

Les différences d'accès au marché du médicament en Europe

Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, Italie, France



- Analyse de l'évaluation par la Commission de la Transparence
Mise en perspective européenne
- Analyse du statut de remboursement en France
Mise en perspective européenne



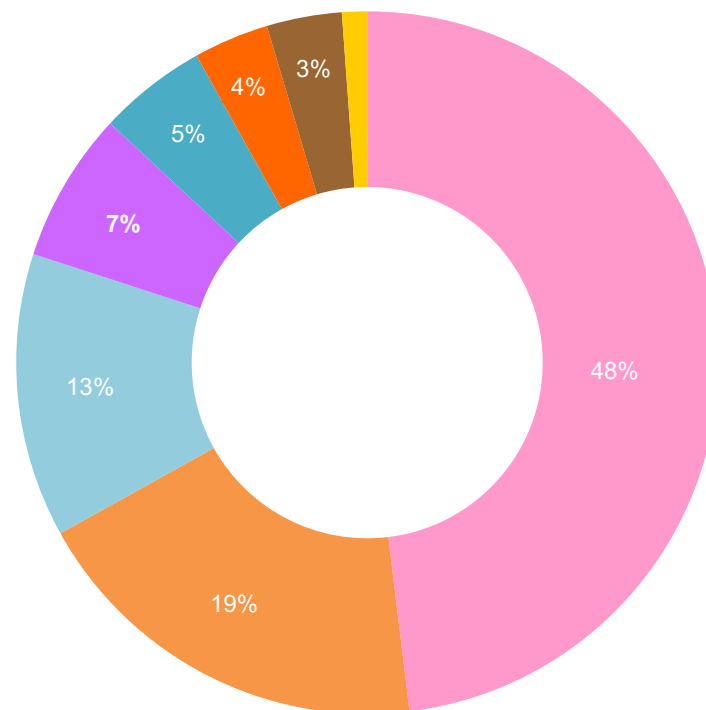
Méthodologie de l'analyse



AMM centralisées
octroyées par l'EMA
entre juin 2017 et
décembre 2020 :
454 indications*



8 domaines
thérapeutiques d'intérêt
retenus pour l'analyse :
260 indications (57%)



■ Oncologie
■ Maladies inflammatoires
■ Diabète
■ Ophtalmologie
■ Maladies rares**
■ Antibiothérapie
■ Cardiovasculaire
■ Migraine

* Hors biosimilaire, similaire, générique, hybride et complément de gamme)

**Produits avec le statut orphelin ou précédemment orphelin et non inclus dans les autres aires thérapeutiques de l'analyse



Les différences d'évaluation HTA en Europe

Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, France

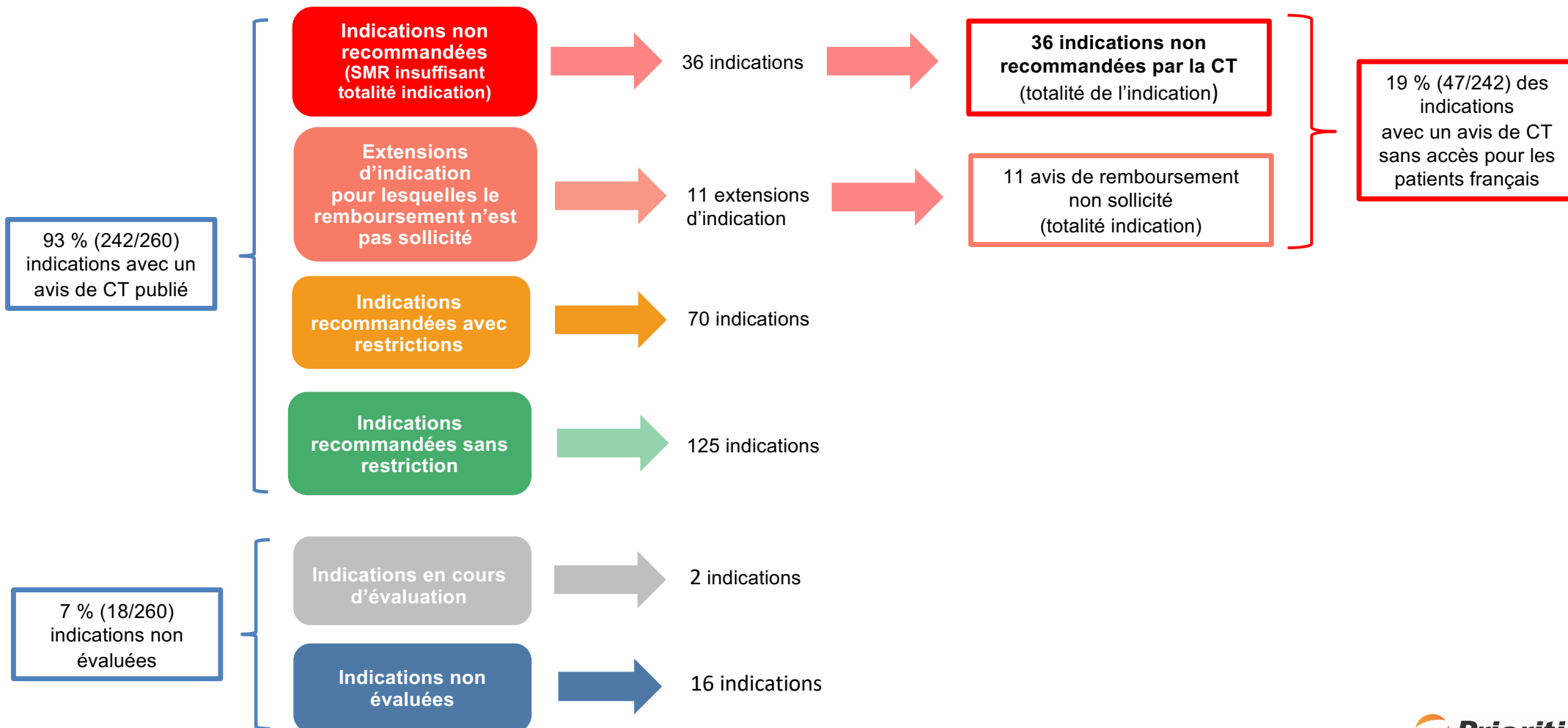


Analyse de l'évaluation par la Commission de la Transparence
Mise en perspective européenne



93% des indications avec un avis de CT publié

HTA



MàJ 19/08/2022

Les différences d'évaluation HTA en Europe

Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, France



Indications non recommandées en France



Mise en perspective européenne

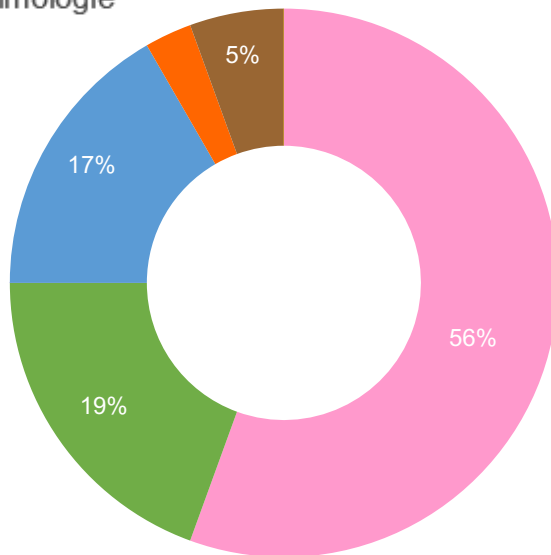


36 indications non recommandées en France

HTA



■ Oncologie
■ Maladies rares
■ Diabète
■ Cardiovasculaire
■ Ophtalmologie



- Aucun avis défavorable en antibiothérapie, maladies inflammatoires et migraine.
- 56% des refus en oncologie (20/36), 17% en diabétologie (6/36), 19% en maladies rares (7/36).



Dans 67% des cas, seule la CT a rendu un avis négatif (24 indications sur 36)

Nombre de pays où l'indication n'est pas recommandée

0 1 2 4

ATU

Parmi les 36 indications ayant obtenu un avis négatif de la CT :

- **24 indications (67%) obtiennent un avis positif dans au moins un autre pays.**
- 14% des indications étaient préalablement sous ATU (5 ATU : 4 en oncologie et 1 en maladie rare).

L'Allemagne n'a que des avis positifs au remboursement mais une décision d'*opt out*

Access (HTA)
■ En cours
■ Non soumis
■ Négative
■ Partielle
■ Positive
■ N/A
■ Opt out (G-BA)

Spécialité	DCI	Date d'AMM	Aire thérapeutique	Agence				
				TC	G-BA	AEMPS	NICE	SMC
OPDIVO	Nivolumab	02 juin 17	Cancer urothélial / Cancer de la vessie	E				
CABOMETYX	Cabozantinib	08 mai 18	Cancer du rein (CCR)	E				
TOOKAD	Padeliporfin	10 nov. 17	Cancer de la prostate (tous types)	E				
BESREMI	Ropiginterferon alfa-2b	15 févr. 19	Maladie de Vaquez (polycythémie vraie, PV)	E				
ADCETRIS	Brentuximab vedotin	06 févr. 19	Lymphome Hodgkinien	E				
PIQRAY	Alpelisib	27 juil. 20	Cancer du sein HER2-négatif / RH-positif	E				
IMBRUVICA (+ GAZ)	Ibrutinib (+ Obinutuzumab)	13 août 19	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	E				
IMBRUVICA (+ RIT)	Ibrutinib (+ rituximab)	02 août 19	Macroglobulinémie de Waldenström (MW)	E				
PERJETA (+ TRAST)	Pertuzumab (+ Trastuzumab)	31 mai 18	Cancer du sein HER2-positif	E				
ROZLYTREK - ROZLYTREK	Entrectinib	31 juil. 20	Cancers présentant une caractéristique génétique spécifique Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	E				
TECENTRIQ	Atezolizumab	21 sept. 17	Cancer urothélial / Cancer de la vessie	E				
XARELTO	Rivaroxaban	27 août 18	Événements athéromotomiques	E				
BYDUREON	Exenatide	10 nov. 17	Diabète non-insulino dépendant (DNID) - Type 2	E				
RYBELSUS	Semaglutide oral	03 avr. 20	Diabète non-insulino dépendant (DNID) - Type 2	E				
SEGLUROMET	Ertugliflozin / Metformin	23 mars 18	Diabète non-insulino dépendant (DNID) - Type 2	E				
STEGLATRO	Ertugliflozin	21 mars 18	Diabète non-insulino dépendant (DNID) - Type 2	E				
JIVI	Danactocog alfa pegol	22 nov. 18	Hémophilie A	E				
REVLIMID	Lenalidomide	17 mai 19	Myélome multiple	E				
LENVIMA	Lenvatinib	20 août 18	Cancer du foie / Hépatocarcinome (HCC)	E				
NERLYNX	Neratinib	31 août 18	Cancer du sein HER2-positif / RH-positif	E				
TECENTRIQ (+ ABRAXANE)	Atezolizumab (+ Nab-paclitaxel)	26 août 19	Cancer du sein triple négatif	E				
YERVOY	Ipilimumab	18 janv. 18	Mélanome	E				
BEOVU	Brolucizumab	13 févr. 20	Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)	E				
LUCENTIS	Ranibizumab	03 sept. 19	Rétinopathie du prématuré (ROP)	E				
ADYNOVI - ADYNOVATE	Rurioctocog alfa pegol	08 janv. 18	Hémophilie A	E				
CABLIVI	Caplacizumab	09 juin 20	Purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT)	E				
ESPEROCT	Turoctocog alfa pegol	20 juin 19	Hémophilie A	E				
FOTIVDA	Tivozanib	24 août 17	Cancer du rein (CCR)	E				
MEPSEVI	Vestronidase alfa	23 août 18	Mucopolysaccharidose de type VII	E				
OPDIVO	Nivolumab	20 nov. 20	Cancer de l'oesophage	E				
POLIVY	Polatuzumab vedotin	16 janv. 20	Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)	E				
REBLOZYL	Luspatercept	25 juin 20	Anémie, Thalassémie	E				
STEGLUJAN	Ertugliflozin / Sitagliptin	23 mars 18	Diabète non-insulino dépendant (DNID) - Type 2	E				
SULIQUA - SOLIQUA	Insulin glargine / lisinsanide	17 févr. 20	Diabète non-insulino dépendant (DNID) - Type 2	E				
TARCEVA	Erlotinib	11 déc. 17	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	E				



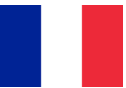
Mise en perspective des décisions d'HTA négatives dans les différents pays



Nb d'indications négatives/
nb total d'indications évaluées



45 / 165
(27%)



36 / 242
(15%)



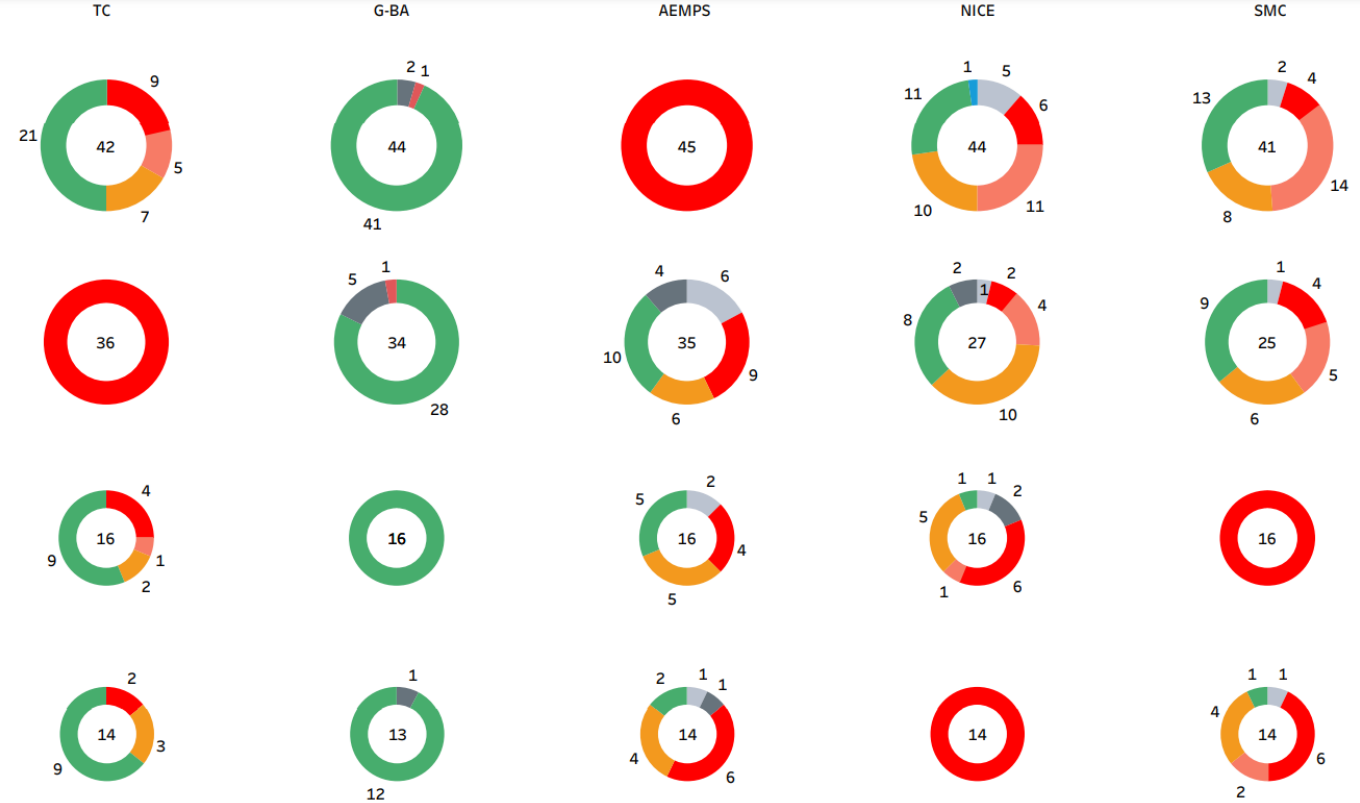
16 / 191
(8%)



14 / 172
(8%)



0 / 200
(0%)



Access (HTA)
En cours
N/A
Négative
Non soumis
Opt out (G-BA)
Partielle
Positive



Mise en perspective des motifs conduisant à une évaluation négative



Nb d'indications avec évaluations /décisions négatives		Evaluation scientifique					Evaluation économique		
		Faiblesse/Incertitude des résultats Rapport efficacité/EI mal établi	Limite méthodologique de l'étude clinique	Alternative disponible	Absence place dans la stratégie thérap.	Tolérance	Impact budgétaire	Rapport coût/efficacité > norme du NICE (30 000 £ /QALY)	Faiblesse méthodologique de l'analyse médico-économique
	36	100 % (n=36)	78 % (n=28)	86 % (n=31)	100 % (n=36)	38 % (n=13)	-	-	-
	45	69 % (n=31)	40 % (n=18)	(moins coûteuse) 33 % (n=15)	-	33 % (n=15)	40 % (n=18)	-	-
	14	64 % (n=9)	-	-	-	21 % (n=3)	-	64 % (n=9)	64 % (n=9)
	16	63 % (n=10)	19 % (n=3)	-	-	-	-	-	94 % (n=15)

X % : critère retrouvé > 75% des cas

X % : critère retrouvé entre 25% et 75% des cas

X % : critère retrouvé < 25% des cas

Nota : l'Allemagne n'a donné aucune évaluation HTA négative

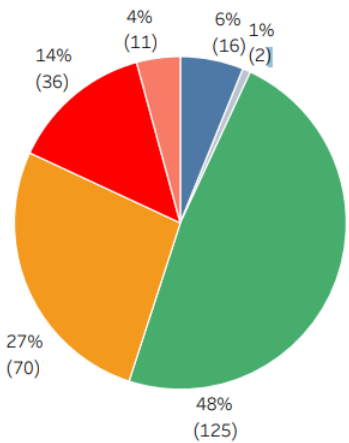


Des règles et délais d'évaluation HTA différents limitant la mise en perspective

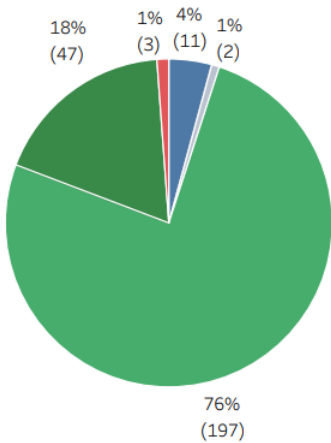


HTA

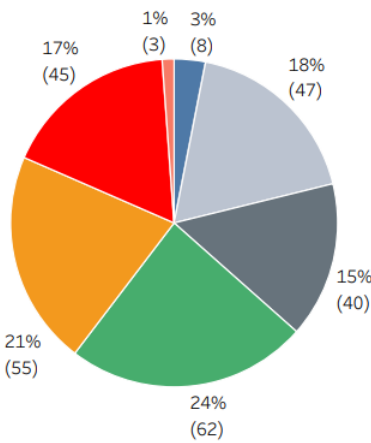
- Suspendue
- N/A
- En cours
- Positive
- Non soumis
- Non HTA
- Partielle
- Négative
- Non évaluée
- Opt out



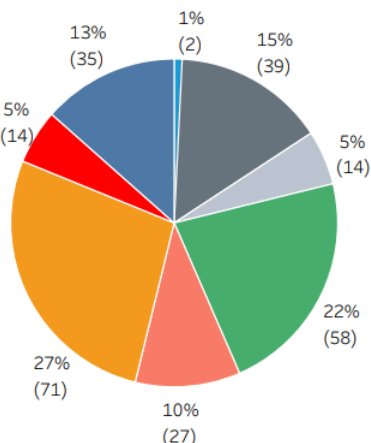
93% des indications évaluées



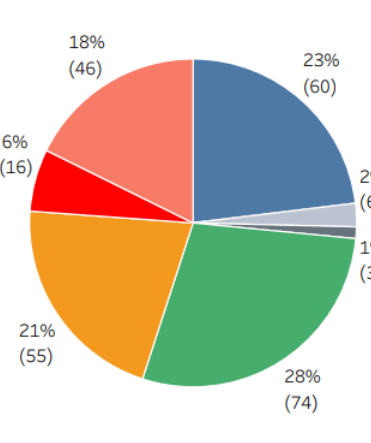
77% des indications évaluées



63% des indications évaluées



66% des indications évaluées



73% des indications évaluées

Scope commun : 126 indications (48%)



Synthèse

HTA



- La France évalue toutes les aires thérapeutiques
- La HAS est l'agence qui a le plus évalué à ce jour avec un taux de 93%
- Dans 67% des cas, la France est le seul pays à avoir rendu un avis négatif
- 22% des indications d'oncologie sont inaccessibles en France
- L'Allemagne se démarque de façon positive sur les évaluations HTA
- L'Espagne se distingue également par une forte proportion de recommandations HTA négatives (17%), également expliquée avec des arguments d'impact budgétaire



Les différences de remboursement en Europe

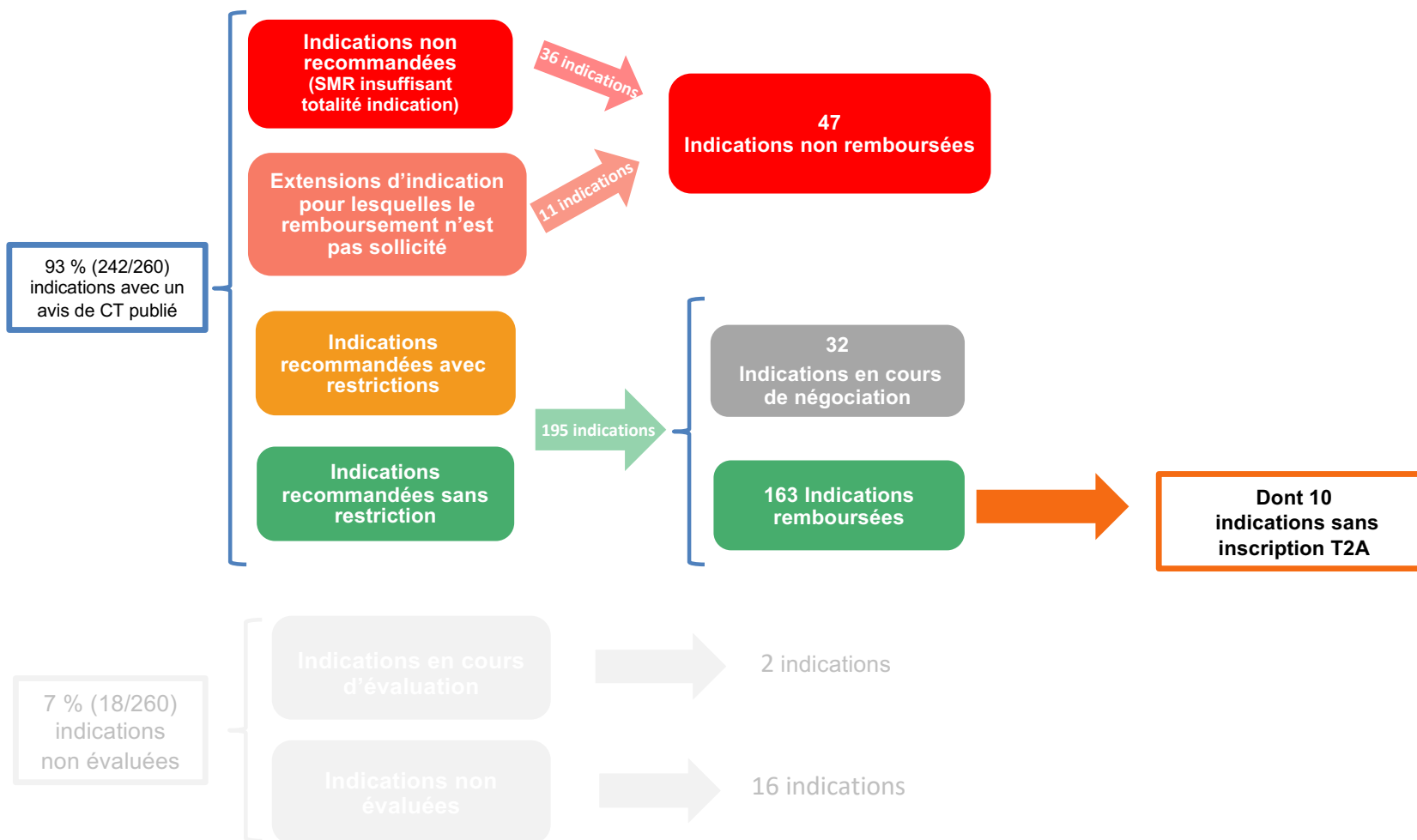
Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, Italie, France



Analyse du statut de remboursement en France
Mise en perspective européenne



37% (89/242) des indications sont non accessibles aux patients





Les différences de remboursement en Europe

Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, Italie, France



Indications en cours de négociation de prix en France



Mise en perspective européenne



25% (8/32) des produits toujours en négociation en France sont remboursés dans tous les autres pays

Remboursement

Nombre de pays où l'indication n'est pas recommandée

0 1 2 4

ATU

- Parmi les 32 indications:
 - 10 indications précédemment sous ATU (31%)
 - 16 (50%) indications en oncologie

Remboursement

En cours
Positif
Partiel
Négatif

Spécialité	DCI	Date d'AMM	Aire thérapeutique	Agence					
				TC	G-BA	AIFA	AEMPS	NICE	SMC
HEPCLUDEX - MYR...	Bulevirtide	31 juil. 20	Hépatite D chronique (VHD)	I#					
IDEFIRIX	Imlifidase	25 août 20	Transplantation rénale	I					
IMFINZI	Durvalumab	27 août 20	Cancer bronchique à petites cellules (CBPC)	E					
LYNPARZA	Olaparib	03 nov. 20	Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (...)	E					
ARIKAYCE	Amikacin	27 oct. 20	8033 Aminosides antibactériens	I#					
AYVAKYT - AYVAKIT	Avapritinib	24 sept. 20	7404 Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST)	I#					
FINTEPLA	Fenfluramine	18 déc. 20	7183 Épilepsie généralisée, Syndrome de Dravet	I#					
ISTURISA	Osilodrostat	09 janv. 20	7416 Maladie de Cushing	I#					
LIBMELDY	Atidarsagene autotem...	17 déc. 20	7615 Leucodystrophie métabolique, Thérap...	I					
OXLUMO	Lumasiran	19 nov. 20	7910 Hyperoxalurie primitive type 1	I#					
PALYNIZIQ	Pegvaliase	03 mai 19	7305 Hyperphénylalaninémie (HPA)	I					
REBLOZYL	Luspatercept	25 juin 20	7364 Anémie, Syndromes myélodysplasiques (S...	I					
AIMOVIG	Erenumab	26 juil. 18	Migraine	I					
CALQUENCE	Acalabrutinib	05 nov. 20	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	I#					
EMGALITY	Galcanezumab	14 nov. 18	Migraine	I					
EPIDIOLEX - EPIDIOLEX	Cannabidiol	19 sept. 19	Syndrome de Dravet Syndrome de Lennox-Gastaut	I#					
FASLODEX	Fulvestrant	25 juil. 17 10 nov. 17	Cancer du sein RH-positif Cancer du sein HER2-négatif / RH-positif	E E					
LYNPARZA	Olaparib	03 juil. 20	Cancer du pancréas	E					
LYNPARZA (+ BEV...	Olaparib (+ bevacizum...	03 nov. 20	Cancer de l'ovaire, Cancer des trompes de Fallope, Cancer du ...	E					
MABTHERA - RITU...	Rituximab	18 déc. 18	Granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA), Granulo...	E					
OPDIVO (+ YERVOY)	Nivolumab (+ Ipilimum...	05 nov. 20	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	E					
RAVICTI	Glycerol Phenylbutyrate	18 déc. 18	Troubles du cycle de l'urée, congénital	E					
SARCLISA (+ POMA...	Isatuximab (+ pomalid...	30 mai 20	Myélome multiple	I#					
TAXOTERE	Docetaxel	14 nov. 19	Cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC)	E					
TECENTRIQ (+ BEV...	Atezolizumab (+ bevac...	05 mars 19	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	E					
TRANSLARNA	Ataluren	23 juil. 18	Dystrophie musculaire de Duchenne	E					
VIZIMPRO	Dacomitinib	02 avr. 19	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	I					
KERMELO	Telotristat	18 sept. 17	Diarrhée	I					
YERVOY (+ OPDIVO)	Ipilimumab (+ Nivolum...	05 nov. 20	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)	E					
ZOLGENSMA	Onasemnogene abepar...	18 mai 20	Amyotrophie spinale, Thérapie génique	R					



40% des indications d'oncologie ne sont pas ou inéquitablement accessibles aux patients français



- 36 indications non remboursées suite à une évaluation négative de la CT, dont 56 % (20/36) en oncologie
- 11 indications pour lesquelles le remboursement n'est pas demandé dont 64 % (7/11) en oncologie
- 10 indications non financées (refus d'inscription sur la liste en sus) dont 80 % (8/10) en oncologie
- 32 indications toujours en cours de négociation pour la fixation du prix plus de 2,5 ans après la demande de remboursement, dont 50% (16/32) en oncologie

Les différences de remboursement en Europe

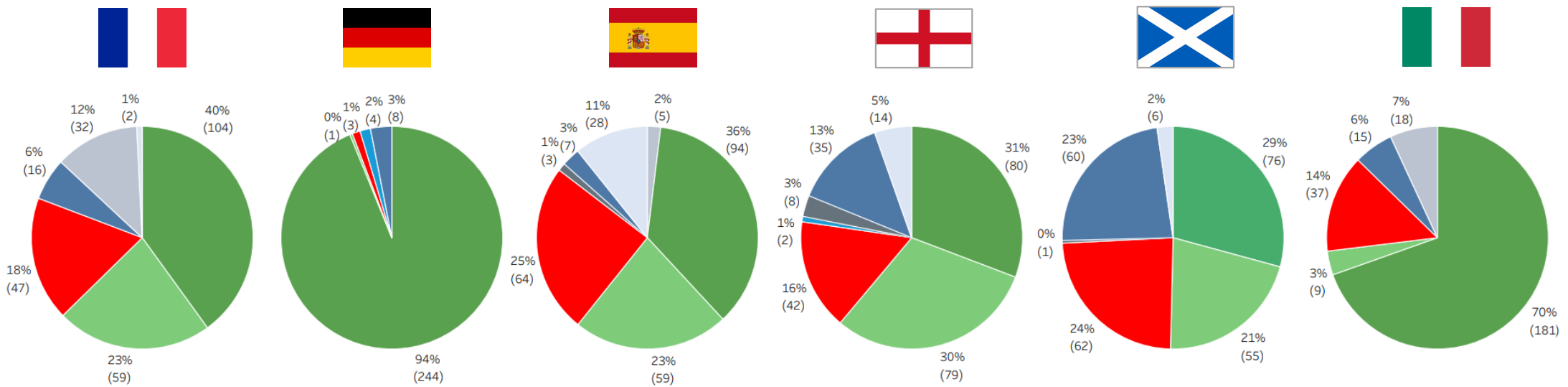
Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, Italie, France



Analyse du statut de remboursement
Mise en perspective européenne



Mise en perspective du statut de remboursement des 260 indications



81% des indications avec un statut de remboursement

95% des indications avec un statut de remboursement

83% des indications avec un statut de remboursement

77% des indications avec un statut de remboursement

74% des indications avec un statut de remboursement

87% des indications avec un statut de remboursement

Remboursement

- Positif
- Partiel
- Négatif
- Suspendu
- N/A
- Non évalué
- Rb en cours
- HTA et Rb en cours

Scope commun : 137 indications (53%)



Les différences de remboursement en Europe

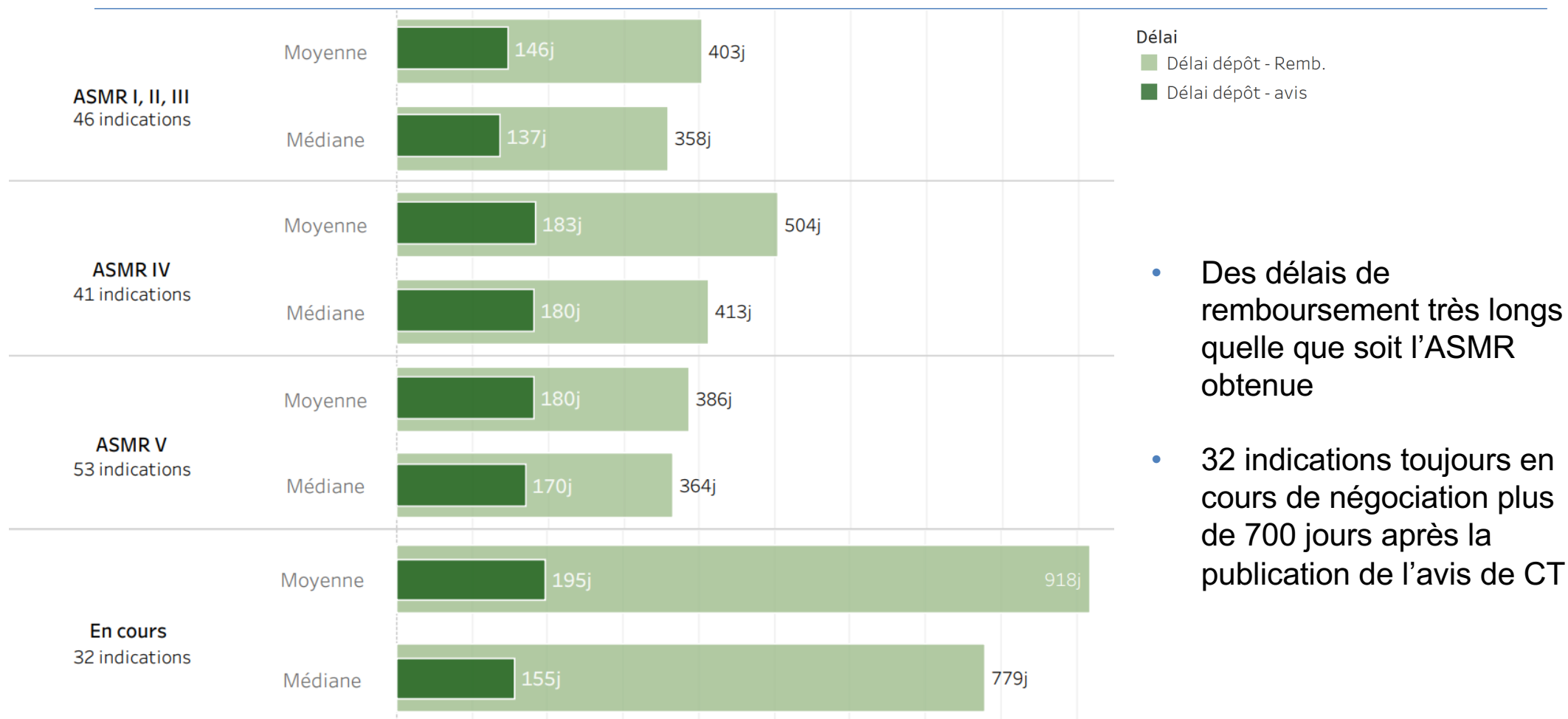
Allemagne, Angleterre, Ecosse, Espagne, Italie, France



Analyse sur les délais de remboursement



Des délais de remboursement très supérieurs à la Directive européenne





Synthèse

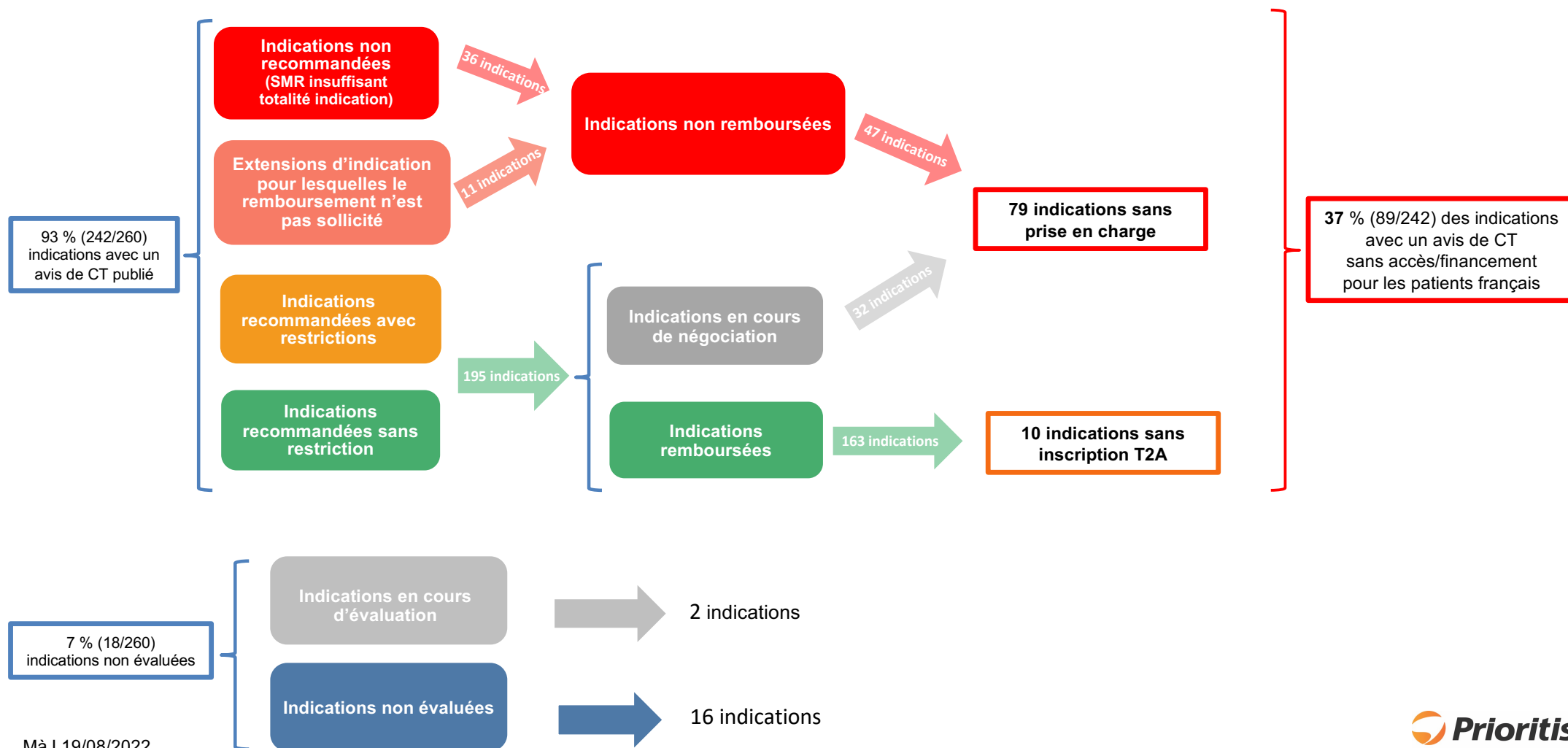
Remboursement



- France
 - Nombreuses indications évaluées (93%)
 - Part d'indications toujours en cours de remboursement (16%) réduisant ainsi le nombre d'indications avec un statut de remboursement (210 soit 81%)
 - Délai des indications toujours en cours de remboursement très long
 - Délai en France plus long que le temps réglementaire
 - 41% des indications d'oncologie ne sont pas ou sont inéquitablement accessibles aux patients français
 - Dans 32% des cas, la France est le seul pays à refuser le remboursement
- Part plus importante d'indications non remboursées en Espagne ou Ecosse
- L'Allemagne refuse très peu d'indications au remboursement



Synthèse des 260 indications près de 2 ans après l'octroi de la dernière AMM



MàJ 19/08/2022



Produits non inscrits T2A

Back up



10 indications non inscrites sur la liste en sus

Remboursement



Spécialité	Aire thérapeutique	ATU	AMM	Avis CT	SMR ASMR	Agence				
BENLYSTA <i>belimumab</i>	Lupus		21 oct. 19	10 juin 20	Modéré ASMR V					
LAMZEDE* <i>velmanase alpha</i>	Alpha-mannosidose	✓	23 mars 18	12 déc. 18	Modéré ASMR IV					
BESPONSA <i>inotuzumab ozogamicin</i>	Leucémie aiguë lymphoblastique	✓	29 juin 17	07 fév. 18	Faible ASMR V					
BLNREP <i>belantamab mafodotin</i>	Myélome multiple	✓	25 août 20	16 déc. 20	Important ASMR V					
MYLOTARG <i>gemtuzumab ozogamicin</i>	Leucémie aiguë myéloïde	✓	19 avr. 18	03 avr. 19	Important ASMR V					
VYXEOS <i>cytarabine / daunorubicin</i>	Leucémie aiguë myéloïde	✓	23 août 18	27 fév. 19	Important ASMR IV					
BAVENCIO (+ INLYTA) <i>avelumab (+ axitinib)</i>	Cancer du rein		24 oct 19	13 mai. 20	Modéré ASMR V					
CYRAMZA (+ TARCEVA) <i>ramucirumab (+ erlotinib)</i>	Cancer bronchique non à petites cellules		23 janv. 20	01 avr. 20	Faible ASMR V					
KEYTRUDA* <i>pembrolizumab</i>	Cancer urothélial / Cancer de la vessie		24 août 17	21 fév. 18	Important ASMR IV					
LIBTAYO <i>cemiplimab</i>	Carcinome épidermoïde cutané	✓	28 juin 19	18 mars. 20	Faible ASMR V					

	Remboursement positif		Non soumis
	Remboursement partiel		N/A
	Remboursement négatif		En cours

VYXEOS et KEYTRUDA doivent être en cours de négociation suite aux changements des critères d'accès

* Financement dérogatoire

- 60% (6/10) des indications préalablement sous ATU
- 80% (8/10) des refus T2A en oncologie