



Améliorer l'accès aux produits innovants

L'accès des patients français aux nouveaux traitements est partiel et particulièrement long

Avant de pouvoir être disponibles pour les patients, les nouveaux médicaments ou les nouvelles indications doivent franchir trois étapes successives :

- Obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) désormais délivrée au niveau européen par l'EMA.
- Être évalués au regard de la plus-value thérapeutique qu'ils apportent par rapport aux alternatives déjà disponibles par la Commission de la Transparence, commission scientifique rattachée à la Haute Autorité de Santé.
- Obtenir un prix fixé par le CEPS après négociation avec le laboratoire pharmaceutique concerné.

Si la première étape est donc mise en œuvre au niveau européen, les deux suivantes relèvent de la responsabilité de chacun des États membres.

S'agissant de la France, le fonctionnement actuel du système est critiquable pour les trois raisons suivantes :

↳ **Des délais d'accès pour les patients français particulièrement longs :**

À la demande de l'EFPIA (association européenne des laboratoires pharmaceutiques), le cabinet IQVIA réalise régulièrement une enquête permettant de mesurer, pour 34 des pays européens, le délai s'écoulant entre l'obtention de l'AMM européenne et la disponibilité d'un traitement auprès des patients. La dernière enquête réalisée par IQVIA en avril 2021 porte sur la période 2016/2019. Quels que soient les domaines thérapeutiques concernés, on constate que la France se positionne parmi les pays dans lesquels le délai d'accès est le plus long : 527 jours pour la France, à comparer à 120 jours pour l'Allemagne, 335 pour l'Angleterre, 418 pour l'Italie et 453 pour l'Espagne, plaçant la France au 21ème rang sur les 34 pays européens étudiés. Ce constat est confirmé pour les médicaments orphelins et pour les médicaments utilisés en cancérologie.

↳ **Un accès aux nouveaux traitements qui n'est que partiel :**

À la demande du G5 Santé et du Leem, le cabinet PRIORITIS a procédé à l'analyse des évaluations réalisées par la Commission de la Transparence en les comparant aux évaluations émanant de cinq autres institutions comparables (Allemagne, Angleterre, Écosse, Espagne, Italie). Cette analyse portant sur les AMM délivrées dans 8 domaines thérapeutiques entre juin 2017 et décembre 2020 a mis en évidence que la Commission de la Transparence française se démarque dans un nombre important de cas des évaluations réalisées par ses homologues des autres pays et surtout que 24 % des indications de l'analyse ne sont pas accessibles aux patients Français pour l'une des raisons suivantes :

- Avis défavorable au remboursement rendu par la Commission de la Transparence (SMR insuffisant).
- Indication non prise en charge sur la liste en sus de la T2A, rendant très incertaine la possibilité pour les patients de bénéficier du traitement malgré l'absence d'alternative thérapeutique disponible.
- Indications pour lesquelles le laboratoire n'a pas demandé le remboursement, de crainte d'une décision défavorable au remboursement, du fait des conditions d'évaluation et d'accès associées défavorables au regard des prix pratiqués dans les autres pays européens.

De plus, les négociations de prix n'aboutissent pas, comme par exemple pour certains produits d'ASMR V, le prix proposé n'étant pas compatible avec la commercialisation en France.

Ce refus de permettre l'accès aux patients français de nombreux médicaments disponibles dans d'autres pays européens et particulièrement en Allemagne reflète un état d'esprit réticent face à l'innovation ainsi que des méthodes d'évaluation qui ne sont plus adaptées aux nouveaux modes d'innovations pourtant très prometteurs.

↳ **Des modalités d'évaluation prenant insuffisamment en compte l'intérêt des patients et du système de santé :**

Comparativement aux autres agences des pays voisins, la Commission de la Transparence française apparaît comme procédant à un nombre très important d'évaluations. Toutefois, comme indiqué plus haut, elle se démarque souvent de ses homologues européennes dans le contenu de ses évaluations, ce qui conduit à s'interroger sur la manière dont les autorités françaises procèdent à l'évaluation des nouveaux médicaments. L'étude PRIORITIS citée plus haut indique que, dans la totalité des cas, la Commission de la Transparence remet en cause le rapport bénéfice/risque du nouveau traitement alors même que ce dernier a déjà été évalué et validé par l'AMM européenne. Cette remise en cause n'apparaît aucunement justifiée, la France étant bien entendu représentée à l'EMA.

Par ailleurs, dans 79 % des cas la Commission de la Transparence a rendu un avis défavorable au remboursement sur la base d'aspects méthodologiques qui laissent trop souvent de côté l'intérêt des patients au profit d'une rigueur excessive.

Les propositions du G5 Santé visent à accélérer l'accès des patients aux nouveaux traitements et à améliorer le dispositif d'évaluation, pour qu'il prenne mieux en compte leurs intérêts ainsi que les nouveaux modes d'innovations, comme les thérapies ciblées, les thérapies géniques et cellulaires, les indications agnostiques...

Adopter un système qui permette l'accès immédiat des patients aux nouveaux traitements dès l'AMM

L'étude d'IQVIA pour l'EFPIA a montré que le délai d'accès aux nouveaux traitements est significativement plus long en France que dans la plupart des pays européens. Dans le cadre du CSIS 2021 et de la LFSS pour 2022, une première étape a été franchie avec la possibilité de mettre sur le marché un nouveau médicament une fois l'avis de la Commission de la Transparence rendu et sans attendre l'issue de la négociation sur le prix avec le CEPS (procédure dite d'accès direct, la négociation de prix s'effectuant en parallèle).

Il apparaît au G5 Santé qu'il serait tout à fait possible d'étendre cette approche avec la commercialisation des médicaments dès l'obtention de l'AMM, en primo-inscription ou pour une extension d'indication (évaluation du SMR et ASMR et négociation de prix s'effectuant en parallèle).

C'est l'intérêt bien compris du système de santé et des patients pour mettre à disposition les nouveaux produits le plus rapidement possible dès lors que le médicament a obtenu son AMM.

Dans ce dispositif d'accès immédiat, le nouveau médicament serait commercialisé à un prix provisoire, le prix définitif étant fixé par les Autorités à l'issue de l'évaluation par la Commission de la Transparence et de la négociation avec le CEPS. Lors de la détermination du prix final, le niveau de prix décidé entraînera le reversement, selon le cas par le laboratoire ou par l'administration, de la différence entre le prix provisoire et le prix final (modèle de l'accès direct).

Le rapprochement du système français et du système allemand pourrait servir d'étape dans la convergence à terme des systèmes d'évaluation européens, avec la mise en place d'une évaluation scientifique commune et d'un rapprochement des méthodes d'évaluation des différentes agences nationales. La généralisation de l'accès immédiat dès l'AMM et la convergence des systèmes d'évaluation permettrait de retrouver l'objectif initial de la création de l'AMM européenne : permettre à tous les patients européens de disposer des mêmes médicaments au même moment.

Revoir le processus d'évaluation afin qu'il prenne davantage en compte l'intérêt du patient et du système de santé

Le processus d'évaluation doit être amélioré sur plusieurs aspects :

PERMETTRE l'attribution d'ASMR temporaires :

Il apparaît de plus en plus souvent des situations dans lesquelles les données disponibles au moment du dépôt d'un dossier devant la Commission de la Transparence sont précoces et non totalement matures. Dans ce cas, il est souhaitable de procéder en deux étapes, en effectuant une évaluation provisoire (**ASMR temporaire**) qui sera revue à la lumière des résultats finaux des essais pivots en cours et/ou des données obtenues en vie réelle par l'utilisation du nouveau traitement, permettant aussi au CEPS de mettre en place un contrat de performance ou une convention de prix liée aux dépôts de telles données. Cette proposition s'articule avec la possibilité de commercialiser les nouveaux médicaments dès l'obtention de l'AMM, une fois vérifié que les bénéfices cliniques l'emportent sur les risques.

VALORISER les données de vie réelle :

Il est indispensable que la culture de l'évaluation en conditions réelles d'utilisation et l'utilisation effective des résultats qui en sont issus se développent au sein des instances d'évaluation et de régulation. En effet, en raison de la transformation numérique des systèmes de santé, les parcours des patients génèrent de plus en plus de données de santé au sein de bases de données de plus en plus nombreuses. Les données de santé deviennent ainsi des données représentatives des soins reçus par les patients en conditions réelles. Ces données sont informatives et complémentaires de celles issues d'essais cliniques.

Avec l'expérience du « Health Data Hub » (HDH), et grâce à des bases de données de qualité peu biaisées par le système de prise en charge, la France est très bien positionnée pour leur exploitation et leur valorisation.

Le développement d'une filière des données de santé qui bénéficierait à tout l'écosystème (organismes de santé publique, chercheurs & industriels, systèmes de santé & autorités de santé, professionnels de santé et donc bien sûr aux citoyens), ne peut se faire que s'il y a une reconnaissance et surtout une valorisation réelle et effective de ces données par les autorités d'évaluation et de régulation.

Ce sujet a d'ailleurs été l'un des chantiers de l'axe IA & Santé du Contrat Stratégique de Filière (CSF), qui a émis des recommandations relatives à l'usage des données en vie réelle dans la prise de décision pour soutenir une filière des données de santé française attractive et tournée vers l'innovation.

MIEUX PRENDRE EN CONSIDÉRATION le progrès incrémental et la qualité de vie des patients

Dans ses appréciations, la Commission de la Transparence accorde insuffisamment d'importance aux progrès incrémentaux qui peuvent apporter un réel bénéfice à la qualité de vie des patients. Il s'agirait de prendre en compte dans l'évaluation de nouveaux critères (qualité de vie, observance au traitement, voie d'administration...) adaptés au contexte de la maladie. L'objectif est de permettre à une spécialité dont le progrès thérapeutique serait, par exemple, une administration adaptée à la population pédiatrique (e.g. une formulation en solution en lieu et place d'une formulation en comprimé) ou de réduire significativement le nombre de comprimés à prendre (e.g. un dosage spécifiquement adapté) d'obtenir une ASMR IV. La reconnaissance de ce progrès incrémental permettrait l'obtention d'un prix plus élevé et constituerait un élément de motivation pour les laboratoires à poursuivre le développement de telles innovations.

INTÉGRER à sa juste place l'intérêt de santé publique :

L'intérêt de santé publique figure dans la liste des critères d'évaluation de la Commission de la Transparence. Pour autant, ce critère est très peu pris en compte alors même que de nouveaux traitements peuvent représenter des innovations technologiques impactant positivement l'organisation du système de soins (réduction de la durée d'hospitalisation ou, encore plus significatif, suppression du besoin de prise en charge hospitalière). Il est souhaitable que la Commission valorise davantage cet aspect qui représente potentiellement des économies pour le système de santé dans le cadre de l'évaluation du niveau d'ASMR.

RENFORCER l'expertise entourant l'évaluation :

Lorsque l'expertise indispensable à l'évaluation d'un médicament dépasse celle des membres de la Commission, il est nécessaire d'organiser le recueil d'avis externes de manière plus systématique. La Commission de la Transparence pourrait se tourner vers les sociétés savantes et les syndicats professionnels les plus à même d'apporter leur contribution en s'affranchissant des liens d'intérêt existants pour les contributeurs concernés.

À cet égard, il est souhaitable de mettre un terme à la confusion entre lien d'intérêt (ce qui est le cas de tous les experts) et conflits d'intérêts. La connaissance des liens d'intérêt est indispensable. Elle ne doit pas empêcher de recourir à l'avis de tel ou tel expert à partir du moment où la transparence de ses liens est assurée.

REVOIR la procédure afin que le débat entre l'industriel et l'administration permette d'éclairer pleinement la Commission :

Sans entrer dans le détail de la procédure de discussions entre le laboratoire et la Commission, on peut noter qu'elle ne permet que de manière imparfaite d'assurer une discussion transparente et approfondie avec les membres de la Commission de la Transparence et les experts qui l'entourent. Il est souhaitable de revoir la procédure en ce domaine afin que les décisions soient prises avec tout l'éclairage nécessaire pour évaluer les nouveaux traitements, par exemple avec la présence systématique de l'expert qui a participé à la première analyse lors de l'audition du laboratoire par la Commission, afin qu'il puisse confirmer ou infirmer sa première évaluation.

Permettre à l'innovation diagnostique d'accéder précocement au patient

Le diagnostic *in vitro* (DIV) est un élément essentiel du parcours de soins : 70 % des décisions médicales reposent sur les résultats des tests de DIV, permettant ainsi de donner au bon patient, le bon traitement, au bon moment sur la bonne durée.

Au-delà de leur importance dans la prise de décision médicale, leur valeur organisationnelle et économique est fondamentale pour la résilience des systèmes de santé : ils ne représentent que 2 à 3 % des dépenses de santé et permettent de faire des économies tout au long du parcours patients en, par exemple, évitant les actes inutiles, raccourcissant les délais de séjours à l'hôpital, optimisant les flux de travail dans les laboratoires, améliorant la disponibilité et la pertinence des informations pour les cliniciens.

Dans ce contexte, les patients doivent pouvoir avoir accès à l'innovation diagnostique, en temps utile. En France, cet accès est embolisé et il existe aujourd'hui des tests accessibles dans certains pays et non en France.

Cette situation est d'autant plus inacceptable que la DGOS a mis en place un dispositif de soutien à la biologie médicale et à l'anatomopathologie innovantes par une prise en charge précoce et transitoire des actes, appelé « référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) ». Ce mécanisme permet une prise en charge dérogatoire des actes innovants, en parallèle d'un recueil prospectif et comparatif de données cliniques ou médico-économiques. Ce mécanisme n'atteint plus aujourd'hui les objectifs fixés du fait :

- De son enveloppe fermée pendant de nombreuses années dont le montant n'a été que tout récemment revalorisé,
- D'une liste d'actes figée depuis 2017, l'absence de sortie d'actes de cette liste empêchant l'introduction des nouveaux actes innovants,
- D'une enveloppe trop restreinte ne permettant qu'une couverture proche de 50 % des actes réalisés.

Le CSIS 2021 prévoit la refonte de ce mécanisme. Les industriels appellent donc de leurs vœux un travail collaboratif entre les pouvoirs publics et l'industrie du DIV pour dessiner un mécanisme dérogatoire pour l'innovation diagnostique, avec les caractéristiques suivantes :

- Les tests marqués CE ou en cours de marquage CE doivent être éligibles ;
- Le dynamisme du mécanisme doit être assuré via :
 - Une entrée au fil de l'eau, et non par campagne,
 - Une demande d'évaluation dès que l'étude en vie réelle est réalisée,
 - Une sortie automatique du dispositif dès que l'évaluation est réalisée par la HAS,
 - Une inscription quasi concomitante à la nomenclature si les résultats de l'évaluation sont satisfaisants.
- Un co-dépôt des dossiers de demande de prise en charge dérogatoire associant établissements de santé et industriels ;
- Des interactions directes entre les industriels et la HAS lors 1/ du design des études en vie réelle afin que les données collectées correspondent aux besoins d'évaluation de la HAS et 2/ du processus d'évaluation permettant aux industriels d'apporter toute information additionnelle complémentaire ;

Tout aussi important : l'innovation DIV doit être valorisée à la hauteur de la contribution apportée, qu'elle soit médicale, organisationnelle et économique. Cela implique la définition de modèles d'études médico-économiques tenant compte des spécificités des solutions de DIV, en particulier :

- L'apport d'une valeur indirecte (un test de diagnostic est mis en œuvre dans un acte de biologie médicale par des intermédiaires — laboratoires, médecins prescripteurs, cliniciens, infirmiers et autres professionnels de santé de la chaîne de soins),
- Le coût élevé d'une étude au regard du prix de vente d'un test de DIV,
- La durée de réalisation d'une étude souvent longue et complexe par rapport à la disponibilité des tests et à leur cycle de vie.

Les industriels du DIV appellent à la mise en place d'une évaluation des technologies de la santé (HTA) spécifique aux systèmes et tests de diagnostic *in vitro*