, l'accès aux différents mécanismes devient possible.

L'accès précoce (AP) est la première composante de la réforme de l'accès au marché. La demande d'accès précoce pour un médicament peut se faire en amont de l'AMM (on parle de pré-AMM, ce mécanisme remplace l'ATUc) ou une fois celle-ci obtenue (on parle de post-AMM, ce mécanisme remplace la prise en charge temporaire, ou PECT). Dans ces deux cas de figures, la HAS est l'organisme décisionnaire. Cependant, en cas de demande pré-AMM, l'ANSM évaluera au préalable le médicament, et sera chargée d'en estimer l'efficacité et la sécurité à partir des éléments disponibles. Elle rendra alors un avis, qui sera ou non pris en compte par la HAS lors de sa décision. L'AAP a une validité d'un an,

renouvelable une fois. Par ailleurs, à l'image des conditions existantes lors des demandes d'ATU, le laboratoire doit s'engager sur un certain nombre de points, parmi lesquels :

- > La mise à disposition du médicament dans les 2 mois suivant l'AAP
- > Le dépôt d'une demande d'AMM dans les 2 ans en cas d'AAP pré-AMM.
- > La demande d'inscription sur une liste dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, ou à la date du dépôt du dossier dans le cas de l'AP post-AMM.

Un peu moins d'un an après sa mise en place, la HAS a dressé un premier bilan de ce nouveau dispositif. Sur cette période, une centaine de demandes ont été déposées dont la moitié a fait l'objet d'une décision. Par ailleurs 60% des demandes l'étaient en post-AMM. Sur les cinquante décisions rendues, 80% étaient positives, aboutissant donc à l'octroi d'une AAP. En outre, il est intéressant de relever que certaines aires thérapeutiques sont largement surreprésentées parmi les décisions rendues, notamment l'oncologie, qui compte à elle seule la moitié des dossiers évalués. L'un des objectifs principaux de la réforme étant la gestion des délais, ce critère a naturellement été évalué. La HAS constate que le délai moyen d'instruction a été de 60 jours, là où le délai réglementaire est fixé à 90 jours. Ce délai est même descendu à 35 jours pour l'instruction du RONAPREVE®, médicament luttant contre les formes graves de COVID-19 [24].

L'autorisation d'accès compassionnel (AAC) est l'autre composante de la réforme. Cet accès est approuvé pour un patient nommément désigné, et non pour un ensemble de patients comme dans l'AP. L'AAC (qui remplace l'ATUn) concerne des médicaments n'ayant pas vocation à être commercialisés par l'entreprise pharmaceutique dans l'indication. La demande est faite par le médecin prescripteur pour son patient, avant que celle-ci ne soit évaluée et éventuellement acceptée par l'ANSM. L'industriel garde la possibilité de refuser la délivrance de son traitement. Cette autorisation est valable un an, renouvelable.

Pour finir, le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est un mécanisme permettant d'autoriser l'accès à un médicament, déjà commercialisé, en dehors de l'indication de son AMM (et remplace ainsi la recommandation temporaire d'utilisation, ou RTU). Ce mécanisme est activé à la demande des ministres compétents, sur initiative de l'ANSM ou sur signalement d'organismes de référence (tel que l'Institut National du Cancer, ou INCa). Cette autorisation vaut prise en charge, et est valable pour une durée de trois ans, renouvelable [25].

L'autorisation d'accès compassionnel ainsi que le cadre de prescription compassionnelle n'ont cependant pas pour vocation principale la facilitation de l'accès au marché de l'innovation, contrairement à l'accès précoce. Ils permettent en revanche d'apporter une solution à des patients en impasse thérapeutique, en leur donnant accès à des thérapies auxquelles ils ne pourraient pas prétendre par ailleurs.

Dans la continuité de la volonté de réduction des délais d'accès au marché de l'innovation, un autre mécanisme permet cette fois un gain de temps à l'étape de l'évaluation par la CT d'un médicament présumé innovant. On parle d'instruction anticipée. Ce dispositif permet le dépôt d'un dossier auprès de la CT dès la demande d'AMM et avant même la décision de l'EMA. L'instruction du dossier par la CT peut donc commencer plus tôt, permettant ainsi un gain de temps. Le dossier déposé auprès de la CT n'est alors pas complet, et les pièces manquantes devront être apportées dans les plus brefs délais après la réponse de l'EMA. L'avis de la CT ne pourra cependant être rendu qu'après obtention de l'AMM [26].

Pour finir, une procédure permet une accélération de la dernière étape du cycle de vie du médicament avant sa mise sur le marché : celle de la négociation du prix auprès du CEPS. On parle alors de procédure de fixation de prix accélérée (ou *fast-track*). Elle favorise, elle aussi, les médicaments innovants, après que ceux-ci aient été évalués par la CT et la CEESP, et donc obtenu leur niveau d'ASMR ainsi qu'un avis d'efficacité. Pour en bénéficier, la spécialité doit avoir obtenu une ASMR de I à III (ou une ASMR IV à V à condition que le prix sollicité permette un impact budgétaire négatif). Par ailleurs, l'entreprise s'engage sur le fait que le prix proposé soit en cohérence avec le prix accepté dans les autres pays européens (Espagne, Italie, Allemagne et Royaume-Uni) ainsi que sur le fait de payer des remises dans la situation où le volume de vente serait supérieur à celui initialement estimé, ceci pour compenser le surcoût occasionné à l'Assurance Maladie.

A partir du dépôt de la demande par le laboratoire, le CEPS dispose de 15 jours pour y répondre. Si aucune opposition n'est émise dans ce délai, la demande est réputée acceptée. Les dispositions liées à cette procédure sont spécifiées dans l'article 14 de l'accord cadre du 5 mars 2021 entre le Leem et le CEPS [12].

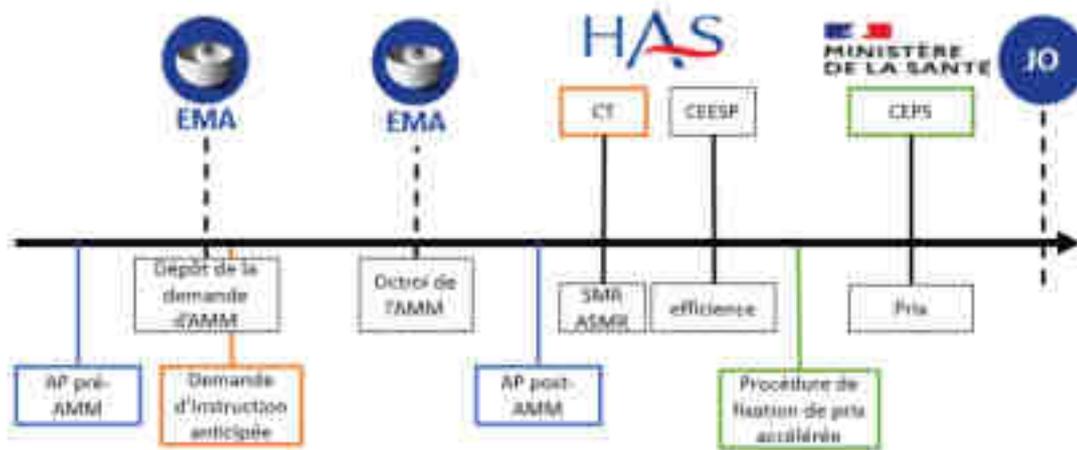


Figure 2: Disposition des différentes procédures favorisant l'accès au marché de l'innovation, au cours du cycle de vie du médicament

### 1.1.2.2 En Europe

Au niveau européen, l'EMA est l'entité ayant autorité sur l'évaluation et le contrôle des produits de santé. Elle est organisée en sept comités, parmi lesquels le *Committee for Medical Products for Human Use* (CHMP), responsable de l'évaluation des médicaments à usage humain, le *Committee for Orphan Medicinal Products*, s'occupant de l'évaluation des médicaments ayant un statut de médicament orphelin ainsi que le *Committee for Advanced Medicinal Products* (CAT), s'intéressant aux thérapies les plus innovantes [27]. La diversité de ces comités traduit l'existence de cadres juridiques européens spécifiques pour l'accès au marché des différentes catégories de produits de santé, et notamment ici pour les thérapies innovantes ou orphelines afin d'en faciliter l'accès. Additionnellement aux mécanismes classiques d'accès au marché européen présentés plus haut, et sous réserve de leur éligibilité, ces médicaments pourront également profiter de mécanismes accélérant leur accès au marché.

Le premier de ces mécanismes est la procédure d'évaluation accélérée. Elle permet à des thérapies considérées comme présentant un intérêt de santé publique majeur ou ciblant des maladies au besoin médical peu ou non couvert de bénéficier d'un temps d'évaluation réduit. A compter du dépôt de la demande d'AMM, l'EMA a 150 jours au lieu des 210 réglementaires pour évaluer le médicament [28]. Comme toutes les AMM européennes, celle-ci prend effet le jour de sa publication au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE).

Par ailleurs, l'agence a inauguré en 2016 le programme *Priority Medicines* (PRIME). Il permet de soutenir les industriels au sujet des médicaments innovants en engageant des rencontres précoces et en dispensant des avis scientifiques aux étapes clés de leur développement. Un médicament est éligible

dès lors que des données cliniques précoces démontrent qu'il propose un avantage thérapeutique significatif sur ses comparateurs et s'il permet d'apporter une réponse à un besoin non couvert. Dans la continuité de ce programme, ces thérapies bénéficieront de la procédure d'évaluation accélérée [29].

D'après un rapport publié en 2021 par l'EMA établissant un bilan des cinq premières années du programme, 384 demandes ont été soumises pour seulement 95 dossiers éligibles. A l'image du programme français d'accès précoce, les aires thérapeutiques sollicitant le plus fréquemment l'accès au programme sont l'oncologie (111 demandes pour 27 inclusions) et la neurologie (49 demandes pour 9 inclusions) [30].

Ces médicaments jugés innovant devront obligatoirement se soumettre à une procédure centralisée. Cette procédure, permettant par une évaluation unique d'obtenir une AMM à l'échelle de tous les Etats membres, est obligatoire pour les médicaments de hautes technologies, notamment ceux issus de la biotechnologie, désignés orphelins, ou ciblant des pathologies ayant un intérêt de santé publique majeur (cancer, maladies neurodégénératives, diabète ...). Il s'agit de la voie la plus courante d'obtention d'une AMM [9].

De la même manière qu'en France, il existe au niveau européen des mécanismes d'accès précoce au travers des AMM conditionnelles et des AMM de circonstances exceptionnelles.

L'AMM conditionnelle a une durée d'un an et est délivrée par la Commission Européenne. Elle s'adresse à des médicaments en cours de développement, répondant à besoin médical insuffisamment couvert et présentant des données suffisantes pour garantir un bénéfice favorable. Elle est doublée d'une obligation de fourniture de données complémentaires issues du développement clinique du médicament, qui sera réévalué par le CHMP à la lumière de ces nouveaux éléments.

La Commission Européenne se réserve également le droit de délivrer des AMM de circonstances exceptionnelles. Il s'agit notamment de pouvoir autoriser des médicaments pour lesquels le demandeur est dans l'impossibilité de fournir des renseignements complets sur l'efficacité et l'innocuité du produit dans des conditions normales d'emploi. Cette situation peut en effet se présenter lorsqu'une indication est trop rare pour permettre un recueil de données suffisant. Ces autorisations sont soumises à une réévaluation annuelle, et sont donc valables un an [9].

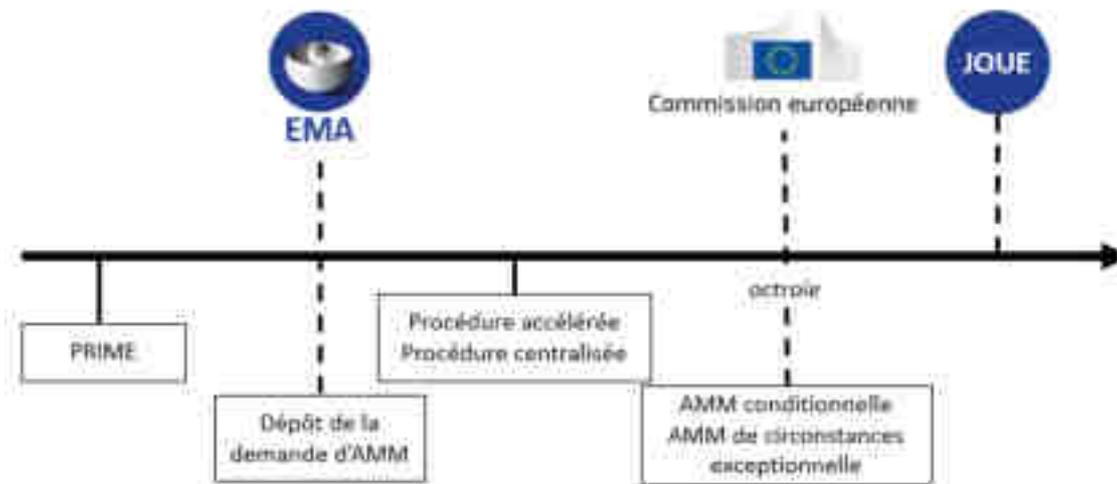


Figure 3: Les différents mécanismes d'accès au marché de l'innovation au niveau européen

L'accès au marché des médicaments innovants ne se limite pas à l'obtention de leur AMM par l'un des mécanismes présentés précédemment. Ceux-ci, par l'innovation qu'ils apportent, se révèlent le plus souvent particulièrement onéreux, et peuvent avoir un réel impact sur le budget alloué à la santé. La maîtrise de ce budget fait donc l'objet d'un contrôle minutieux.

### 1.1.3 Maîtrise du budget santé

Les dépenses de santé représentaient 12,4% produit intérieur brut (PIB) français en 2020, et s'élevaient à 284,5 milliards d'euros. L'Etat, par l'intermédiaire de la Sécurité Sociale, prenait alors en charge 79,8% de cette somme [31]. Chaque année, le budget consacré par l'Etat à la santé est encadré par la loi de financement de la Sécurité Sociale (LFSS). Elle est votée par le parlement chaque année en décembre et est l'illustration de sa volonté de maîtrise de la dépense. La LFSS fixe notamment l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM), correspondant au montant des dépenses prises en charge par la solidarité nationale. Cet objectif a été respecté chaque année entre 2010 et 2019, on parle alors de sous-exécution de l'ONDAM (l'ONDAM voté est plus important que l'ONDAM réalisé). Ceci a eu pour conséquence une diminution importante du déficit de la Sécurité Sociale sur cette même période. Cependant, la crise liée au COVID-19 a entraîné une hausse brutale des dépenses, avec pour conséquence une sur-exécution de l'ONDAM (son dépassement) de 9,4% en 2020 et de 8,2% en 2021, effaçant du même coup la réduction du déficit des comptes de la Sécurité Sociale accomplie au cours de la décennie précédente. Ce déficit était en effet passé de 28 milliards d'euros en 2010 à 1,9 milliard en 2019 pour finalement atteindre 38,7 milliards d'euros en 2020 [32].

Les autorités ont à leur disposition plusieurs leviers pour maîtriser cette dépense. L'Etat peut en effet agir à plusieurs niveaux :

- > structurel, en réformant par exemple le financement de l'hôpital à l'aide de la T2A en 2004
- > organisationnel, en opérant le virage ambulatoire depuis 2013, par la promotion d'alternatives à l'hospitalisation complète
- > conjoncturel, en s'assurant par exemple du contrôle des prix des médicaments

Cette dernière catégorie, qui produit les effets les plus visibles à court terme, est particulièrement utilisée par les autorités.

Face à la croissance des dépenses de santé, et ceci dès 1999, une clause de sauvegarde a été mise en place. Il s'agit de mettre à contribution les industriels en définissant à l'avance pour une année donnée un chiffre d'affaires (CA) maximal réalisable par l'ensemble des acteurs du secteur. Au-delà de ce seuil prédéfini, la clause de sauvegarde se déclenche, entraînant le paiement d'une contribution de la part des industriels, à hauteur de leur part de marché et de leur CA individuel. Cette contribution correspond à un taux de prélèvement progressif de 50, 60 et 70% sur le CA réalisé au-delà de la valeur seuil (respectivement pour un CA global entre 1 et 1,005 ; entre 1,005 et 1,01 et >1,01 fois la valeur seuil). Ce chiffre d'affaires maximal a été établi à 24,6 milliard d'euros dans le projet de loi de financement de la Sécurité Sociale (PLFSS) de 2023 [33] [34]. Ce mécanisme, fortement prohibitif pour les industriels, est très efficace et les incite à maîtriser la croissance de leur CA en France.

Les médicaments innovants peuvent également participer à l'augmentation des dépenses de santé, notamment par leur prix de plus en plus élevé, et le rythme soutenu de l'innovation. Ces thérapies onéreuses étant principalement utilisées en milieu hospitalier, une solution a dû être trouvée pour contenir ces dépenses. Elles sont financées *via* la liste en sus (vu au 1.1.1), permettant à l'hôpital de ne pas impacter son budget tout en favorisant l'utilisation de médicaments de pointe. L'inscription sur la liste en sus est conditionnée au respect des critères suivants :

- > Être majoritairement utilisées à l'hôpital
- > Bénéficiaire d'un SMR important
- > Bénéficiaire d'une ASMR I à III (un accès à des thérapies ayant un ASRM IV ou V est possible, sous certaines conditions)
- > Représenter un coût supérieur à 30% du GHS

Le prix des thérapies innovantes est un enjeu commun à de nombreux pays, et leur négociation un puissant levier permettant d'en assurer l'accès. La fixation de ces prix repose en grande partie sur leur évaluation médico-économique, qui est assurée par des organismes dédiés à l'évaluation des technologies de santé (ETS). Ces entités évaluent les caractéristiques et les impacts sociaux, éthiques, organisationnels et économiques de ces innovations. L'ETS est un outil aidant à la prise d'une décision éclairée par le pouvoir politique, à qui revient la décision. Elle sert à fournir la preuve de la valeur et de l'impact d'une technologie de santé.

En France, la HAS remplit ce rôle, en Espagne par exemple, il s'agit de *l'Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias* (AETS). Il existe également des agences d'ETS au niveau international telles que *l'European Network of Health Technology Assessment* (EUnetHTA) et *l'International network of agencies for health technology assessment* (INAHTA). Cette dernière est un réseau regroupant 51 organismes d'ETS dans le monde, parmi lesquels la HAS [35].

L'EUnetHTA, quant à elle, remplit un rôle au niveau européen. Sa création en 2005 découle d'une volonté d'harmonisation de l'évaluation des technologies de santé. Elle rassemble aujourd'hui 81 agences provenant de vingt-neuf pays européens et est codirigée par la HAS et son équivalent allemand, le *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-Ba). Son but est de centrer l'ETS autour d'une unique évaluation par produit de santé, évitant ainsi leur multiplicité, et engendrant un gain de temps. Elle propose des concertations précoces avec les entreprises du secteur de la santé afin d'évaluer leurs produits [36]. L'existence d'une telle collaboration est une illustration de la nature commune de l'enjeu qu'est l'évaluation des technologies de santé.

De nombreux mécanismes existent donc pour assurer la maîtrise des dépenses de santé, tant en amont avec l'évaluation économique, qu'en aval avec l'accès au marché et la négociation du prix des médicaments. De plus, certains systèmes sont mis en place pour assurer le contrôle des dépenses jusqu'au moment de la délivrance du médicament. La rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) permet en effet d'orienter la pratique des médecins ainsi que des pharmaciens par la mise en place d'une compensation financière en échange de la mise en place de certaines pratiques. C'est ainsi que, depuis 2012, une ROSP concernant la délivrance préférentielle de médicaments génériques a été proposée. Ces derniers ayant un prix inférieur à celui du princeps, cette action permet la réalisation d'économies pour la Sécurité Sociale. L'objectif correspond à un taux de substitution des princeps par les génériques, duquel dépendra la rémunération du pharmacien. Il est estimé que les médicaments génériques ont engendré une économie de près de 3,2 milliards d'euros pour la seule année 2018, et environ 27 milliards d'euros depuis 2000. Ce montant est à mettre en comparaison du montant moyen de la ROSP par officine, qui s'élevait à 2677 euros en 2021, soit une dépense totale d'environ 60 millions

d'euros d'après la Fédération des pharmaciens d'officine [37]. Il s'agit donc d'un excellent moyen d'économie.

L'encadrement du prix des médicaments, et notamment celui des médicaments onéreux est un élément essentiel de la maîtrise des dépenses de santé.

## 1.2 Encadrement du prix des médicaments onéreux

### 1.2.1 Evolution

Le rôle de l'état dans la régulation du prix des médicaments remonte en France à l'après-guerre. Jusqu'aux années 1980, ce prix était issu d'une décision unilatérale de l'Etat, alors en pleine construction de la Sécurité Sociale, et qui comptait faire de la santé une prérogative régaliennne. Lors de la fixation du prix, l'objectif était de trouver un équilibre entre les impératifs de santé publique, le développement industriel et bien sûr les comptes publics. Il prenait en compte l'efficacité du produit, ses coûts de recherche et développement ainsi que ceux de production.

Devant l'augmentation rapide des dépenses de santé, des réformes ont été menées dans les années 1990, menant à l'introduction d'un dialogue entre industriels et pouvoirs publics par l'intermédiaire du CEPS. Dès lors, la plus-value thérapeutique a constitué la base de négociation des prix.

Les mécanismes, toujours en vigueur aujourd'hui, de limitation des volumes de vente et de baisse de prix des médicaments au cours de leur cycle de vie (*via* les génériques ou le déremboursement) sont apparus à cette période. L'objectif était une meilleure valorisation de l'innovation tout en conservant un équilibre dans les dépenses. La fixation d'un prix équitable pour toutes les parties est désormais le fruit de négociations [38].

### 1.2.2 Accord cadre

Le périmètre régissant les échanges entre le CEPS et les industriels est établi par l'accord cadre, qui est signé entre le CEPS et le Leem. Il permet notamment un suivi des dépenses, leur analyse et la mesure des économies engendrées par la régulation des prix et des volumes de médicaments, de même que l'impact de l'arrivée de nouvelles thérapies sur le marché.

L'accord cadre actuellement en vigueur est celui datant du 5 mars 2021, dans lequel la maîtrise du budget lié aux médicaments innovants et onéreux est objectivée [12].

La visibilité à moyen terme est un besoin du CEPS, qui se traduit par l'article 4. Il est demandé aux industriels, concernant l'arrivée des innovations thérapeutiques, de fournir tout élément qui permettrait d'anticiper leur impact budgétaire ou celui sur l'organisation des soins à l'horizon cinq ans. Ces éléments comprennent, entre autres, le CA prévisionnel pour ces thérapies, l'ASMR qui sera revendiqué ou encore les demandes potentielles d'accès dérogatoire.

En contrepartie, ces thérapies innovantes bénéficient d'un certain nombre d'avantages. Comme évoqué en partie 1.1.2.1, l'accord cadre, par son article 14, permet l'accélération des procédures de prix des médicaments innovants en échange du respect de certains critères, notamment :

- > Un prix sollicité cohérent avec le prix obtenu dans d'autres pays européens
- > Un engagement sur le respect de volumes maximaux de vente, et sur le paiement dans le cas contraire de remises afin de compenser le surcoût occasionné pour l'Assurance Maladie.
- > Une communication annuelle sur les volumes de vente, l'évolution du prix et la prise en charge dans les autres pays européen (le CEPS ayant déjà ces données en sa possession pour la France).  
En cas d'écart, un ajustement du prix pourra être sollicité par le CEPS.

La qualification de médicaments de technologie innovantes (MTI), dont les thérapies géniques font parties, donne également accès aux dispositions prévues par l'article 15 relatif à la procédure de fixation de prix des médicaments particuliers.

Compte tenu de la spécificité de ces technologies, se caractérisant souvent par une administration unique et une durée d'effet prolongée voir permanente, les comparateurs sélectionnés dans le cadre de la négociation de prix devront être adaptés. Par ailleurs, cette longue durée d'effet entraîne une incertitude quant à sa durée réelle et son efficacité dans le temps. C'est pourquoi des données devront être fournies tout au long de la durée de vie du produit. Enfin, le caractère très onéreux de ces produits entraîne la création d'un mécanisme de fractionnement des paiements. En effet, l'administration, lors de sa première année de commercialisation du médicament à toute la population prévalente, peut entraîner un important surcoût pour l'Assurance Maladie. Ce dispositif permet donc une répartition des paiements sur plusieurs années, dans le cadre d'un avenant conventionnel négocié au préalable.

La gestion de l'incertitude sur l'effet réel de ces thérapies peut également passer par la mise en place de « contrat portant sur la transposabilité en vie réelle » comme mentionné dans l'article 16. Cet accord prévoit, pour des produits dont les performances sont sujettes à optimisation de la part du laboratoire, la conduction d'une évaluation sur l'utilisation en vie réelle du médicament, suite à laquelle les conditions de prix pourront être adaptées. Une série de paramètres précis et objectivables sont évalués, desquels

dépendront le jugement de la performance du médicament, et donc son prix. Au terme de cette évaluation, le prix peut être réévalué, notamment à la baisse si tous les critères ne sont pas remplis. Dans cette situation, le laboratoire devra verser des remises, à hauteur de la différence entre le prix pratiqué jusqu'alors et le nouveau prix déterminé à partir de la performance en vie réelle du produit.

Par ailleurs, l'article 17 instaure une garantie de prix de cinq ans pour les médicaments ayant obtenu une ASMR I, II ou III. Cela signifie une impossibilité pour le CEPS d'effectuer une baisse de prix sur cette période, même en cas d'arrivée de nouvelles thérapies sur le marché. Cette mesure permet d'offrir de la visibilité à l'industriel, et de lui garantir une meilleure rentabilité en cas de développement d'un produit particulièrement innovant.

Ces différentes mesures permettent à la fois un contrôle des dépenses de santé liées aux médicaments innovants, mais également une incitation au développement de l'innovation par les industriels, en garantissant des avantages spécifiques à ce type de médicaments.

### 1.3 Conclusion

Le médicament représente la principale source d'économie de l'Assurance Maladie en France. En 2020, le Leem estime que le médicament comptait pour 45% des économies réalisées, tout en ne représentant que 10,1% des dépenses liées à l'ONDAM [39]. Le risque est que ce déséquilibre entraîne une perte d'attractivité de la France pour les industriels de santé, et donc pour l'innovation thérapeutique.

L'arrivée sur le marché de thérapies particulièrement coûteuses a incité les Etats, comme la France mais également comme d'autres en Europe, à trouver de nouvelles solutions d'accès au marché et de financement de ces produits. Il ne fait aucun doute que ces dispositifs peuvent-être davantage améliorés notamment au travers des modèles de prise en charge innovants. L'utilisation plus courante de modèles de paiement à la performance semble par exemple inévitable afin de se prémunir des risques liés au manque de données inerrant aux médicaments orphelins, ou aux thérapies géniques.

Voyons à présent quelles solutions sont mises en place par les pays d'Europe du Sud, aux réalités économiques et politiques différentes, pour assurer l'accès au marché de ces thérapies innovantes et onéreuses.

## 2 Système de santé et financement de l'innovation dans le sud de l'Europe

L'objectif de cette seconde partie est la présentation du fonctionnement des systèmes de santé espagnol et italien, et plus particulièrement des mécanismes mis en place pour assurer le financement de l'innovation et des médicaments onéreux.

Malgré une réalité économique et politiques différente, ces deux pays font partie, aux côtés de la France de l'Allemagne et du Royaume-Uni, de l'ensemble désigné sous le terme de « big five », correspondant aux cinq plus importants marchés européens de la santé. Ils partagent des problématiques communes et il est donc intéressant d'étudier les solutions qu'ils y ont apportées.

### 2.1 Espagne

Depuis 1978, le droit espagnol garantit le droit à la protection de la santé et l'accès aux soins pour tous les citoyens [40]. Contrairement au système français, l'organisation politique espagnole est composée de l'état central et de dix-sept communautés autonomes décentralisées, ayant chacune leur propre gouvernement et parlement. En matière de santé, ces gouvernements régionaux disposent d'une large autonomie, progressivement mise en place au cours des quarante dernières années.

Cette gestion décentralisée, pensée pour s'opérer au plus près des citoyens, garantit :

- > L'équité : l'accès aux prestations ainsi que le droit à la santé sur tout le territoire.
- > La qualité : dans l'évaluation du bénéfice apporté par chaque nouveau produit ou prise en charge, en ne retenant que celles qui contribuent à l'amélioration du système.
- > La participation du public : en leur garantissant le respect de leur décisions individuelles, ainsi que la prise en compte de leurs attentes au niveau local.

#### 2.1.1 Généralités

##### 2.1.1.1 Système de santé

En Espagne, comme dans les autres pays européens, la mise en place d'un système de santé à couverture universelle a contribué à l'amélioration permanente de nombreux indicateurs de santé, tels que l'état de santé général de la population, la couverture, la qualité des soins, l'accès aux soins et l'équité

financière. Selon les statistiques de 2019 de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques), l'espérance de vie espagnole est la plus élevée parmi les états membres de l'UE (2,9 ans au-dessus de la moyenne) [41].

Les résultats cliniques atteignent le même niveau qu'en France, Allemagne ou Suède [42] tout en conservant un coût se situant dans la moyenne des trente-cinq économies de l'OCDE. En effet, d'après les données de la Banque Mondiale, les dépenses de santé représentaient 9,13% du PIB espagnol en 2019, en-dessous de la moyenne des pays de l'Union Européenne, s'établissant à 9,87% [43].

L'amélioration de ces paramètres a cependant été associée à une augmentation continue des dépenses de santé intervenant plus rapidement que l'augmentation du revenu national. Ce constat est par ailleurs partagé dans tous les pays membres de l'OCDE. Cette situation remet en question la viabilité économique du système de santé, ainsi que son maintien dans le temps [44].

Dans le contexte économique que connaît l'Espagne depuis plusieurs années, à savoir des difficultés à se relever de la crise financière de 2008 puis de celle du COVID plus récemment, les considérations de financement du système de santé sont devenues des questions centrales.

### 2.1.1.2 *Autorités de santé*

Les deux principaux acteurs du système de santé espagnol sont le Ministère de la Santé ainsi que les différents Départements de la Santé des dix-sept communautés autonomes.

Le ministère espagnol de la santé (*Ministerio de Sanidad*, MISAN) joue principalement un rôle de coordination. Il est responsable de la législation nationale, de la couverture des soins de base, des politiques pharmaceutiques et de la coordination des agences d'évaluation des technologies de santé. La coordination du système de santé est également assurée par le Conseil Interterritorial pour le Système National de Santé (*Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud*, CISNS). Il s'agit d'un organe de gouvernance composé des dix-sept ministères régionaux de la santé ainsi que du ministère national de la santé, chacune de ces instances étant représentée par son ministre de tutelle respectif.

Le MISAN s'appuie en outre sur différentes agences [45]:

- > Agence des Médicaments et des Dispositifs Médicaux (AEMPS), équivalent de l'ANSM, chargée d'évaluer les produits de santé du point de vue de la sécurité et de l'efficacité, et d'autoriser leur commercialisation. Comme pour les autres pays de l'Union Européenne, l'évaluation de ces critères ainsi que l'AMM est principalement effectuée au niveau européen par l'EMA.

- > Organisation Nationale des Greffes
- > Agence de la Consommation, de la Sécurité Alimentaire et de la Nutrition
- > Institut de la Santé Carlos III (*Instituto de Salud Carlos III*, ISCIII), qui combine notamment l'évaluation des technologies de santé ainsi que la coordination et le financement de la recherche biomédicale. Cette dernière agence est par ailleurs placée sous l'autorité conjointe du ministère de la santé et de celui de l'économie.

Au niveau régional, les ministères de la santé des communautés autonomes ont, quant à eux, la main sur le budget qu'ils consacrent à la santé (et donc sur les niveaux de cotisation, la santé étant principalement financée par des impôts locaux), sur l'étendue des soins pris en charge (en dehors des soins de base garantis par l'Etat), et sur l'approvisionnement. Une partie des communautés autonomes disposent également de leur propre agence d'évaluation des produits de santé. Pour assurer une meilleure cohérence du système, ces agences sont réunies au niveau national au travers de l'AETS (*Agencia de Evaluacion de Tecnologias Sanitarias*), dépendant elle-même de l'ISCIII [46].

### 2.1.2 Encadrement des médicaments

Le marché pharmaceutique espagnol est l'un des secteurs les plus réglementés de l'économie. Afin d'obtenir un remboursement, chaque produit doit être approuvé à la fois par l'EMA et par l'AEMPS. Etant donné les conditions du marché espagnol, un médicament innovant qui ne bénéficie pas d'un financement public a peu de chances d'atteindre le patient et d'être effectivement commercialisé.

Les règles de financement ont été l'objet de réformes entre 2011 et 2012, qui ont apporté des changements structurels aux règles de fixation du prix des médicaments et de remboursement public. La nouvelle réglementation a mis en place le concept de "financement sélectif", en établissant une série de critères pour la Commission Interministérielle sur les Prix des Médicaments (CIPM) qui est l'organe administratif du Ministère de la Santé statuant sur le prix des médicaments. Malgré ces progrès, la réforme comporte des axes d'amélioration, relevés dans un rapport de la Commission Nationale des Marchés et de la Concurrence [47]. Le rapport relève des ambiguïtés dans le processus de prise de décision, notamment son imprécision et l'absence de grille de pondération explicitant la valeur de chaque critère de sélection. Par ailleurs, ce document souligne également un manque de transparence, les rapports de tarification n'étant pas rendus publics, ainsi que le manque de prédictibilité des décisions.

### 2.1.2.1 Fixation des prix

Depuis 2012 et la création de l'AETS, tout ajout, exclusion ou modification de prise en charge doit faire l'objet d'un rapport de la part de cette agence, afin que la décision soit basée sur une évaluation de la technologie en question, et donc sur des faits.

La décision sera, quant à elle, prise par la Commission interministérielle sur les prix des médicaments (CIPM) en se basant sur une série de critères objectivables [48] :

- > La gravité, la durée et les conséquences de la maladie pour laquelle le médicament est indiqué
- > La valeur thérapeutique et l'amélioration du bénéfice clinique en termes de coût-efficacité
- > L'impact budgétaire du médicament
- > L'existence de médicaments ou d'autres alternatives thérapeutiques à un prix inférieur ou d'un coût de traitement inférieur ;
- > Le degré d'innovation du produit

Par ailleurs, un arsenal législatif a été mis en place dans un but d'harmonisation des prix à l'échelle nationale, ainsi que pour renforcer la maîtrise des coûts. La CIPM déterminera un prix maximal à l'échelle nationale, les régions restant souveraines pour renégocier ce prix à la baisse à posteriori [49].

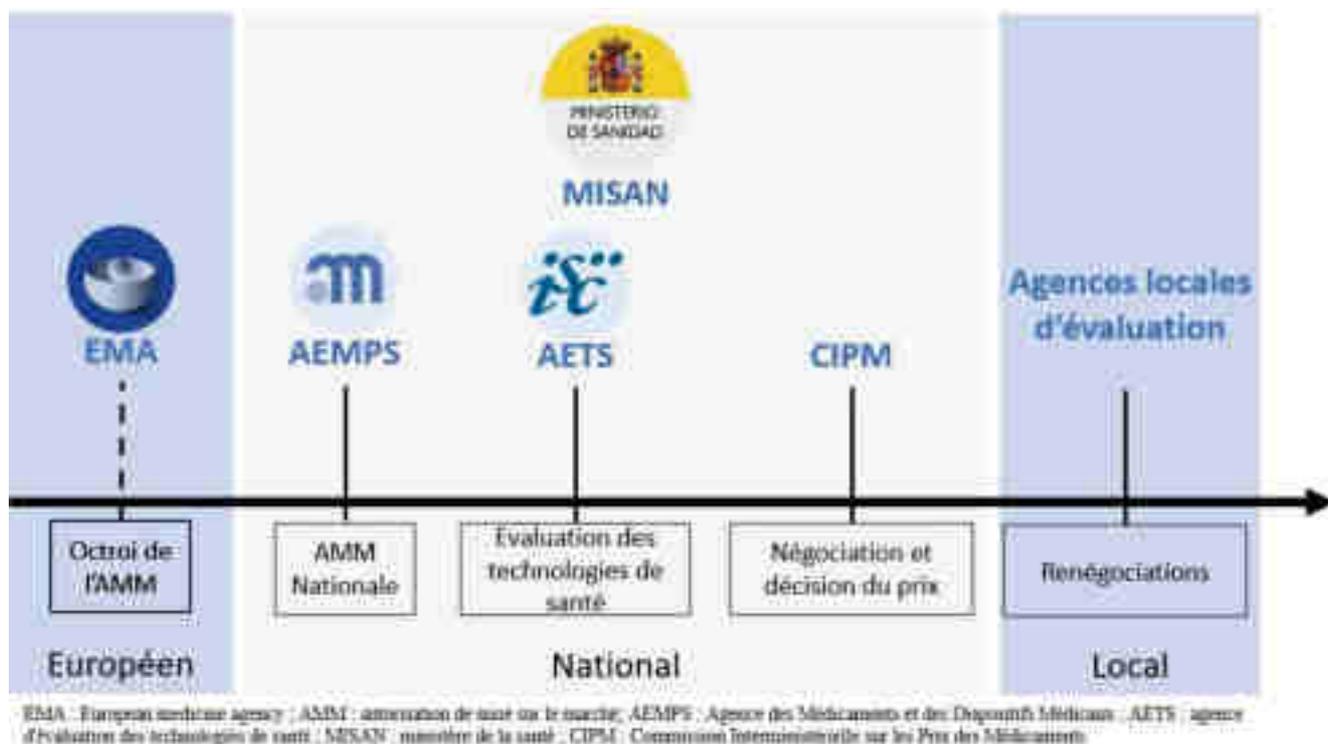


Figure 4 Processus d'accès au marché et de remboursement des médicaments en Espagne

### 2.1.2.2 *Financement et maîtrise budgétaire*

En Espagne, les responsabilités en matière de financement, d'achat et de paiement des médicaments sont réparties entre les différents niveaux administratifs. D'une part, la décision de financement public et de fixation du prix est une compétence du gouvernement central, d'autre part, une grande partie de la responsabilité de financement des médicaments repose sur les gouvernements régionaux. Cette répartition est source de tensions politiques, les gouvernements locaux n'exerçant qu'une influence limitée sur la fixation des prix, mais devant par la suite gérer les ressources existantes pour assurer le financement du tissu de soin local.

Ces dernières années, les systèmes traditionnels de financement, d'achat et de paiement ont intégré de nouveaux mécanismes liés aux concepts d'accords financiers, d'accords basés sur la valeur du médicament ainsi que d'autres systèmes visant à optimiser le financement des médicaments.

#### Plafonds de dépense :

Les plafonds de dépense sont utilisés pour assurer une dépense maximale pour un médicament ou un groupe de médicaments. À partir d'un certain montant établi comme plafond, l'entreprise pharmaceutique doit couvrir les coûts qui sont générés au-dessus de celui-ci. En pratique, le gouvernement central a établi des plafonds de dépense pour différentes molécules particulièrement onéreuses afin d'en limiter l'impact budgétaire. Ce mécanisme a par exemple été utilisé dans le cas du traitement de l'hépatite C par le SOFOSBUVIR®, ou pour certains traitements oncologiques.

#### Coût maximum par traitement :

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un mécanisme impliquant une négociation initiale du prix pour le traitement dans son ensemble, quel que soit la durée du traitement, et non par unité de médicament utilisée. Ainsi, l'entreprise doit payer les coûts additionnels des patients qui dépassent le coût préétabli.

#### Paiement par taux/patient/mois :

Ce système a été mis en œuvre dans le cadre hospitalier et consiste à établir un paiement mensuel fixe pour le traitement pharmacologique d'un patient atteint d'une certaine pathologie, indépendamment du ou des médicaments administrés. Ce système a été mis en place pour certaines pathologies telles que le traitement du VIH ou de la polyarthrite rhumatoïde. Ce modèle de paiement a pour but d'encourager l'hôpital à optimiser non seulement la gestion des achats mais aussi la gestion clinique, en sélectionnant pour chaque patient le médicament le plus efficace pour sa condition clinique. En outre, avec ce système,

le gouvernement régional peut périodiquement fixer et modifier les tarifs en fonction de l'apparition de nouveaux médicaments et adapter la valeur économique du « package » thérapeutique indépendamment des prix de chaque médicament. Avec ce système, les entreprises pharmaceutiques devraient adapter leurs offres en fonction du taux attribué à chaque pathologie.

Ce mode de financement a été expérimenté en Catalogne, qui a observé une amélioration significative en termes d'efficacité par rapport au système traditionnel de paiement pour chaque médicament dispensé et administré. Par ailleurs, cette gestion encourage la concurrence entre les entreprises, pour offrir aux hôpitaux des conditions d'achat qui facilitent le respect de ces tarifs fixes.

#### Paiement à la performance :

Dans certains hôpitaux, une notion de paiement à la performance est introduite dans les contrats d'achat. Il s'agit de financer le traitement à hauteur des résultats obtenus et non plus en fonction des unités vendues. Dans ce cas, seules les unités de produit qui ont atteint l'objectif thérapeutique préalablement établi sont payées. Ce mécanisme est un bon moyen d'aligner les objectifs du secteur public, principalement des hôpitaux, et des entreprises pharmaceutiques finançant l'innovation, tout en réduisant les coûts pour les hôpitaux. Ce système rencontre cependant les mêmes difficultés de mise en pratique qu'en France, à savoir une difficulté à mesurer les résultats obtenus en vie réelle, alors que les performances sur lesquelles se basent la négociation s'appuient sur des données cliniques.

### 2.1.3 Conclusion

En raison de son organisation de santé décentralisée, et de la déconnection relative entre les organismes responsables de la fixation des prix et ceux en assumant les coûts, le système de santé espagnol connaît des tensions. Par ailleurs, son système d'évaluation des technologies de santé, est issu de réformes relativement récentes, et est encore sujet à amélioration.

L'arrivée sur le marché de médicaments onéreux a contraint l'Espagne à mettre en place des mécanismes de financement visant à limiter les surcoûts, en se tournant principalement vers la création de financements par traitement, par enveloppe, ou par résultats. On observe une convergence des solutions apportées entre les systèmes espagnol et français.

## 2.2 Italie

### 2.2.1 Généralités

La couverture de santé universelle est assurée en Italie par le SSN (*Servizio sanitario nazionale*), créé en 1978 en remplacement d'un système basé sur une multitude de fonds sociaux.

A l'image de l'Espagne, l'organisation du système de soin est décentralisée, avec une importante autonomie laissée aux institutions régionales.

#### 2.2.1.1 *Système de santé*

Le système de santé est organisé autour de trois niveaux administratifs : national, régional et local.

Tout d'abord sur le plan national, le gouvernement central, à travers le ministère de la santé, joue un rôle de coordination. C'est à ce niveau que se déterminent les politiques nationales de santé, comme la prise en charge minimale, qui sera garantie dans tout le pays, quelques soient les décisions prises au niveau local. Par ailleurs, il a également la charge de l'allocation des ressources. En effet, le système est principalement financé par un impôt national, qui est ensuite redistribué aux différentes régions. Leur dotation dépend de leur population résidente, et est ajustée par rapport à la répartition des âges.

Par ailleurs, le pays est divisé en dix-neuf régions. Ces régions supervisent l'organisation et la prestation des soins, tout en assurant la prévention ainsi que la promotion de la santé. Elles sont libres de définir leurs propres plans de santé régionaux, coordonnent les stratégies des autorités sanitaires, allouent le budget au sein de leurs systèmes et contrôlent la qualité, la pertinence et l'efficacité de l'offre de soin.

Pour finir, il existe un peu plus d'une centaine d'Autorités Locales de Soins (*Aziende Sanitarie Locali*, ASL). Ces entités sont responsables de la prestation de soins en elle-même. Ces ASL ont chacune à leur tête un directeur général, nommé par le gouverneur de la région [50].

D'après les données de la Banque Mondiale, la part du PIB italien consacrée aux dépenses de santé s'élevait à 8,67% en 2019, soit l'une des plus basses de l'Union Européenne, bien en dessous de la moyenne des Etats membres s'élevant à 9,92% du PIB [51].

### 2.2.1.2 Autorités de santé

Comme vu précédemment, le niveau national est régi par le ministère de la santé. Celui-ci est appuyé par un certain nombre d'agences gouvernementales, dont les plus importantes sont :

- > L'Agence Pharmaceutique Italienne (*Agenzia Italiana Del Farmaco*, AIFA). Il s'agit de l'agence chargée de l'évaluation des technologies de santé, ainsi que des décisions concernant leur prix et leur remboursement [52].
- > L'Institut supérieur de la Santé (*Istituto Superiore di Sanità*, ISS), chargé de la recherche et jouant un rôle de conseil auprès du ministère afin d'orienter les politiques de santé [53].
- > L'Agence Nationale pour les Services de Santé Régionaux (AGENAS). Elle sert d'organisme de liaison avec les autorités régionales et assure un rôle de surveillance et de conseil pour ces entités.
- > Enfin, le Conseil National de la Santé (CSS) est l'organe consultatif le plus important, et rassemble des membres des différentes institutions sus-citées ainsi que des experts techniques (scientifiques, médecins ...).

En raison de la décentralisation, de la grande autonomie dont jouissent les régions (notamment en termes de politiques de santé et de financement) ainsi que de la multiplicité des ASL, le système de santé italien est très fragmenté. Il existe dès lors des différences d'une région à l'autre et d'un ASL à l'autre, notamment en ce qui concerne la qualité des soins, le niveau des dépenses de santé ou leur efficience. Cette situation, associée à des différences dans les contextes économiques locaux, crée une disparité dans la qualité des soins selon les régions, et donc une inégalité d'accès aux soins pour les citoyens italiens.

En 2017, le gouvernement italien a introduit la notion de « niveaux de soins essentiels », ou LEA (*livelli essenziali di assistenza*) [54], représentant la prestation de soin minimale à laquelle chaque citoyen peut prétendre sans reste à charge. Cet indicateur est subdivisé en trois dimensions :

- > Prévention et santé publique (incluant notamment la vaccination et la sécurité alimentaire),
- > Services de soins communautaires (englobant les soins de médecine générale ou de spécialité en dehors de l'hôpital, les soins ambulatoires ...)
- > Services hospitaliers (regroupant donc toute la pratique hospitalière, des urgences aux transplantations)

Afin de surveiller le maintien de ces LEA, le ministère de la santé a défini une série de vingt-deux indicateurs principaux permettant la mesure de ces trois dimensions, et ceci pour chacune des régions.

Les scores attribués vont de 0 à 100 pour chacune des trois dimensions. Ces indicateurs et les scores leur étant associés permettent l'étude de la qualité des soins dans chaque région, et sont donc des outils de planification de santé pour les responsables locaux comme nationaux. Dans le cas présent, ces résultats vont permettre de visualiser les différences inter-régionales en matière de santé.

Dans une étude publiée par Betti *et al.* en 2023 [55], les données fournies par le rapport de 2019 publié par le ministère de la santé, sont analysées. Pour chacune des trois dimensions, un score compris entre 85 et 100 est considéré comme une excellente performance, entre 75 et 84 comme une performance moyenne, entre 60 à 74 une performance basse, et en dessous de 60 une performance faible. La carte présentée à la Figure 6 correspond à l'addition de ces trois scores pour chacune des régions italiennes, permettant ainsi de visualiser une nette division entre le nord et le sud du pays en matière de santé.



*Figure 5 Scores combinés des indicateurs de performance des LEA en Italie*

## 2.2.2 Encadrement des médicaments

L'encadrement des produits pharmaceutiques est sous la responsabilité de l'AIFA. Cette agence approuve les médicaments pouvant être produits, utilisés et commercialisés en Italie.

L'AIFA est associée à deux comités consultatifs pour l'aider dans sa prise de décision concernant la tarification et le remboursement : le Comité des Prix et des Remboursements (*Comitato Prezzi e Rimborso*, CPR) et la Commission Technique Scientifique (*Commissione Tecnico Scientifica*, CTS).

La CTS exprime un avis sur le statut de remboursement. Cette décision se base sur les critères suivants [56] :

- > Le besoin thérapeutique : l'efficacité et la sécurité du médicament sont examinées par rapport aux médicaments déjà disponibles sur le marché pour la même pathologie et la même population.
- > Valeur thérapeutique : elle est déterminée par l'importance du bénéfice clinique de la nouvelle thérapie par rapport aux alternatives. La valeur thérapeutique est classée comme étant : maximale, importante, modérée, faible ou absente.
- > Qualité des preuves : les études scientifiques présentées par l'entreprise sont examinées selon un processus recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé, la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*). Cette évaluation permet classer la qualité des preuves comme étant élevée, modérée, faible ou très faible.

Suite à cette évaluation, les médicaments sont répartis dans l'une des trois catégories de médicaments existantes :

- > Classe A, concerne les médicaments remboursés en ville
- > Classe H, médicaments uniquement remboursés à l'hôpital
- > Classe C, pour les médicaments non remboursés.

Les médicaments remboursables sont intégralement financés par le SSN. Il n'y a pas, sauf exception, de taux de remboursement variable comme c'est le cas en France par exemple [57].

Le CPR, quant à lui, évalue le dossier et se charge de la négociation du prix. Ces deux organes étant consultatifs, la décision revient à l'AIFA et est ensuite publiée au Journal Officiel [56].

### *2.2.2.1 Fixation des prix*

Comme évoqué précédemment, c'est le CPR qui a la charge de la négociation et de la fixation du prix. Pour ce faire, le comité conduit une analyse comparative et critique du dossier soumis par le demandeur et suit la procédure suivante :

- > Revue de la littérature pour identifier d'éventuelles études d'analyse d'impact pharmaco économique et budgétaire, tant dans un contexte national qu'international.
- > Identification des recommandations et des décisions prises par d'autres pays concernant le médicament en question.
- > Analyse du coût du traitement par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.
- > Evaluation de la qualité des études scientifiques présentées par l'entreprise. Celles-ci sont examinées selon les recommandations de l'ISPOR (International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research) concernant la qualité et la robustesse des études.
- > Prise en compte, si disponible, du prix pratiqué dans d'autres pays européens pour ce produit, ou du prix de thérapies comparables déjà disponibles sur le marché italien.

Le prix négocié entre l'AIFA et le fabricant correspond au prix maximal qui sera pris en charge par le SSN (prix facial). Ce prix est publié au journal officiel (Gazzetta Ufficiale).

Comme en France, une remise confidentielle est généralement négociée, aboutissant au prix net. Sur la base de ce prix net, chaque organisme peut négocier des remises commerciales (prix renégocié par les hôpitaux ou par les ASL). Ces négociations à un niveau plus local prennent en compte le volume de ventes attendu, les dépenses moyennes ainsi que les dépenses déjà engagées par le SSN pour une pathologie donnée. La négociation des prix *via* ces appels d'offres peut permettre d'importantes remises.

En parallèle de cette voie classique, certaines mesures existent spécifiquement pour les thérapies jugées innovantes[58]. Pour être catégorisé de la sorte, le produit doit suivre trois critères :

- > Besoin médical non couvert
- > Valeur thérapeutique ajoutée
- > Qualité et robustesse des études avancées. Là aussi, la méthode GRADE est utilisée.

Chacun de ces critères se voit attribuer une appréciation allant de « maximum » à « absent » (maximum, important, modéré, insuffisant, absent). Les résultats de cette évaluation déterminent l'attribution du statut « innovant » au médicament.

Les médicaments répondant à ces critères se voient attribuer des avantages complémentaires :

- > Ils peuvent ainsi être financés au travers de fonds spéciaux. En effet, en 2017, un fond pour les thérapies innovantes d'un montant d'un milliards d'euros, a été mis en place. Divisé en deux enveloppe de 500 millions d'euros, l'une est réservée pour les médicaments oncologiques innovants, et l'autre pour les médicament innovants non-oncologiques [59]. Depuis sa création,

quinze thérapies ont été incluses dans ce fond, dont onze concernaient l'oncologie. On y retrouve notamment deux thérapies géniques, YESCARTA® et KYMRIA® [60].

- > Il leur est garanti un accès direct aux marchés régionaux, sans passer par la phase de réévaluation locale habituellement pratiquée.

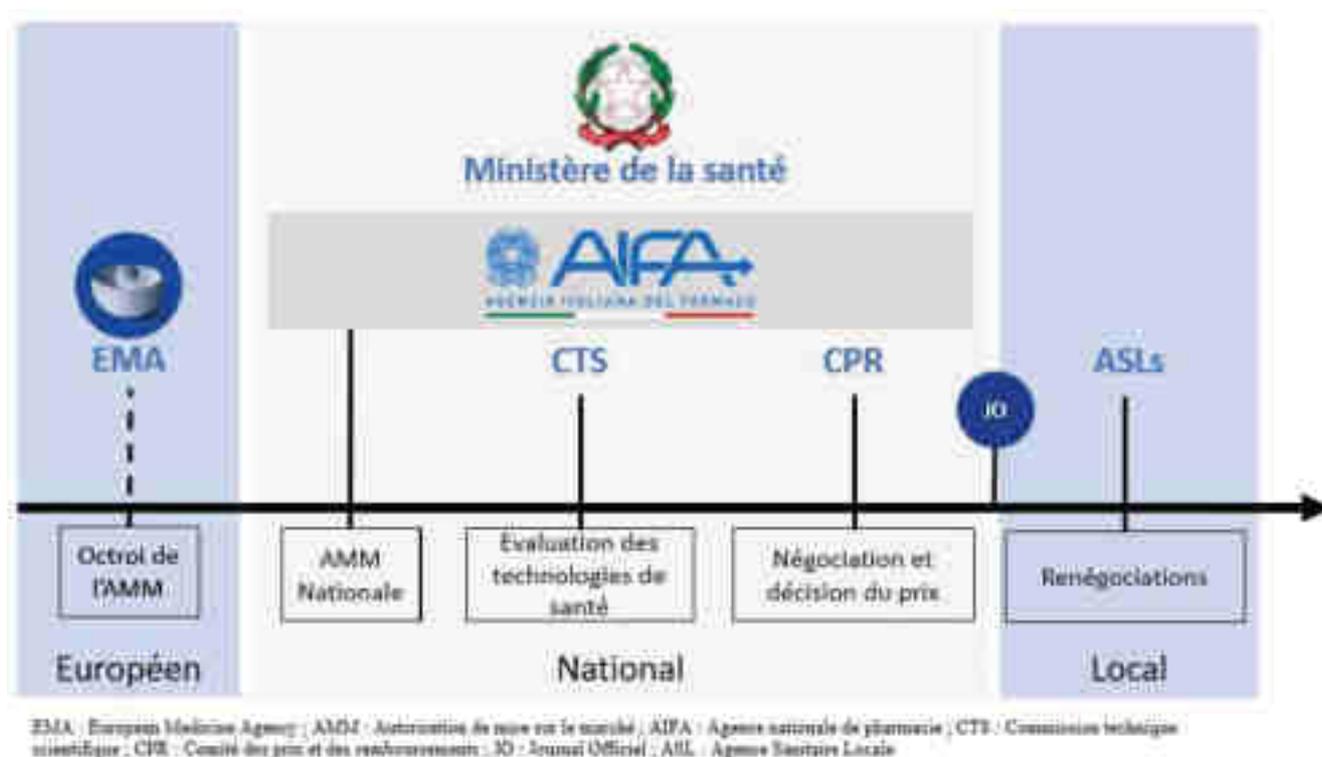


Figure 6 Processus d'accès au marché et de remboursement des médicaments en Italie

### 2.2.2.2 Financement et maîtrise budgétaire

Devant l'augmentation des coûts des médicaments les plus innovants, l'Italie a été, dès le début des années 2000, l'un des premiers pays à conclure des accords permettant de financer l'innovation tout en réduisant l'impact financier de ces nouveaux produits, on parle de MEA (*Managed-Entry Agreements*). Ces accords sont négociés entre l'AIFA et le détenteur de l'AMM, les entités locales n'ayant pas autorité pour les négocier.

Il existe deux types de MEA, l'un s'appliquant au niveau des patients, l'autre au niveau d'une population. On retrouve dans le premier cas [61]:

- > Les contrats de partage des coûts (*cost sharing*), une partie du coût est supporté par l'industriel, et ce pour tous les patients.

- > Les contrats de partage des risques (*risk sharing*), une partie du coût est supporté par l'industriel pour les patients ne répondant pas au traitement
- > Les contrats de paiement à la performance, le coût est supporté en intégralité par l'industriel chez les patients ne répondant pas au traitement. A l'inverse, le SSN couvre les dépenses pour les patients répondeurs.

Le suivi de ces contrats est assuré par l'AIFA, permettant d'évaluer leur efficacité. Au 31 décembre 2021, 162 de ces contrats étaient suivis, l'AIFA enregistrant 24 nouveaux dossiers pour la seule année 2021 [62].

Les AME au niveau de la population, comprenant par exemple les mécanismes de plafonnement des dépenses, sont, quant à eux, surveillés directement *via* la base de données du SSN.

Par ailleurs, et à l'image de ce qui existe en France et en Espagne, l'Italie met en place une politique de mise en avant des génériques. La vente des génériques représentait en 2021 14,81% de la valeur des médicaments remboursés, soit 1,5 milliards d'euros. Le marché des génériques a par ailleurs progressé de 2,2% entre 2020 et 2021 [63]. Le prix des génériques devant être au minimum 20% inférieur au prix du princeps pour prétendre au remboursement en Italie, cette progression des ventes permet d'effectuer des économies substantielles au système de santé italien [56].

### 2.2.3 Conclusion

Les crises traversées par l'Italie l'ont amenée à se tourner très tôt vers la mise en place de mécanismes de maîtrise des coûts afin de maximiser l'efficacité de son système de santé. Cette situation lui a offert un statut de pionnier, qui a, par la suite, inspiré une partie des mécanismes de maîtrises des dépenses liées à l'innovation en santé mis en place par les pays voisins.

Cependant, les problèmes structurels de ce système, par sa conception décentralisée notamment, sont source d'inégalités pour ses bénéficiaires ainsi que d'un manque d'optimisation dans ses coûts. Le fait par exemple que les prix soient négociés une deuxième fois au niveau régional est régi par des considérations politiques et non de diminution des dépenses.

### 3 Etude de cas : accès au marché de YESCARTA® et KYMRIA® en Europe

Les acteurs en présence étant désormais présentés, intéressons-nous aux solutions que ces trois Etats ont apportés face à une même problématique : le remboursement de deux médicaments innovants à haute valeur.

Cette partie a pour objectif de fournir des exemples concrets de la manière dont ces systèmes de santé abordent et gèrent le remboursement de thérapies géniques ponctuelles et onéreuses, ainsi que l'incertitude décisionnelle et les problèmes d'accessibilité financière qu'elles posent. Ce cas pratique se fera au travers des exemples de YESCARTA® et KYMRIA®, deux thérapies géniques ayant obtenu un remboursement dans nos trois pays d'intérêt. Ces deux médicaments étant les premiers à atteindre de tels niveau de prix, les mécanismes utilisés pour assurer leur accès au marché et leur remboursement ont pavé la voie et servit de modèles aux autres médicaments de même classe arrivés ensuite.

YESCARTA® (axicabtagene ciloleucel, ou axi-cel) et KYMRIA® (tisagenlecleucel, ou tisa-cel), obtiennent leurs AMM en août 2018 en tant que traitements oncologiques d'une nouvelle génération, les CAR-T (*Chimeric Antigenic Receptor-T*). YESCARTA® est initialement approuvé dans le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) ainsi que des lymphomes médiastinaux primitifs à grandes cellules B (PMBCL) [64]. En 2022, deux nouvelles AMM ont été délivrées pour son utilisation dans le traitement des lymphomes folliculaires (LF) [65], puis des lymphomes de haut grade à cellules B (LHGCB)[66]. KYMRIA®, quant à lui, est approuvé pour les indications suivantes : le traitement des patients adultes atteints de LDGCB, ainsi que dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (LAL)[67]. A noter que KYMRIA® a obtenu une nouvelle AMM en 2022, cette fois dans le traitement des lymphomes folliculaires [68].

L'année suivante, en 2019, les laboratoires Novartis (pour KYMRIA®) et Gilead (pour YESCARTA®) parviennent tous deux à obtenir le remboursement de leur nouveau produit dans la plupart des pays européens. Cependant, l'évaluation de ces nouvelles technologies de santé s'accompagne de deux défis, pratiquement inédits pour les agences d'évaluation. En premier lieu, le fonctionnement des CAR-T promet un effet à vie sur les patients recevant ces traitement, tandis que les données présentées par les fabricants ne se basent que sur des essais cliniques limités dans le temps. Un doute subsiste donc sur les bénéfices en vie réelle de tels traitements. Deuxièmement, les prix revendiqués par les laboratoires se comptent en centaines de milliers d'euros, des sommes jamais atteintes à cette époque pour un traitement unique (ici, on parle d'une seule perfusion).

L'évaluation de ces traitement a donc soulevé des questions essentielles sur le niveau de prix acceptable, les méthodes d'évaluation utilisées ou le mode de paiement à considérer pour un traitement ponctuel ayant potentiellement un impact tout au long de la vie du patient.

### 3.1 France

En France, YESCARTA® comme KYMRIAH® ont été accessibles aux patients éligibles avant même l'AMM d'août 2018, les deux traitements ayant bénéficié d'ATU de cohorte dès juillet 2018. Par ailleurs, l'accès à KYMRIAH® était possible une année auparavant, par la voie d'ATU nominatives [69]. Dans le cadre de l'ATU de cohorte, le montant de l'indemnité maximale a été établi à 350 000€ pour YESCARTA® et 320 000€ pour KYMRIAH® [3]. Ce montant est fixé librement par l'industriel dans l'attente qu'un prix soit négocié avec le CEPS.

Bien que le prix soit libre, le chiffre d'affaires que l'industriel réalisera sur ce traitement sera soumis à des remises dont les montants sont fixés par arrêté et définis selon un barème progressif par tranche de chiffre d'affaires. Ce barème s'échelonne en 2023 de 21% pour un chiffre d'affaires compris entre zéro et un million d'euros, jusqu'à 81% pour un chiffre d'affaires supérieur à cent millions d'euros [70]. De plus, après négociation du prix avec le CEPS, si une différence existe entre le prix libre appliqué et le prix négocié, la différence doit être restituée au CEPS au moment du débouclage.

L'accès précoce dont ont bénéficié ces deux traitements a également pour but la collecte de données en vie réelle, permettant une meilleure évaluation du produit sur les plans de l'efficacité, de la sécurité et de son utilisation en pratique clinique. Dans les cas de YESCARTA® et KYMRIAH®, cette collecte de donnée a été limitée. En effet, seuls 7 patients ont par exemple reçu KYMRIAH® sous le régime d'ATU [71].

En décembre 2018, la commission de la transparence (CT) a rendu ses avis concernant YESCARTA® et KYMRIAH® :

- > La CT attribue à YESCARTA® un SMR important et une ASMR III (modérée) dans ses deux indications (LDGCB et PMBCL) [72].
- > La CT attribue également à KYMRIAH® un SMR important, ainsi qu'une ASMR III dans le traitement de la LAL. Cependant, elle ne consent qu'à une ASMR IV (mineure) dans l'indication du traitement de la LDGCB [71].

Dans les deux cas, et compte tenu de la nouveauté que représente la technologie CAR-T, la CT requière la mise en place d'une collecte de données sur le long terme pour dissiper les incertitudes subsistantes concernant l'efficacité et la sécurité de ces médicaments. Les données collectées incluent la survie, la rémission, la progression de la maladie ainsi que les effets secondaires et doivent être collectées après 28 jours, 100 jours et 6 mois après la date de perfusion, puis tous les 6 mois [73]. De surcroît, la CT se réserve le droit à une réévaluation annuelle de ces médicaments. Depuis 2018, les données relatives aux patients traités par CAR-T sont centralisées dans le registre DESCAR-T [74].

Cet avis de la CT ouvre la voie aux négociations de prix entre le CEPS et les industriels, en vue d'arriver à une solution pérenne de remboursement. Par ailleurs, les SMR et ASMR obtenus ainsi que l'impact prévisionnel élevé sur le budget de la sécurité sociale impliquent l'intervention de la CEESP et la remise d'un avis d'efficience dans chacune des indications de ces produits.

Ces avis d'efficience ont été rendus en janvier 2019 :

- > Concernant YESCARTA®, la commission relève tout d'abord le haut niveau d'incertitude pesant sur le produit, et suggère que le mécanisme de fixation du prix soit adapté à un tel niveau d'incertitude.

Par ailleurs, l'impact budgétaire élevé, malgré le faible nombre de patients est imputé au prix « exceptionnellement élevé » demandé par l'industriel. En effet, bien que ce prix reste confidentiel, le ratio différentiel coût-résultat (RDCR), qui est l'outil permettant aux agences d'évaluation de déterminer l'efficience d'un traitement, est lui estimé à 114 000€/QALY, le QALY (*Quality Adjusted Life Years*) étant l'unité de mesure de cette efficience, et étant associé à une amélioration de la qualité de vie par année [75]. A titre de comparaison, le NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), équivalent britannique de la HAS, utilise un seuil maximal situé entre 20 000£ et 30 000£ par QALY, au-delà duquel le remboursement ne sera pas assuré [76]. Compte tenu de ce fait, la CEESP s'interroge sur l'acceptabilité collective d'un tel niveau de remboursement [77].

- > Deux avis distincts ont été rendus pour KYMRIA®<sup>®</sup>, les ASMR dans les indications LAL [78] et LDGCB [79] n'étant pas identiques. Les conclusions dans les deux cas sont cependant équivalentes.

Tout d'abord, la CEESP émet des réserves majeures sur la mesure du gain d'efficacité que ce traitement permet. De plus, la commission regrette l'absence d'une étude d'impact budgétaire, particulièrement au vue de l'impact financier et du prix, jugé là aussi « exceptionnellement élevé », demandé par l'industriel. La CEESP conclut ainsi qu'il ne lui est pas possible de se prononcer sur l'efficience de KYMRIA®<sup>®</sup> *versus* les chimiothérapies habituellement utilisées dans ces indications.

Par ailleurs, et pour les deux traitements, l'administration ne pouvant se faire que dans une poignée de centres spécialisés, une problématique se pose quant à l'égalité d'accès à ces technologies et à un potentiel accroissement des inégalités sociales et territoriales de santé. Afin de limiter ce risque, la CEESP suggère une prise en charge du suivi hospitalier et ambulatoire, proche du centre hospitalier et tout au long des quatre semaines de surveillance requises par le traitement [77]–[79].

Ce processus d'évaluation aboutit en juillet 2019 pour YESCARTA®, 11 mois après son AMM, sur son inscription sur la liste en sus [80] ainsi que la publication au JOFR d'un prix de 327 000€ [81]

dans les deux indications demandées (LAL et LDGCB). Il est à noter que les indications dans les traitements du LF [82] et du LHGCB [83] ont fait l'objet d'avis de la CT respectivement en janvier et février 2023.

Quelques mois après YESCARTA®, en décembre 2019, 16 mois après son AMM, KYMRIA® obtient également son inscription sur la liste en sus [84], puis, quelques jours plus tard, la publication au JOFR d'un prix de 297 666€ [85] dans les deux indications demandées (LDGCB et PMBCL). L'indication dans le traitement du LF fera l'objet d'un avis de la CT en décembre 2022 [86], puis d'une inscription sur la liste en sus en septembre 2023 [87].

## 3.2 Espagne

Historiquement, l'Espagne s'est appuyée sur les tarifs européens dans sa politique de fixation des prix. Cependant, l'arrivée de YESCARTA® et KYMRIA® sur le marché a déclenché une réflexion en vue de mieux prendre en compte l'efficacité dans le calcul du prix des médicaments. Cette volonté s'est matérialisée en novembre 2019 par le lancement de la plateforme Valtermed [88]. Ce registre a pour but de déterminer la valeur thérapeutique dans la pratique clinique courante des médicaments ayant un impact clinique et économique élevé sur le système de santé, et ainsi de diminuer l'incertitude à l'égard de ces thérapies et des résultats observés lors des essais cliniques.

Valtermed se base sur le protocole pharmacothérapeutique, qui comprend les critères d'inclusion du patient, les objectifs thérapeutiques à atteindre, les variables qui mesurent l'efficacité du médicament (qui sont généralement les mêmes que celles mesurées dans les essais cliniques), et la fréquence de leur mesure. Des critères de qualité de vie, directement renseignables par les patients, ont également été ajoutés [89]. Depuis sa création, 22 médicaments ont été inclus dans le programme Valtermed. La majorité, 63%, sont des médicaments orphelins (dont font partie nos deux médicaments d'intérêt), les essais cliniques de tels médicaments étant associés à une plus grande incertitude due au faible nombre de patients [90]. YESCARTA® et KYMRIA® sont les deux premières thérapies à y être intégrées en 2019 et servent à valider le système [91].

Le remboursement de KYMRIA® est approuvé dans les deux indications dès décembre 2018, soit seulement 4 mois après son AMM européenne. Ce remboursement se fait au travers d'un système de partage de risque avec paiement échelonné, pour un prix de 320 000€. La facturation par l'industriel se fait en deux fois : 52% du prix au moment de la perfusion, puis 48% [92] au bout de 18 mois [93], à condition que le patient soit parvenu à une réponse complète au traitement (soit dans 80% des cas d'après

les études menées lors des essais cliniques [94]). Ces données de réponse au traitement sont collectées au travers de la plateforme Valtermed.

Un accord de même nature est conclu en juillet 2019 concernant YESCARTA®, soit 11 mois après son AMM, pour un prix de 327 000€. Le paiement initial ne représente cette fois-ci qu'un peu plus d'un tiers du prix (36%), soit 118 000€, le paiement du reliquat (64%), soit 209 000€, à 18 mois étant soumis aux mêmes conditions de réponse complète [95].

Il est à noter que les clauses de ces accords sont malgré tout opaques, et que les informations disponibles proviennent principalement d'organes de presse ou de sources proches du dossier, et non directement des agences gouvernementales comme cela peut-être le cas en France.

### 3.3 Italie

Comme expliqué dans la partie lui étant dédiée, l'Italie est pionnière en Europe dans le domaine du paiement à la performance. Dès 2005, l'AIFA met en place une plateforme de collecte de données, les registres de l'AIFA, avec pour objectifs principaux d'améliorer l'accès précoce aux thérapies innovantes, de garantir la durabilité et l'accessibilité financière des thérapies, de collecter des données épidémiologiques et de surveiller l'utilisation appropriée des thérapies y étant inscrites. A partir de 2012, c'est sur cette plateforme que seront enregistrés et surveillés les MEA (*managed entry agreements*), notamment les contrats de paiement à la performance. L'AIFA utilise également ces données dans la réévaluation du rapport bénéfice/risque et du rapport coût/efficacité des thérapies, intervenant habituellement tous les deux ans, et impliquant une renégociation des accords de prix et de remboursement [96].

L'évaluation de l'AIFA aboutit à l'attribution du statut « innovant » aux deux thérapies, l'agence jugeant la valeur thérapeutique ajoutée « importante » pour YESCARTA® [97] comme pour KYMRIAH® [98]. Dans le cas de ce dernier cependant, l'AIFA relève la qualité « basse » des études cliniques avancées [98].

Lors du lancement de YESCARTA® et KYMRIAH®, l'AIFA s'est naturellement tournée vers des contrats de paiement à la performance, dont les données seront collectées *via* sa plateforme existante. Ces contrats voient le paiement des thérapies s'échelonner en trois fois, sous réserve de l'atteinte des résultats convenus. Les résultats seuils, enclenchant les paiements, ne sont cependant pas divulgués.

- > KYMRIAH® voit son remboursement approuvé dans les deux indications (LAL et LDGCB), en août 2019 [99], soit 12 mois après son AMM, pour un prix de 320 000€. Cette somme sera

réglée à Novartis en trois fois : à la perfusion, à 6 mois et à 12 mois. La part de la somme réglée à chaque étape n'est pas publique [100]. Il est à noter que le remboursement pour l'indication LF a été approuvé en juillet 2023, selon le même schéma de paiement [101].

- > Le remboursement de YESCARTA® est approuvé dans les deux indications demandées (LDGCB et PMBCL) en novembre 2019 [102], 14 mois après son AMM, pour 327 000€. Cependant, une différence majeure existe avec le schéma utilisé pour KYMRIAH®. En effet, le premier paiement à Gilead n'intervient que 180 jours après la perfusion, puis à 270 et 365 jours [103]. Cela signifie que l'industriel ne sera rémunéré que si le patient survit les 180 premiers jours, impliquant un plus grand risque financier pour le laboratoire. Ce contrat a cependant été renouvelé en décembre 2022 [104], dans des conditions inchangées, indiquant la satisfaction des deux parties.

Par ailleurs, les deux thérapies ayant été classées « innovantes » par l'AIFA [93][96], elles se voient attribuer les avantages réservés à cette catégorie de médicament. Leur financement se fait ainsi par le fond réservé aux médicaments oncologiques innovants, réduisant de fait les obstacles régionaux à l'adoption.

### 3.4 Discussion

Après des années d'anticipation et de questionnement théorique, les lancements de YESCARTA® et KYMRIAH® en 2018 ont apporté un exemple concret des différentes approches que les agences de santé européennes adopteraient face à l'incertitude et aux coûts associés à de telles thérapies. Celles-ci ont su faire preuve d'innovation et d'adaptation dans leurs mécanismes d'évaluations et de remboursements.

Les solutions apportées par l'Italie et l'Espagne sont indéniablement les plus innovantes. Il s'agit en effet du premier exemple en Europe de paiements échelonnés et conditionnés à l'atteinte de certains résultats seuils. La mise en place d'un tel système démontre la volonté commune des payeurs et des industriels d'évoluer des modèles traditionnels de remboursement vers des remboursements dépendants du niveau de succès de la thérapie.

Par ailleurs, cet étalement des paiements démontre également la possibilité de dépasser le paradigme du financement de la santé par des budgets annuels. En effet, les calendriers de versement s'échelonnant jusqu'à 12 et 18 mois pour l'Italie et l'Espagne respectivement, impliquent un décalage des paiements sur l'année fiscale suivante à minima, et jusqu'à deux années fiscales dans le cas de l'Espagne (en

fonction de la date du traitement), signifiant une maîtrise budgétaire plus difficile pour les payeurs, comme pour les industriels.

En France, le système de LFSS annuel n'a pas été remis en cause, la HAS s'étant contentée de la mise en place de réévaluations annuelles, basées sur la collecte continue de données sur les patients français. Cette solution permet malgré tout une certaine sécurité à court terme dans le cas où les résultats ne seraient pas à la hauteur des attentes, mais ne permet pas de partage des risques avec l'industriel sur le long terme.

Par ailleurs, les sommes mises en avant ici ne concernent que le prix du produit lui-même, et non de la totalité du traitement. En effet, la mise en place de traitements par YESCARTA® et KYMRIA® nécessite un important déploiement de moyens hospitaliers, médicamenteux et techniques. Ainsi, le coût total de la prise en charge d'un patient recevant une thérapie par CAR-T a été estimé à 73 368€ en France [105]. Cette somme prend en compte les dépenses dès la première réunion pluridisciplinaire décidant de la mise en place du traitement, jusqu'à 6 mois après la perfusion. Elle n'inclut cependant pas le coût du médicament lui-même, portant donc le coût total du traitement par KYMRIA® à environ 370 000€, et celui par YESCARTA® à environ 400 000€.

Concernant les médicaments eux-mêmes, les prix rendus publics ne correspondent pas aux prix réels réglés aux industriels, étant admis qu'un certain nombre de remises négociées s'appliquent, réglées par le laboratoire. Cependant, cet état de fait ne satisfait pas en Espagne, où un groupe de journalistes, Civio, a saisi le Conseil de la Transparence afin de contraindre le gouvernement à rendre public les accords entre ce dernier et Gilead. Cette demande fait l'objet d'une bataille juridique, toujours en cours, devant le tribunal administratif, le gouvernement ayant refusé l'injonction du Conseil de la Transparence [106]. Civio est cependant parvenu, au travers de la fuite de certains documents financiers, à révéler un prix de 307 200€ pour KYMRIA® et de 313 920€ pour YESCARTA® [107]. Ces chiffres provenant d'un faible panel d'hôpitaux, il est difficile de les généraliser à toute l'Espagne, chaque région pouvant négocier ses propres prix. Le débat sur la transparence des accords commerciaux pharmaceutiques est ainsi en cours en Espagne.

YESCARTA® et KYMRIA® font désormais office d'exemple sur la façon dont des thérapies innovantes et onéreuses peuvent parvenir à une solution de remboursement, et ceci malgré des incertitudes sur leur efficacité à long terme. La généralisation des mécanismes de paiement à la performance est vue comme souhaitable par les différents acteurs du secteur, à la condition d'un suivi des données en vie réelle performant. L'Italie a par exemple autorisé en mars 2021 le remboursement du ZOLGENSMA®, un traitement de l'amyotrophie spinale, pour plus de 2,1 millions d'euros, en adoptant un schéma de paiement à la performance en cinq fois (à la livraison, puis à 1, 2, 3 et 4 ans).

Cette nouvelle autorisation confirme la possibilité d'une planification à long terme des dépenses de santé.

Il est cependant important de souligner qu'il n'existe pas de solution unique, chaque pays ayant des méthodologies et des processus d'évaluation distincts, en plus d'avoir des priorités différentes en termes de santé. Chaque nouveau produit présente des caractéristiques et des défis uniques, tant pour les fabricants que pour les organismes décideurs.

*Tableau 1 Conditions de mise sur le marché de YESCARTA® et de KYMRIAH® en France, Espagne et Italie*

		FRANCE	ESPAGNE	ITALIE
<b>ETS</b>		-SMR important -ASMR III (ASMR IV pour KYMRIAH® dans le LDGCB)	/	-Médicament innovant -Valeur thérapeutique ajoutée importante
<b>ACCORD</b>		Remboursement avec récolte de données	Paiement à la performance	Paiement à la performance
<b>DÉTAILS</b>		Réévaluation annuelle sur la base des données de vie réelle des patients français ainsi que sur les nouvelles données des essais cliniques	Paiement en deux fois. Premier paiement à la perfusion, second paiement conditionné aux résultats des patients	Paiement en trois fois, conditionnés aux résultats des patients
<b>RÉSULTATS ATTENDUS</b>		Variés (Survie, rémission, progression de la maladie, effets secondaires)	Réponse complète, rémission	Non communiqués
<b>DÉLAIS D'ACCÈS<sup>1</sup></b>	KYM.	16 mois <sup>2</sup>	4 mois	12 mois
	YES.	11 mois <sup>2</sup>	11 mois	14 mois
<b>PRIX</b>	KYM.	297 666€	320 000€ (307 200€ <sup>3</sup> )	320 000€
	YES.	327 000€	327 000€ (313 920€ <sup>3</sup> )	327 000€

<sup>1</sup> désigne le délai entre l'AMM européenne et l'accès effectif au marché. En 2021, il était en moyenne de 17 mois pour les médicaments oncologiques en Europe [17].

<sup>2</sup> ce délai d'accès ne prend pas en compte le système d'ATU. Dans les faits, les patients ont eu accès aux traitements dès l'AMM.

<sup>3</sup> prix net révélé par Civio.

## 4 Conclusion

Face à l'augmentation des dépenses de santé, et l'accélération de l'innovation, les états ont cherché à améliorer l'efficacité de leur système de santé ainsi que de mieux en maîtriser les dépenses.

On constate, dans les différents pays étudiés, qu'il existe une large variété de mécanismes d'accès au marché de l'innovation, qui contribuent à la performance de leurs systèmes de santé. Tous se rejoignent dans des objectifs éthiques et économiques d'accès au marché des thérapies innovantes.

Cependant, les prix exponentiels de ces médicaments innovants mettent ces pays dans une situation délicate. Récemment, dans son avis d'efficacité du ZOLGENSMA®, la CEESP s'alarme des niveaux de prix « extrêmement élevés » revendiqués par les innovations de thérapies géniques et cellulaires, et appelle à ce qu'une réflexion soit menée sur leur impact sur l'équilibre budgétaire global de l'assurance maladie [108]. En effet les systèmes publics prenant en charge ces thérapies ont des ressources limitées tandis que les innovations onéreuses affluent sur le marché pharmaceutique mondial. Au cours des seules cinq dernières années, ce ne sont pas moins de quatorze médicaments à un prix supérieur à 300 000€ qui sont arrivés sur le marché, quatre d'entre eux ayant un prix supérieur à 2 millions d'euros, de tels niveaux de prix n'ayant pourtant jamais été atteints auparavant [3]. Par ailleurs, la volonté de faciliter l'accès au marché des thérapies les plus innovantes par la mise en place de processus de *fast-track* par exemple, accélère la venue de ces innovations sur le marché et alimente paradoxalement l'escalade des dépenses.

La négociation du prix de ces médicaments s'est donc révélée nécessaire. Cette négociation peut cependant se révéler difficile et repose sur la recherche constante d'un équilibre entre obligation éthique de soin des patients, maîtrise des dépenses pour l'organisme payeur et attractivité pour les industriels. De ce fait, une grande variété de solutions de financement a été mise en place. Parmi les exemples les plus courants on compte : le partage du risque financier entre le payeur et l'industriel, la mise en place de forfaits conditionnés à la guérison du patient et non à son seul traitement, ou encore les accords sur des volumes annuels maximums de médicaments commercialisables. Néanmoins, les modèles innovants mis en place par l'Espagne et l'Italie prouvent que de nouvelles solutions existent, et que la planification des dépenses de santé sur une base pluriannuel est peut-être l'une d'entre elles.

Il serait judicieux d'étudier à long terme les résultats des différents types de contrats de performance afin de mieux apprécier leur valeur ajoutée, comparée à la prise en charge classique de ces thérapies par des accords commerciaux. Philippe Bouyoux, président du CEPS, a dit souhaiter avoir plus souvent recours à ce type d'accords, à condition d'un renforcement des garanties de la part de l'industriel.

L'évaluation des technologies de santé est indispensable pour éclairer la décision des autorités de santé et leur permettre de déterminer le prix des médicaments innovants, particulièrement dans des contextes de paiement à la performance. Cette évaluation est pour le moment effectuée indépendamment par chaque pays, en se basant sur différents critères d'un pays à l'autre. Cependant, devant le rôle central de cette évaluation, une volonté de mettre en place un organisme européen commun d'évaluation des technologies de santé, sur le même principe que l'EMA pour la centralisation des AMM, a émergé et est en cours de négociation entre les états membres. Gageons que cette instance en préparation permette d'améliorer encore l'accès à l'innovation, tout en assurant la pérennité économique des systèmes de santé et des industriels du secteur.

## 5 Bibliographie

- [1] « ZOLGENSMA (onasemnogène abéparvovec) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 27 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225241/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225241/fr/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec)
- [2] R. Chloé, « LIBMELDY, 2-10 x 10<sup>6</sup> cellules/mL », 2021.
- [3] M. de la S. et de la Prévention et M. de la S. et de la Prévention, « Autorisations d'accès précoce (ex-ATU) : montants des indemnités maximales », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 19 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/autorisations-d-acces-precoce-ex-atu-montants-des-indemnites-maximales>
- [4] EMA, « Skysona », European Medicines Agency. Consulté le: 27 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona>
- [5] EMA, « Upstaza », European Medicines Agency. Consulté le: 27 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>
- [6] « UPSTAZA (éladocagène exuparvovec) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 27 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3398542/fr/upstaza-eladocagene-exuparvovec](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398542/fr/upstaza-eladocagene-exuparvovec)
- [7] « Le système de santé en France ». Consulté le: 20 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cleiss.fr/particuliers/venir/soins/ue/systeme-de-sante-en-france.html>
- [8] D. A et D. A, « Présentation du Comité économique des produits de santé - CEPS », Ministère de la Santé et de la Prévention. Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/comite-economique-des-produits-de-sante-ceps/article/presentation-du-comite-economique-des-produits-de-sante-ceps>
- [9] « RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 ». Consulté le: 20 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=IT>
- [10] « doctrine\_ct.pdf ». Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine\\_ct.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf)
- [11] « rapport\_dactivite\_2022\_de\_la\_ceesp.pdf ». Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/rapport\\_dactivite\\_2022\\_de\\_la\\_ceesp.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/rapport_dactivite_2022_de_la_ceesp.pdf)
- [12] « accord\_cadre\_21-24\_signe.pdf ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_21-24\\_signe.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf)
- [13] « Accès au marché ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>
- [14] « Agrément aux collectivités - Ministère de la Santé et de la Prévention ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/agrement-aux-collectivites>
- [15] « Médicaments rétrocedés - rétrocession - Ministère de la Santé et de la Prévention ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>
- [16] « Notice d'information - Ministère de la Santé et de la Prévention ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/notice-d-information>
- [17] M. Newton, K. Stoddart, M. Travaglio, et P. Troein, « EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey ».

- [18] « EUR-Lex - 32003L0063 - FR », Journal officiel n° L 159 du 27/06/2003 p. 0046 - 0094; Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32003L0063>
- [19] EMA, « Advanced therapy medicinal products: Overview », European Medicines Agency. Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>
- [20] « Nos missions - Faciliter l'accès à l'innovation thérapeutique - ANSM ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p>
- [21] « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
- [22] « Réforme de l'accès dérogatoire aux médicaments : renforcer l'accès aux traitements innovants pour les patients en impasse thérapeutique - Ministère de la Santé et de la Prévention ». Consulté le: 21 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/reforme-de-l-access-derogatoire-aux-medicaments-renforcer-l-access-aux>
- [23] P. Jade-Xoan, « Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS », p. 17, 2022.
- [24] « Autorisation d'accès précoce aux médicaments : un premier bilan positif et des principes d'évaluation affinés », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 22 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3340090/fr/autorisation-d-access-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-d-evaluation-affines](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340090/fr/autorisation-d-access-precoce-aux-medicaments-un-premier-bilan-positif-et-des-principes-d-evaluation-affines)
- [25] « acces\_precoces\_-\_support\_webinaire.pdf ». Consulté le: 23 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/acces\\_precoces\\_-\\_support\\_webinaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/acces_precoces_-_support_webinaire.pdf)
- [26] « 2021 - Soumission d'une demande auprès de la Commission d.pdf ». Consulté le: 23 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/notice\\_depot\\_ct\\_v27072012.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/notice_depot_ct_v27072012.pdf)
- [27] « about-us-european-medicines-agency-ema\_fr.pdf ». Consulté le: 23 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/about-us-european-medicines-agency-ema_fr.pdf)
- [28] EMA, « Accelerated assessment », European Medicines Agency. Consulté le: 23 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
- [29] EMA, « PRIME: priority medicines », European Medicines Agency. Consulté le: 23 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>
- [30] « prime-analysis-first-5-years-experience\_en.pdf ». Consulté le: 23 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf)
- [31] « Les dépenses de santé en 2020 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ». Consulté le: 24 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/les-depenses-de-sante-en-2020>
- [32] « Chiffres clés LFSS 2022.pdf ». Consulté le: 24 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2022/Chiffres%20cl%C3%A9s%20LFSS%202022.pdf>
- [33] « Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2022 : Examen des articles ». Consulté le: 24 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/121-130-2/121-130-25.html>
- [34] *Article 18 - LOI n° 2022-1616 du 23 décembre 2022 de financement de la sécurité sociale pour 2023 (1) - Légifrance*. Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000046791781](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000046791781)

- [35] « The International Network of Agencies for Health Technology Assessment », INAHTA. Consulté le: 24 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inahta.org/>
- [36] « Home - EUnetHTA ». Consulté le: 24 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.eunethta.eu/>
- [37] « Le principe de la ROSP Génériques est périmé », FSPF. Consulté le: 25 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.fspf.fr/fspf-services/brevets/principe-rosp-generiques-est-perime>
- [38] E. Nouguez et C. Benoît, « Gouverner (par) les prix », p. 30.
- [39] « Le médicament contribue à hauteur de près de 45 % des économies réalisées dans le cadre de l’Ondam ». Consulté le: 25 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-medicament-contribue-hauteur-de-pres-de-45-des-economies-realisees-dans-le-cadre-de-l-ondam>
- [40] « La Moncloa. Health [Spain/Health] ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lamoncloa.gob.es/lang/en/espana/stpv/spaintoday2015/health/Paginas/index.aspx>
- [41] OCDE, *Panorama de la santé 2021: Les indicateurs de l’OCDE*. in Panorama de la santé. OECD, 2021. doi: 10.1787/fea50730-fr.
- [42] M. Sant *et al.*, « EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary », *Eur J Cancer*, vol. 45, n° 6, p. 931-991, avr. 2009, doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.
- [43] « Current health expenditure (% of GDP) - France, Germany, Italy, Spain, United Kingdom, European Union | Data ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?locations=FR-DE-IT-ES-GB-EU>
- [44] M. Peiró et J. Barrubés, « New Context and Old Challenges in the Healthcare System », *Rev Esp Cardiol*, vol. 65, n° 7, p. 651-655, juill. 2012, doi: 10.1016/j.rec.2012.02.018.
- [45] « Le système de santé espagnol ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cleiss.fr/docs/systemes-de-sante/espagne.html>
- [46] « AETS - Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias », INAHTA. Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inahta.org/members/aets/>
- [47] « DRAFT ROYAL DECREE REGULATING THE FINANCING AND PRICING OF MEDICINES AND SANITARY PRODUCTS AND THEIR INCLUSION IN THE SPANISH NATIONAL HEALTH SYSTEM’S PHARMACEUTICAL PROVISION ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.cnmc.es/sites/default/files/2143303\\_3.pdf](https://www.cnmc.es/sites/default/files/2143303_3.pdf)
- [48] « Bernal-Delgado et al. - Health System Review 2018.pdf ». Consulté le: 31 août 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330195/HiT-20-2-2018-eng.pdf?sequence=11&isAllowed=y>
- [49] V. Ronco, M. Dilecce, E. Lanati, P. L. Canonico, et C. Jommi, « Price and reimbursement of advanced therapeutic medicinal products in Europe: are assessment and appraisal diverging from expert recommendations? », *J of Pharm Policy and Pract*, vol. 14, n° 1, p. 30, déc. 2021, doi: 10.1186/s40545-021-00311-0.
- [50] A. Giulio de Belvis *et al.*, « Italy: Health System Review », *Health Syst Transit*, vol. 24, n° 4, p. 1-236, déc. 2022.
- [51] « Current health expenditure (% of GDP) - France, Italy, Spain, European Union | Data ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.CHEX.GD.ZS?locations=FR-IT-ES-EU>
- [52] « Mission and values ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://aifa.gov.it/mission>
- [53] « Mission - ISS (EN) - ISS », ISS (EN). Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://iss.it/web/iss-en/mission>
- [54] M. della Salute, « Cosa sono i LEA ». Consulté le: 10 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?area=Lea&id=1300&lingua=italiano&menu=leaEssn>
- [55] M. Betti, C. V. D. Tommaso, et F. Maino, « Health Inequalities in Italy: Comparing Prevention, Community Health Services, and Hospital Assistance in Different Regions », *Social Development Issues*, vol. 45, n° 1, Art. n° 1, févr. 2023, doi: 10.3998/sdi.3906.
- [56] S. Vogler, « PPRI Pharma Brief - Italy 2021 », p. 33.

- [57] « AIFA Notes ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://aifa.gov.it/note-aifa>
- [58] *Criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi ai sensi dell'articolo 1, comma 402, della legge 11 dicembre 2016, n. 232, Gazzetta Ufficiale*. 2017. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/04/05/17A02486/sg>
- [59] « Find Rules & Competitions - Health Regulations ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=57356&completo=true>
- [60] R. Macaulay et G. Wang, « PMU80 THE ITALIAN INNOVATION ACCELERATION? BEST PRACTICE LESSONS OF REIMBURSEMENT INCENTIVES FOR INNOVATIVE PRODUCTS », *Value in Health*, vol. 23, p. S247, mai 2020, doi: 10.1016/j.jval.2020.04.847.
- [61] « Rasi - Access to Medicines and Risk-sharing Agreements in.pdf ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/prof\\_guido\\_rasi\\_-\\_topra051010.pdf](https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/prof_guido_rasi_-_topra051010.pdf)
- [62] « Rapporto-OsMed-2021.pdf ». Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>
- [63] S. Todaro, « Egualia - Mercato equivalente: strada in salita, tra crescita lenta e stagnazione », *Egualia*. Consulté le: 1 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.egualia.it/it/notizie/5100-mercato-equivalente-strada-in-salita-tra-crescita-lenta-e-stagnazione.html>
- [64] EMA, « Yescarta », European Medicines Agency. Consulté le: 17 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
- [65] « yescarta-h-c-004480-ii-0042-epar-assessment-report-variation\_en.pdf ». Consulté le: 19 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0042-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [66] « yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\_en.pdf ». Consulté le: 19 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [67] « kymriah-epar-public-assessment-report\_en.pdf ». Consulté le: 19 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- [68] « kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation\_en.pdf ». Consulté le: 19 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
- [69] « Actualité - Thérapie génique : accès précoce aux premiers médicaments innovants “CAR T-Cells” dans le traitement de certains cancers hématologiques », ANSM. Consulté le: 17 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/therapie-genique-acces-precoce-aux-premiers-medicaments-innovants-car-t-cells-dans-le-traitement-de-certains-cancers-hematologiques>
- [70] *Arrêté du 30 juin 2023 fixant le barème progressif selon lequel est défini le taux des remises dues au titre du IV de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct » de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie - Légifrance*. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047799878>
- [71] « kymriah\_ldgcb\_pic\_ins\_avis3\_ct17238.pdf ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah\\_ldgcb\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct17238.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf)
- [72] « yescarta\_pic\_ins\_avis3\_ct17214.pdf ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta\\_pic\\_ins\\_avis3\\_ct17214.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf)

- [73] *Arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, en application de l'article L. 162-17-1-2 du code de la sécurité sociale - Légifrance*. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038438805>
- [74] F. Broussais *et al.*, « DESCAR-T, le registre national des patients traités par CAR-T Cells », *Bulletin du Cancer*, vol. 108, n° 10, Supplement, p. S143-S154, oct. 2021, doi: 10.1016/j.bulcan.2021.07.002.
- [75] A. Hernie-Vitic, « Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé », 2014.
- [76] « 4 Economic evaluation | NICE health technology evaluations: the manual | Guidance | NICE ». Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/economic-evaluation>
- [77] M.-G. Laëtitia, « Avis d'efficience YESCARTA (axicabtagene ciloleucel) Haute Autorité de santé », janv. 2019.
- [78] G. B. Elisabeth, « Avis d'efficience KYMRIA (Tisagenlecleucel) Leucémie aigue lymphoblastique, Haute Autorité de santé ».
- [79] « Avis d'efficience KYMRIA (Tisagenlecleucel), Lymphome diffus à grandes cellules B, Haute Autorité de santé », janv. 2019.
- [80] *Arrêté du 8 juillet 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale*.
- [81] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0161 du 13/07/2019*. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=ARnwowkmulEGEJstTTvhzWGxZ0wQblz-hcyabs6rDOA=>
- [82] « YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) - Lymphome folliculaire », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3407522/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3407522/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-folliculaire)
- [83] « YESCARTA (axicabtagène ciloleucel) - Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome de haut grade à cellules B (LHGCB) », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3419176/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b-ldgcb-et-lymphome-de-haut-grade-a-cellules-b-lhgcb](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419176/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-lymphome-diffus-a-grandes-cellules-b-ldgcb-et-lymphome-de-haut-grade-a-cellules-b-lhgcb)
- [84] *Arrêté du 20 décembre 2019 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance*. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039667265>
- [85] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0299 du 26/12/2019*. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=dFFucSM4dRWHkEQLMHYgbwdR5J0Qxx9RILcSiSuktqI=>
- [86] « KYMRIA (tisagenlecleucel) - Lymphome folliculaire », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3396024/fr/kymria-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3396024/fr/kymria-tisagenlecleucel-lymphome-folliculaire)
- [87] *Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0213 du 14/09/2023*. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=eG7oPa3UFaWQoa67Lv\\_zozzrWXQM5y4NfCScG3tMRLU=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=eG7oPa3UFaWQoa67Lv_zozzrWXQM5y4NfCScG3tMRLU=)
- [88] « VALTERMED\_Preguntas\_y\_Respuestas.pdf ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/VALTERMED\\_Preguntas\\_y\\_Respuestas.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/VALTERMED_Preguntas_y_Respuestas.pdf)
- [89] « Ministry of Health - Professionals - Information System to determine the Therapeutic Value in Real Clinical Practice of Medicines with High Health and Economic Impact in the SNS

- (VALTERMED) ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>
- [90] « Valtermed: The Spanish National Health System's information system that collects real world evidence on the therapeutic value of new therapeutics – Pharos Healthcare Consulting ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharos-healthcare-consulting.com/news/valtermed-the-spanish-national-health-systems-information-system-that-collects-real-world-evidence-on-the-therapeutic-value-of-new-therapeutics/>
- [91] C. Arganda, « Los protocolos farmacoclinicos de los CART estrenarán el uso de Valtermed | @diariofarma », diariofarma. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://diariofarma.com/2019/07/07/los-protocolos-farmacoclinicos-de-los-cart-estrenaran-el-uso-de-valtermed>
- [92] elEconomista.es, « Sanidad fija que el 50% del precio de los fármacos se pague según curación », elEconomista.es. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.economista.es/empresas-finanzas/noticias/9603161/12/18/Sanidad-fija-que-el-50-del-precio-de-los-farmacos-se-pague-segun-curacion.html>
- [93] F. Rosa, « “Hemos co-creado un modelo con el Ministerio para introducir el CAR-T” | @diariofarma », diariofarma. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://diariofarma.com/2019/04/23/hemos-co-creado-un-modelo-con-el-ministerio-para-introducir-el-car-t>
- [94] « CAR T-Cell Therapy Approved for Children, Young Adults with Leukemia - NCI ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/tisagenlecleucel-fda-childhood-leukemia>
- [95] O. Güell, « Las cláusulas secretas de las terapias más caras contra el cáncer », *El País*, Madrid, 7 novembre 2019. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://elpais.com/sociedad/2019/11/06/actualidad/1573072029\\_715286.html](https://elpais.com/sociedad/2019/11/06/actualidad/1573072029_715286.html)
- [96] S. Montilla, E. Xoxi, P. Russo, A. Cicchetti, et L. Pani, « MONITORING REGISTRIES AT ITALIAN MEDICINES AGENCY: FOSTERING ACCESS, GUARANTEEING SUSTAINABILITY », *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 31, n° 4, p. 210-213, janv. 2015, doi: 10.1017/S0266462315000446.
- [97] « VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA YESCARTA, AIFA, 2019 ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1100047/YESCARTA\\_13734\\_DLBCCL\\_PMBCL\\_INNOV\\_v1.0.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1100047/YESCARTA_13734_DLBCCL_PMBCL_INNOV_v1.0.pdf)
- [98] « VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA' KYMRIA, AIFA, 2019 ». Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/KYMRIA\\_13729\\_DLBCCL\\_v1.0.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/KYMRIA_13729_DLBCCL_v1.0.pdf)
- [99] « AIFA approva la rimborsabilità della prima terapia CAR-T ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aifa.gov.it/en/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>
- [100] *Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Kymria», Gazzetta Ufficiale*. 2019. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/08/12/19A05147/SG>
- [101] *Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Kymria», Gazzetta Ufficiale*. 2023. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-08-08&atto.codiceRedazionale=23A04400&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-08-08&atto.codiceRedazionale=23A04400&elenco30giorni=false)
- [102] « Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro YESCARTA ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aifa.gov.it/en/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-yescarta>
- [103] « Regime di rimborsabilità e prezzo del medicinale per uso umano «Yescarta», Gazzetta Ufficiale, 4 novembre 2019 ». Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_DG-1643-2019\\_Yescarta.pdf/26464c52-5e7b-e97d-74d5-f66f69039fa0](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_DG-1643-2019_Yescarta.pdf/26464c52-5e7b-e97d-74d5-f66f69039fa0)

- [104] *Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Yescarta»*, *Gazzetta Ufficiale*. 2022. Consulté le: 24 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-12-13&atto.codiceRedazionale=22A07030&elenco30giorni=false](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2022-12-13&atto.codiceRedazionale=22A07030&elenco30giorni=false)
- [105] F. Abassi, « Enquête sur le circuit des CarT-cells en France et estimation du coût moyen de la prise en charge du patient traité par ces médicaments de thérapie innovante au CHU de Clermont-Ferrand », oct. 2021.
- [106] « No more secret prices for new drugs », Civio. Consulté le: 25 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://civio.es/no-more-secret-prices-for-new-drugs/>
- [107] « Spanish public hospitals pay 307,200 euros for each personalised childhood leukaemia treatment », Civio. Consulté le: 23 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://civio.es/medicamentalia/2019/10/29/car-t-therapies-cost-price-kymriah-yescarta/>
- [108] « Avis Economiques Zolgensma, CEEPS, 15/12/2020 ». Consulté le: 26 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma\\_15122020\\_avis\\_economique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf)

# FINANCEMENT ET ACCÈS AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS ONÉREUX DANS LES PAYS D'EUROPE DU SUD

## FUNDING AND MARKET ACCESS FOR EXPENSIVE DRUGS IN SOUTHERN EUROPE

Les cinq dernières années ont vu l'arrivée sur le marché de médicaments innovants particulièrement onéreux, avec des prix allant de 300 000€ à plus de 3 millions d'euros par dose. Cet état de fait représente un défi pour les payeurs européens, afin de contenir une éventuelle explosion des dépenses de santé, et de maintenir, autant que possible, l'équilibre des comptes. Par ailleurs, garantir l'égalité sociale et territoriale de santé dans l'accès à de tels traitements représente également un sujet d'inquiétude, particulièrement pour les systèmes de santé décentralisés.

La France, l'Espagne et l'Italie, trois des plus importants marchés européens du médicament, se sont employés à adapter leur processus d'évaluation et de remboursement pour faire face à cette nouvelle donne, en orientant notamment leur évaluation sur l'efficacité de ces médicaments. Les contrats à la performance, rarement utilisés auparavant, sont apparus comme une des solutions possible à mettre en place. En effet, de tels contrats permettent un partage des risques financier entre les industriels et les payeurs. L'Espagne ainsi que l'Italie ont conclu des accords d'échelonnement des paiements, parfois sur plusieurs années, et conditionné leur versement à l'atteinte d'objectifs préalablement établis (en termes de survie, rémission ou qualité de vie). La mise en place dans les trois pays de plateformes de collecte de données en vie réelle permettant une surveillance des effets à long terme et de l'efficacité de ces thérapies est apparue comme une garantie nécessaire. Ces données ont également pour rôle de renforcer les preuves cliniques, souvent insuffisantes, présentées initialement par les industriels.

Cependant, l'arrivée toujours plus nombreuse de thérapies onéreuses sur le marché, appelle les autorités à mener une réflexion plus profonde sur leur impact sur l'équilibre budgétaire global à long terme.

The last five years have seen the arrival on the market of particularly expensive innovative drugs, with prices ranging from €300,000 to over €3 million per dose. This situation represents a challenge for European payers, to avoid any explosion in healthcare spending, and to maintain, as far as possible, balanced accounts. Ensuring social and territorial equality in access to such treatments is also a major concern, particularly for decentralized healthcare systems.

France, Spain, and Italy, three of Europe's biggest healthcare markets, have adapted their assessment and reimbursement processes to meet this new situation, focusing their HTA on drug efficiency. Performance-based contracts, rarely used in the past, have emerged as a possible solution. Such contracts enable financial risks to be shared between manufacturers and payers. Both Spain and Italy have signed agreements to stagger payments, sometimes over several years, and to make payment conditional on the achievement of pre-established thresholds (in terms of survival, remission, or quality of life). The implementation of real-life data collection platforms in all three countries to monitor the long-term effects and efficacy of these therapies was seen as a necessary guarantee. These data also serve to reinforce the often-insufficient clinical evidence initially presented by manufacturers.

However, the ever-increasing number of expensive therapies coming onto the market calls on the authorities to think more deeply about their impact on the overall long-term budget balance.