

# Les étapes de l'arrivée sur le marché des nouveaux médicaments

---

Jean Luc Harousseau

Professeur d' Hématologie (Université de Nantes)  
Ancien Président de la Haute Autorité de Santé

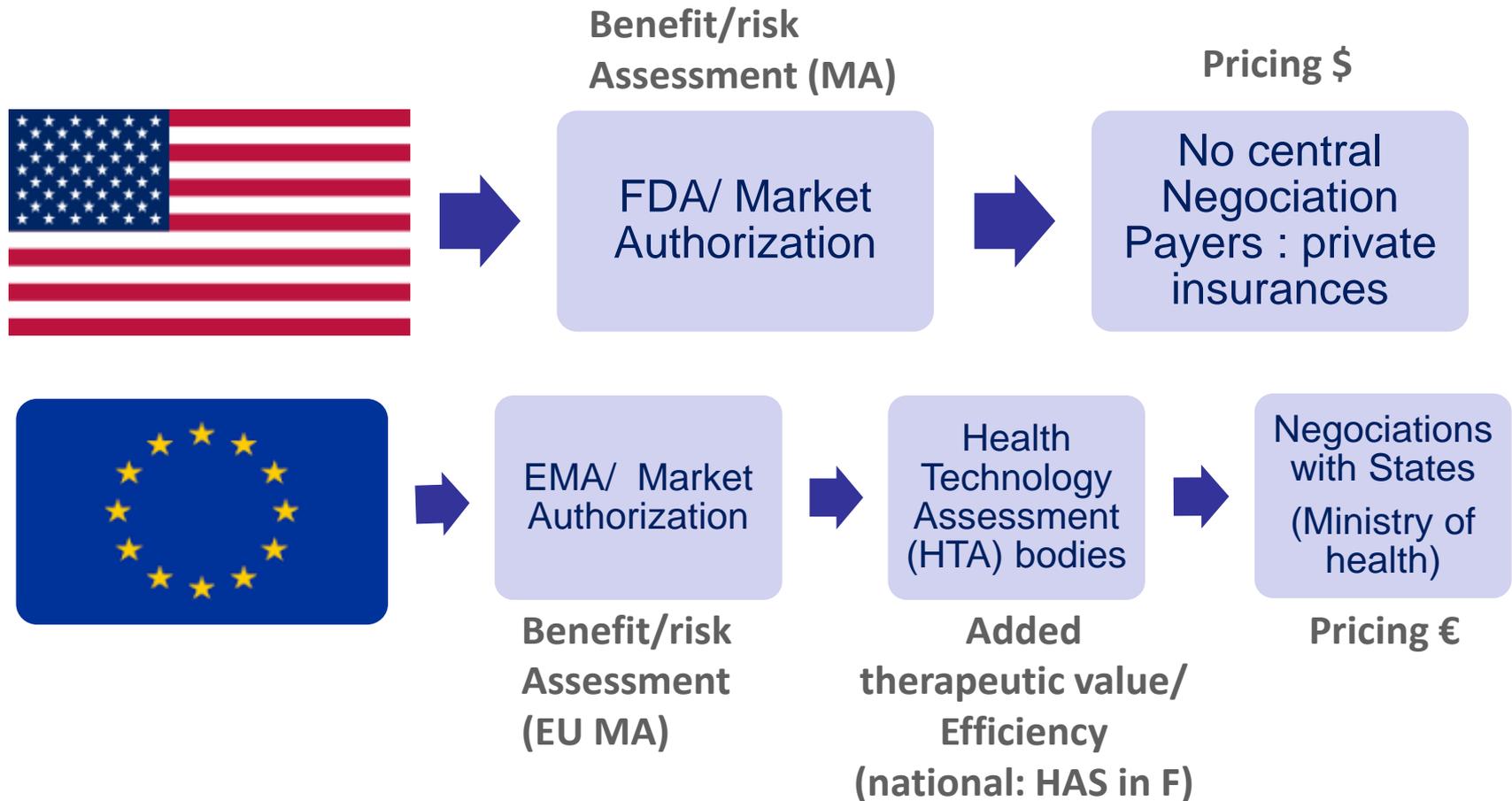


LE CONFLUENT

# Deux Etapes

Paramètres	AMM	Remboursement Prix
Qualité Pharmaceutique	●	
Efficacité	●	●
Sécurité	●	●
Aspects non cliniques: économiques, éthiques, sociétaux...	Evaluation du rapport B/R	● Comparaison avec les traitements existant

# Evaluation of drugs : How does it work ?



# **L'Autorisation de mise sur la marché**

# L'AMM (Approval)

- En France sous la responsabilité de l'ANSM



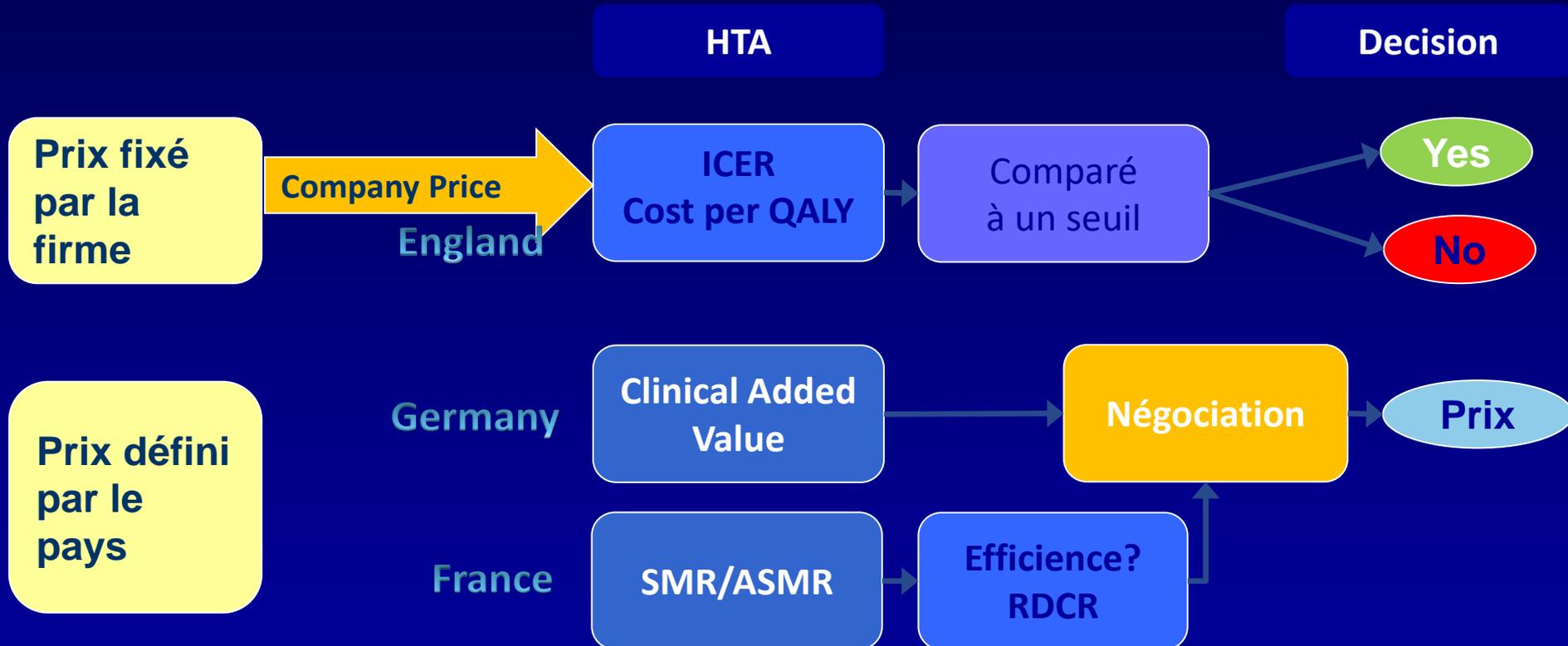
- Mais en fait procédure centralisée au niveau européen



- Sur la base d'un dossier fourni par la firme
- Etudes cliniques permettant d'évaluer le rapport B/R

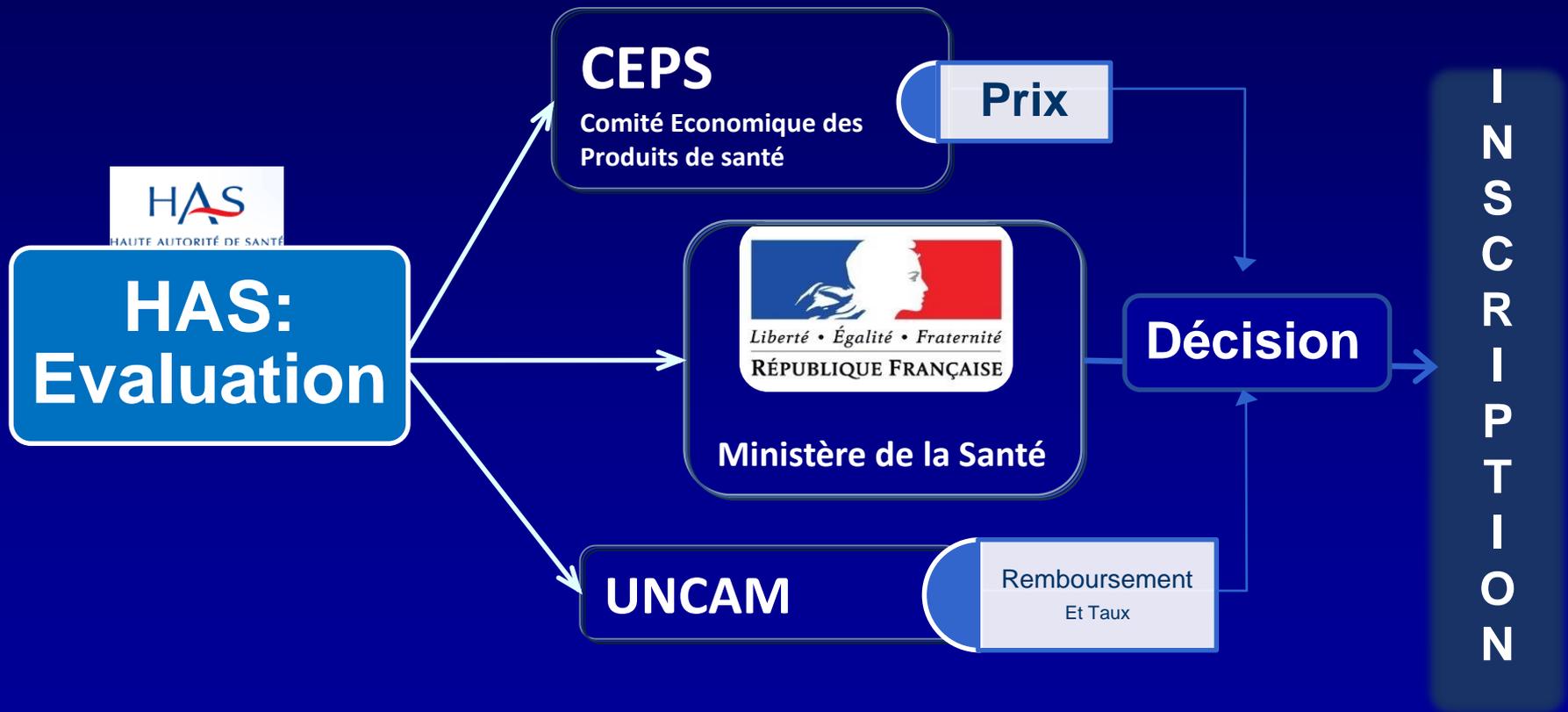
# **Le remboursement et la fixation du prix**

# Comment l'évaluation (HTA) est utilisée en Europe pour définir le prix d'un médicament ?



# Remboursement et Prix en France

## Les acteurs



# L'évaluation d'un nouveau médicament



**Commission  
de la Transparence**

**Service  
médical rendu  
(SMR)**

**&**

**ASMR  
(clinical added  
value)**

**Commission pour  
l'évaluation  
économique  
et en santé publique**

**Ratio Différentiel Cout  
Résultat (RDCR)  
Incremental Cost  
Effectiveness Ratio  
(ICER)**

**&**

**Impact  
Budgétaire**

# LE SMR outil du remboursement



**L'intérêt Clinique justifie-t-il son remboursement ?**

**Takes into account 5 criteria  
to make a recommendation for inclusion on the reimbursement list**

**Severity of the  
disease and its  
impact on  
morbidity and  
mortality**

**Clinical  
efficacy/effecti  
veness and  
safety of the  
medicine**

**Aim of the  
drug:  
preventive,  
symptomatic or  
curative**

**The therapeutic  
strategy as  
regards to  
therapeutic  
alternatives**

**Impact in terms  
of public health**

# **Le Service Médical Rendu (SMR): accès au remboursement et taux ALD prise en charge intégrale par AMO**

<b>SMR</b>	<b>Taux de remboursement Par l'Assurance Maladie</b>
<b>Important</b>	<b>65%</b>
<b>modéré</b>	<b>30%</b>
<b>minime</b>	<b>15%</b>
<b>insuffisant</b>	<b>PAS DE REMBOURSEMENT</b>

# Amélioration du SMR (clinical added value)



**Le nouveau médicament apporte –il un bénéfice  
aux patients par comparaison  
aux traitements existant ?**

Evaluation du bénéfice en termes d'efficacité/sécurité  
Par comparaison aux traitements de référence  
(si possible études randomisées )

ASMR I	MAJOR
ASMR II	IMPORTANT
ASMR III	MODERATE
ASMR IV	MINOR
ASMR V	NO CLINICAL IMPROVEMENT



**Value-based pricing  
REA ( relative  
effectiveness  
assessment)**

# L'ASMR pour guider la négociation du prix

ASMR I to  
III

- Le prix est comparable à celui décidé dans les autres pays d'Europe (All,Angl,It,Esp)

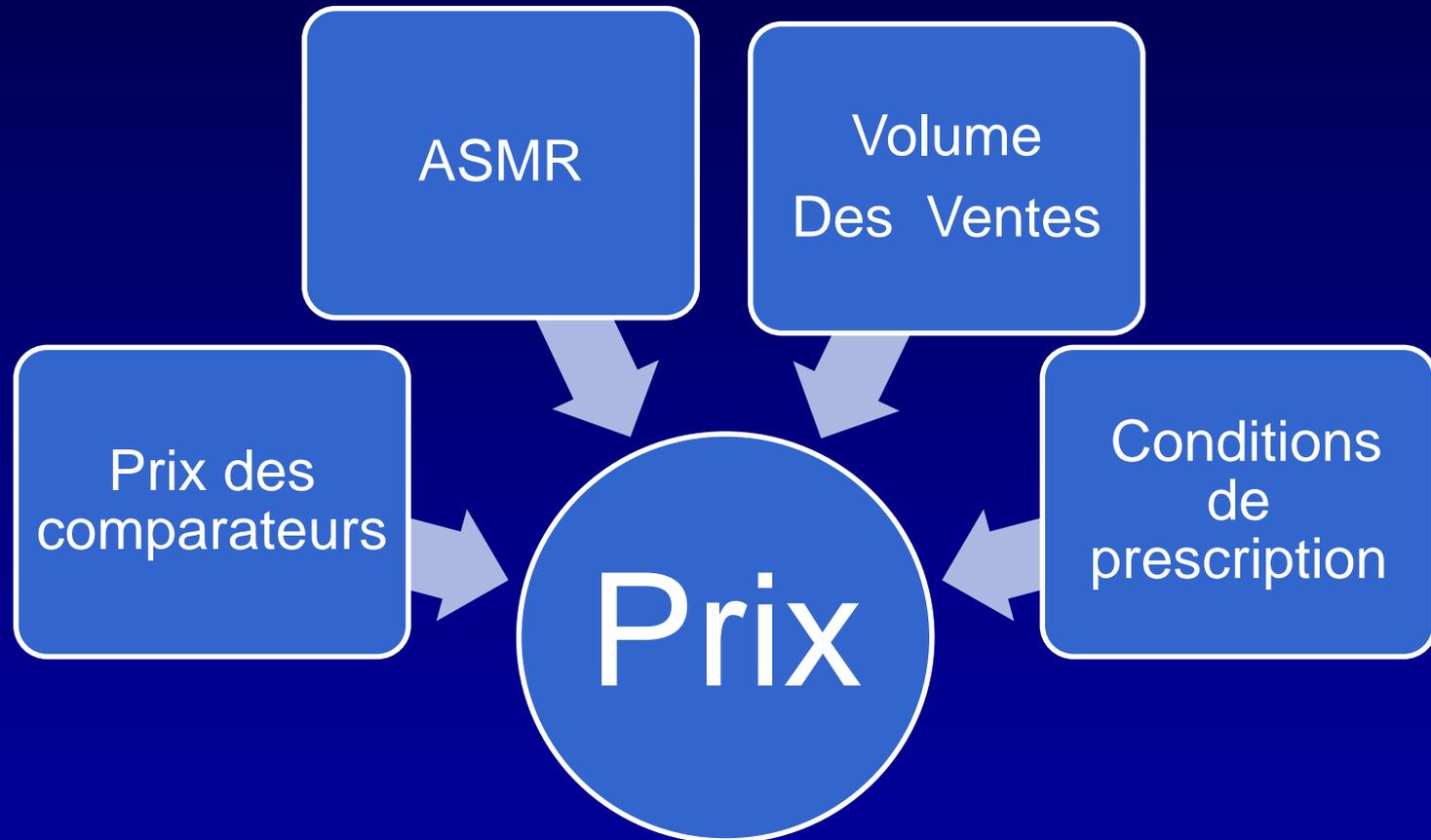
ASMR IV

- Le prix peut être plus élevé que celui des comparateurs

ASMR V

- Le médicament n'est inscrit sur la liste des médicaments remboursés que si son prix est **INFÉRIEUR** aux comparateurs

# Fixation du prix des Médicaments par le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé)



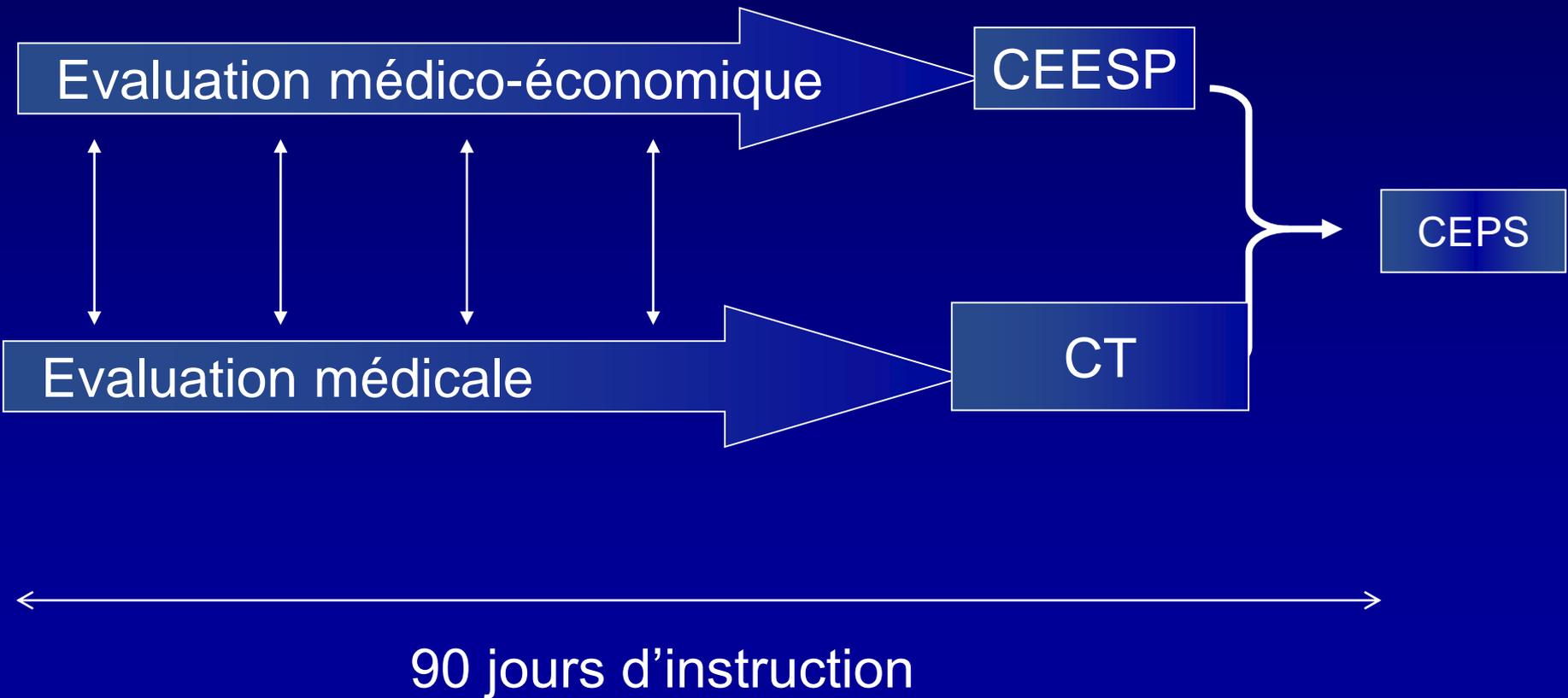
**Négociations avec les firmes dans le cadre des orientations ministérielles et selon un accord-cadre avec les Industries**  
**Prix officiel (facial) différent du prix réel qui reste inconnu...**

# Depuis la LFS 2012

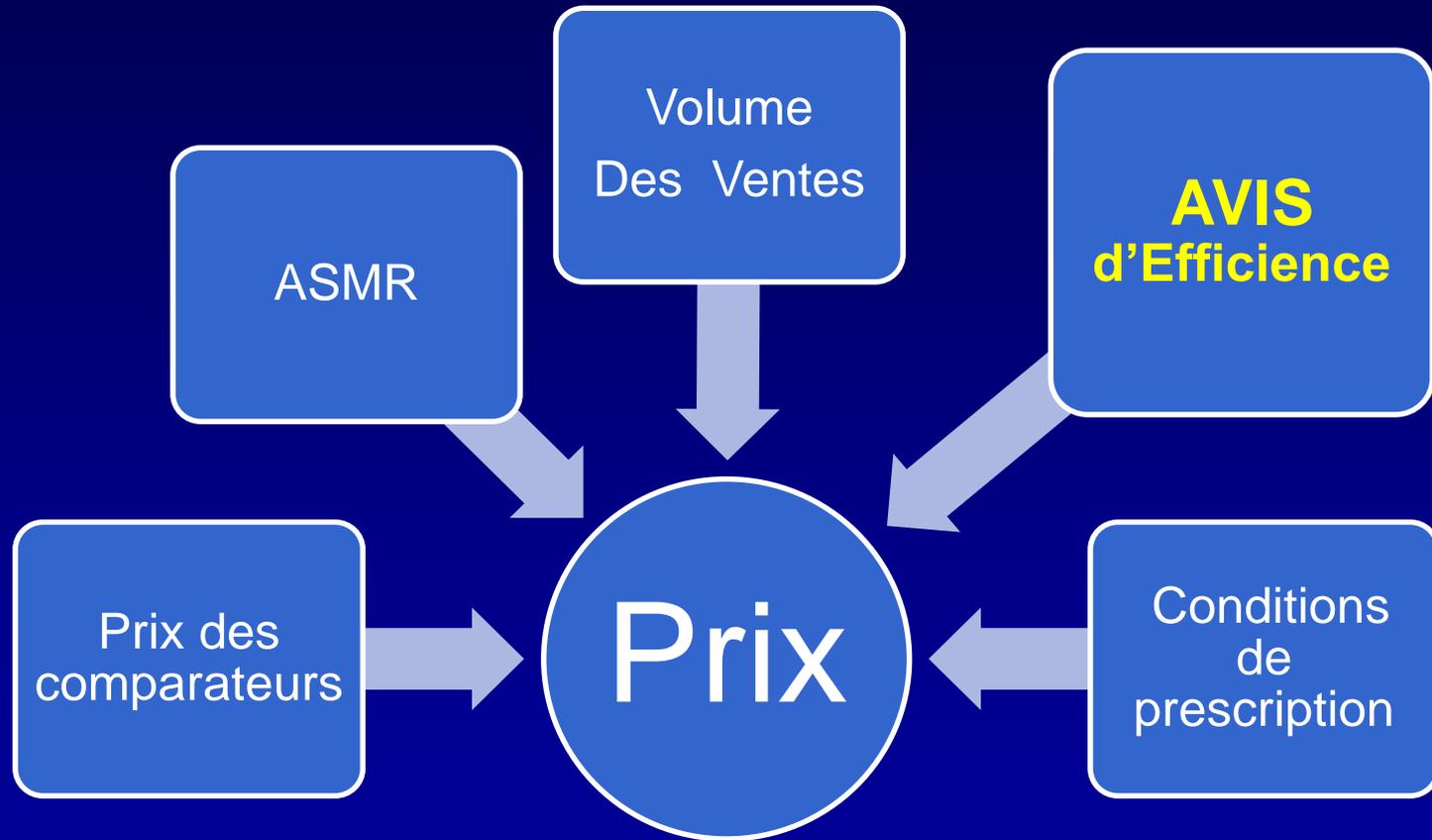
## évaluation médico-économique des médicaments innovants (et chers)

- Evaluation Comparative cout-résultat
- Basée sur les modèles fournis par la firme
- Ratio Différentiel Cout-Résultat (RDCR ou ICER)
- Cout directs (incluant le cout des EI)
- Cout-efficacité en Euros par année de vie gagnée
- **Cout-utilité en Euros par Qaly (quality-adjusted life years)**
- **PAS DE SEUIL**

# Instruction en parallèle par deux Commission de la HAS



# Fixation du prix des Médicaments innovants (CEPS)



# **L'ATU: un dispositif pour permettre un accès plus rapide aux médicaments innovants**

- **En attendant l'obtention de l'AMM**
- **S'il n'y a pas d'étude clinique en cours**
- **Dans les maladies rares ou graves**
- **S'il n'y a pas d'autre alternative**
- **Si le rapport efficacité/toxicité est présumé favorable**

# **L'ATU: un dispositif pour permettre un accès plus rapide aux médicaments innovants**

- **En attendant l'obtention de l'AMM**
- **S'il n'y a pas d'étude clinique en cours**
- **Dans les maladies rares ou graves**
- **S'il n'y a pas d'autre alternative**
- **Si le rapport efficacité/toxicité peut être présumé**
  
- **Accord de l'ANSM**
- **Deux types**
  - **cohorte (groupe de patients , critères définis dans un PUT)**
  - **nominative (un seul patient)**
- **Prix fixé par la firme**
- **Financement par MERRI**

# La Liste en SUS

- Un dispositif pour permettre le financement des médicaments innovants et onéreux dans les ES
- Prise en charge totale par l'Assurance maladie
- En dehors du financement à l'activité des hôpitaux (T2A)
- Accordé par le Conseil de l'Hospitalisation
- Réévalué périodiquement
- En fonction principalement de l'ASMR
  - I à III
  - ou si le comparateur est sur la liste

# Mais ce système ne fonctionne plus...

## Exemple du Myélome

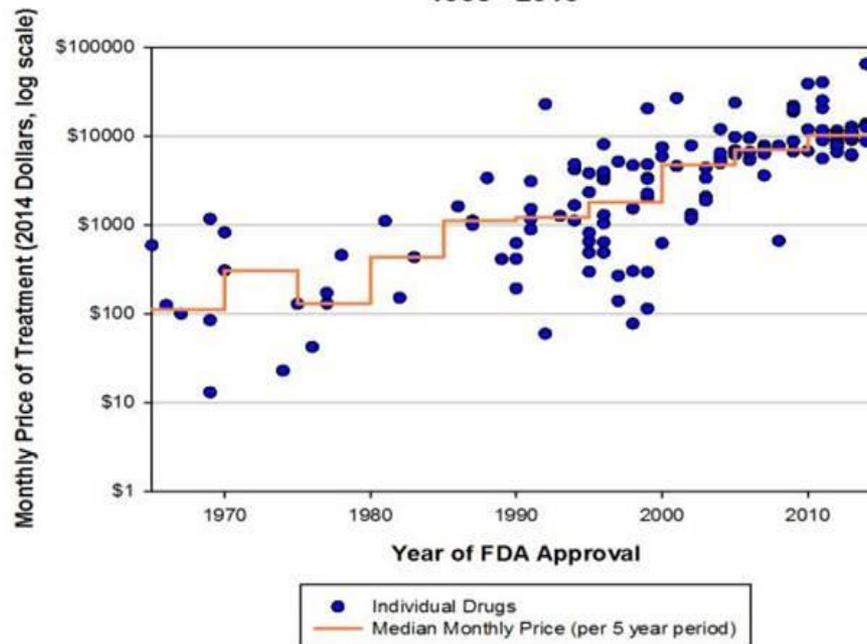
Negociations CEPS-firmes difficiles et longues

- Les firmes ne soumettent pas (Elotuzumab)
  - Ou attendent la fixation du prix (Daratumumab)
  - Pas d'ATU si solutions alternatives (Ixazomib)
  - Pas d'inscription sur la liste en sus (Carfilzomib)
- Le problème du coût des associations est insoluble
    - Coût d'une triple association 150 000 E

# L'augmentation des prix (anticancéreux)

## New drug prices rising rapidly

Monthly and Median Costs of Cancer Drugs at the Time of FDA Approval  
1965 - 2015

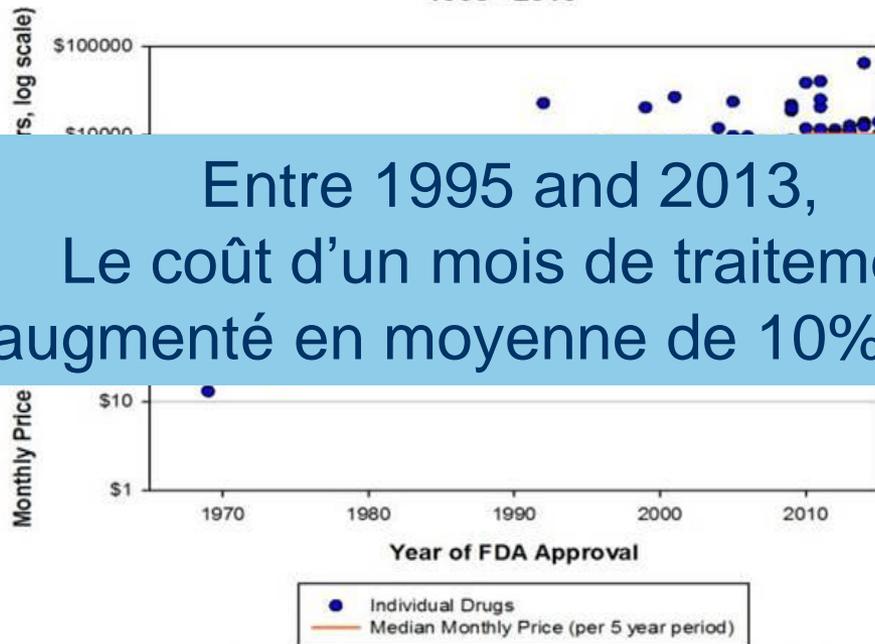


Source: Peter B. Bach, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

# L'augmentation des prix (anticancéreux)

## New drug prices rising rapidly

Monthly and Median Costs of Cancer Drugs at the Time of FDA Approval  
1965 - 2015

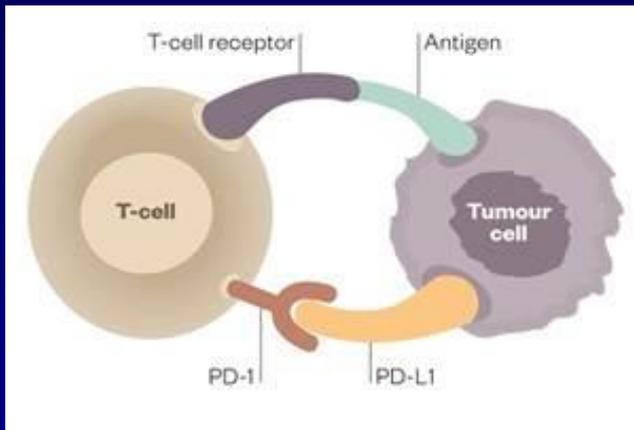


Entre 1995 and 2013,  
Le coût d'un mois de traitement  
a augmenté en moyenne de 10% par an

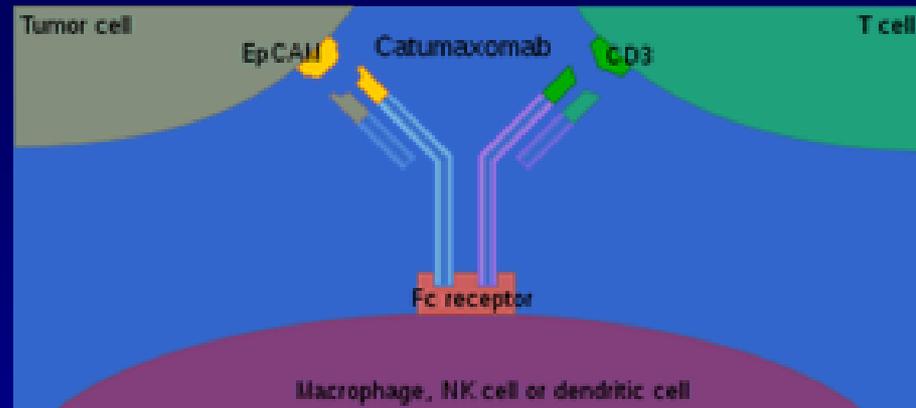
Source: Peter B. Bach, MD, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

# Et ce n'est pas fini ....

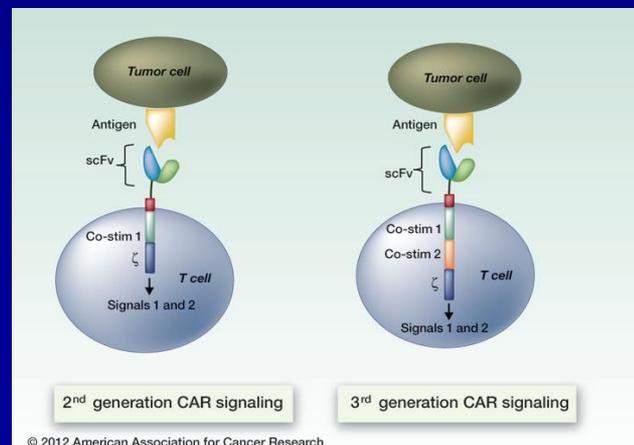
## Checkpoints inhibitors



## Bispecific antibodies



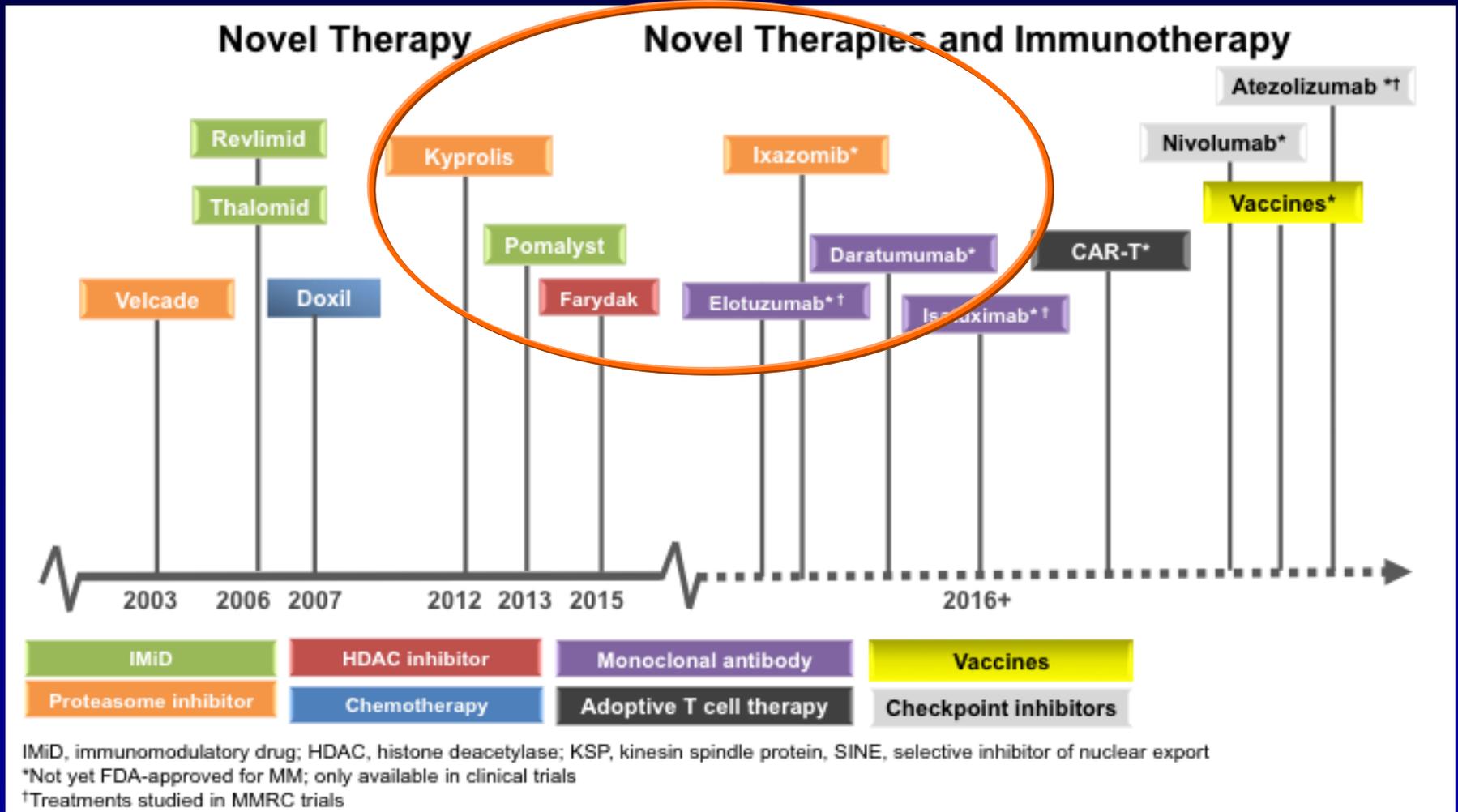
## Car T cells



# Les raisons des problèmes dans le myélome

- L'arrivée quasi simultanée sur le marché de nombreuses molécules innovantes et coûteuses

# Myeloma Drug Development



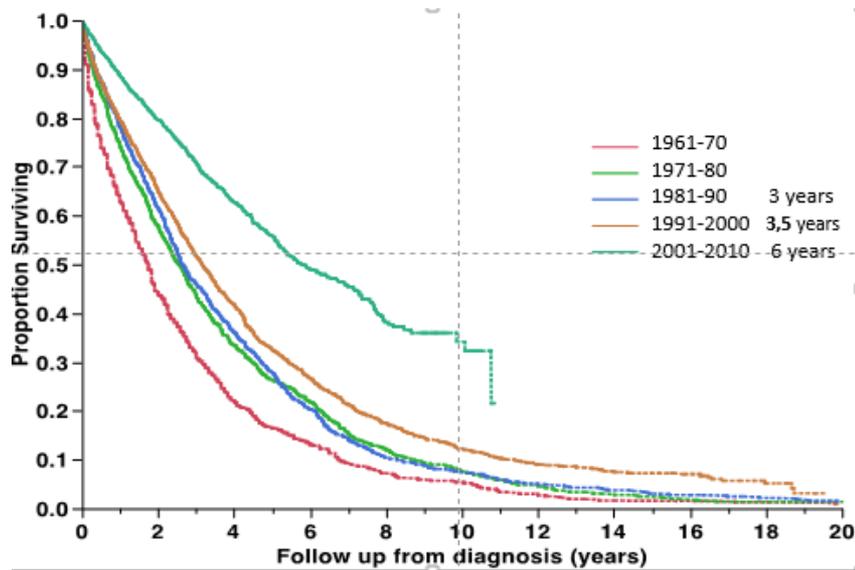
Ces molécules offrent de nouvelles possibilités lors des rechutes et peuvent donc être utilisées successivement

# Les raisons des problèmes dans le myélome

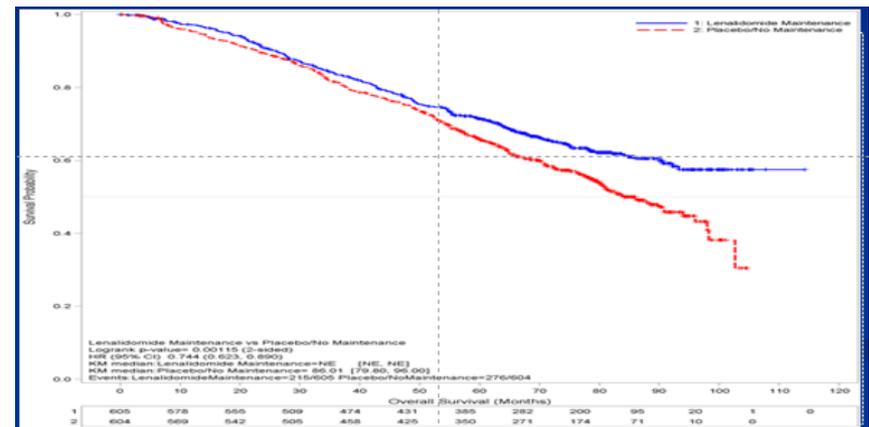
- L'arrivée quasi simultanée sur le marché de nombreuses molécules innovantes et coûteuses
- Grace aux nouvelles molécules l'espérance de vie et le nombre de patients traités ont augmenté

# L'amélioration de la survie induite par les nouveaux traitements

Tous ages



Sujets jeunes traités par autogreffe et entretien

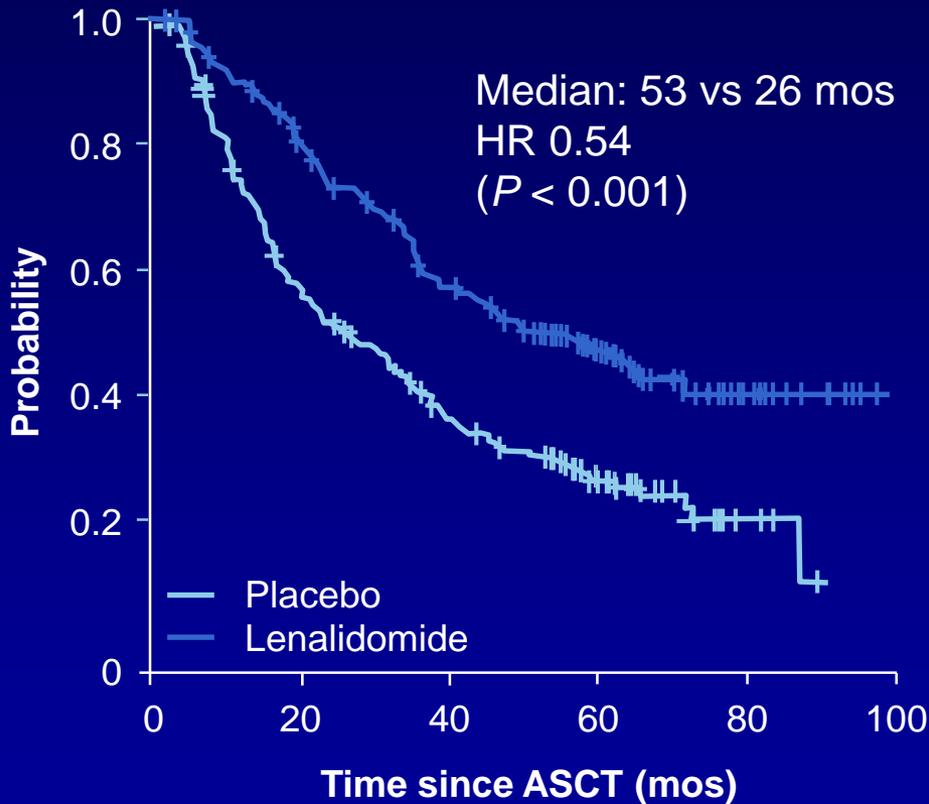


# Les raisons des problèmes dans le myélome

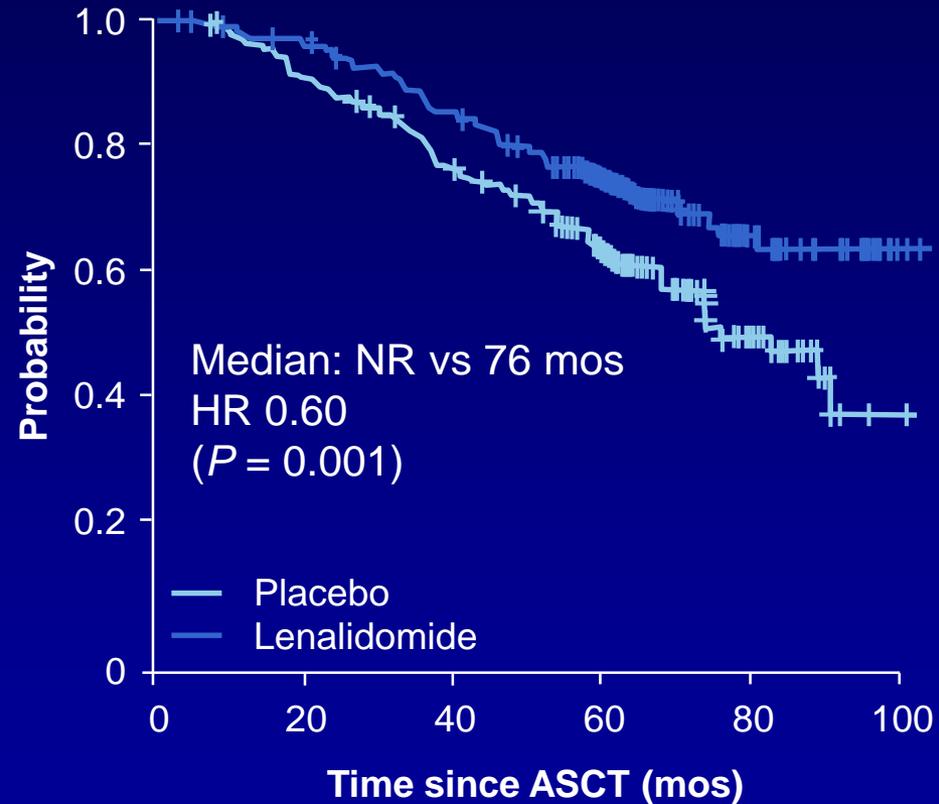
- L'arrivée quasi simultanée sur le marché de nombreuses molécules innovantes et coûteuses
- Grace aux nouvelles molécules l'espérance de vie et le nombre de patients traités ont augmenté
- Les durées de traitement sont plus longues
  - jusqu'à progression en rechute
  - en première ligne après greffe (maintenance)
  - en première ligne chez sujets âgés

# Aux Etats Unis le traitement d'entretien est donné jusqu'à progression

## TTP



## OS



Courtesy of Philip McCarthy

Holstein et al ASCO 2015; Intent-to-treat analysis, data cut-off Nov 2014.

NR, not reached.

# Les raisons des problèmes dans le myélome

- L'arrivée quasi simultanée sur le marché de nombreuses molécules innovantes et coûteuses
- Grace aux nouvelles molécules l'espérance de vie et le nombre de patients traités ont augmenté
- Les durées de traitement sont plus longues
- Les associations de molécules coûteuses sont devenues la règle en primo-traitement et en rechute

# La situation est encore pire dans beaucoup de pays

	CHINA (W. Cheng)	BRASIL (V. Hungria)	UK (G. Cook)	AUSTRALIA (A. Spencer)
POMALIDOMIDE	NA	75% of patients treated in public practice do not have access to any of these agents CFZ approved	NA	Yes (A/R) Double refractory
CARFILZOMIB	NA (phase III)		To be listed	A (>1 line) NR
PANOBINOSTAT	NA		A 4th line	NA
ELOTUZUMAB	NA		NA	A (>1 line) NR
IXAZOMIB	NA (phase III)		Appraisal in process	NA
DARATUMUMAB	NA		Appraisal in process (monotherapy)	NA



# Comment avancer ?

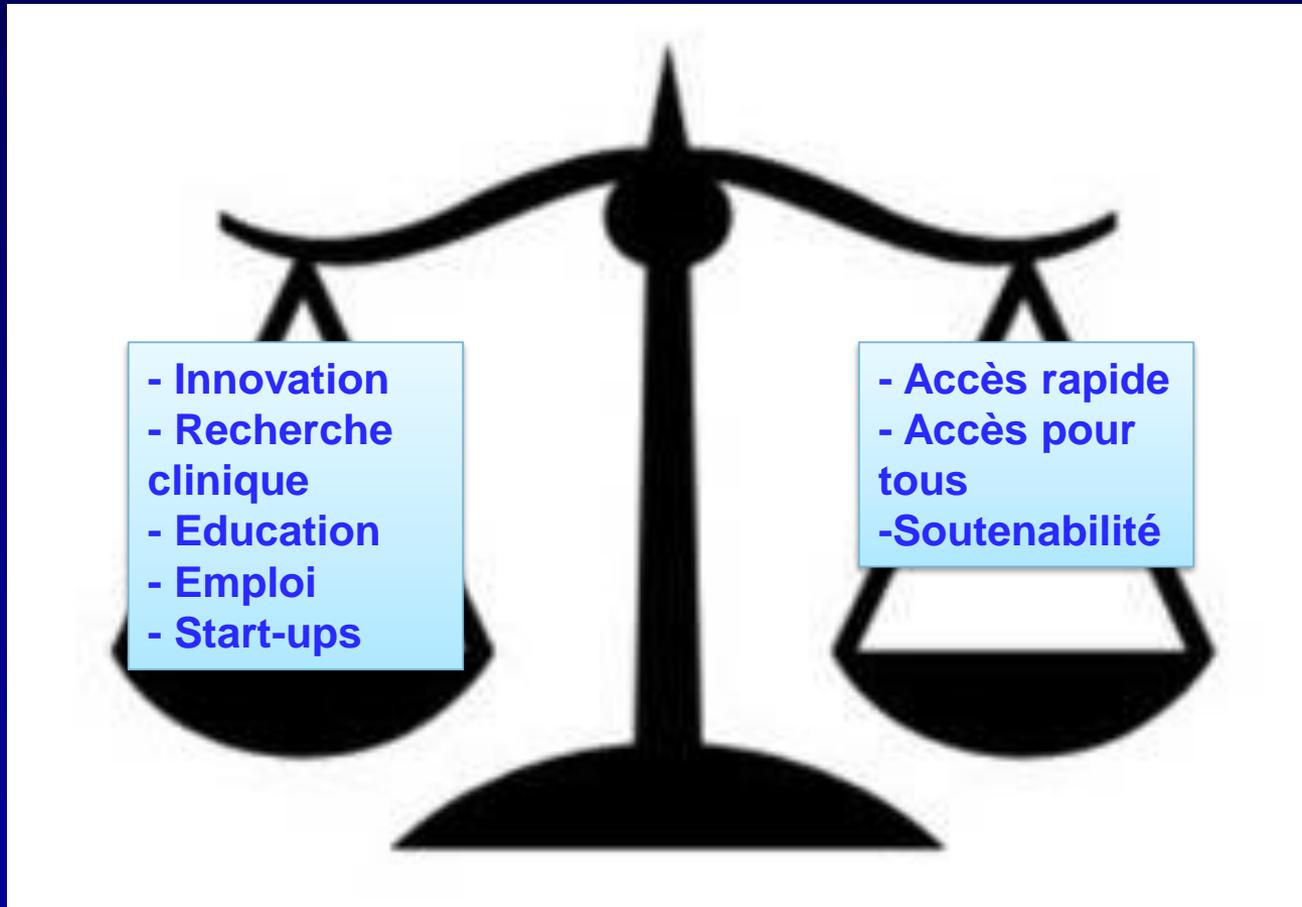
- L'industrie

# Pourquoi le prix des agents innovants est-il si élevé ?

- Coût de production
- Coûts de recherche/Développement
- Valeur ajoutée comparée aux traitements existants
- Activité à haut risque d'échec
- Durée de vie limitée (génériques ou biosimilaires, nouvelles découvertes)

**Pour l'industrie un retour rapide sur l'investissement est nécessaire**

# Comment fixer le juste prix ?



# La réduction des prix : rêve inaccessible ?

La réduction doit être massive

Elle n'est possible que si la baisse des prix aux EU est compensée par des volumes plus importants ailleurs

Uniquement si les firmes s'entendent...

# Comment avancer ?

- L'industrie
- Les agences d'évaluation

# Uniformiser l'évaluation

- A l'échelle européenne
- Adopter des critères d'évaluation à un stade plus précoce du développement ?

# Comment avancer ?

- L'industrie
- Les agences d'évaluation
- Les payeurs

# Les modalités de régulation des prix

- Remises (prix réel vs prix facial)
- Accord prix-volumes
- Limites fixées par la LFSS
- Les études en vie réelle
- Le paiement à la performance

# Comment avancer ?

- L'industrie
- Les agences d'évaluation
- Les payeurs
- Les prescripteurs

# Les prescripteurs

- Respecter les recommandations de bonne pratique
- Intégrer les notions de coût lors de la prescription
- Intégrer les notions économiques dans les essais cliniques

# Comment avancer ?

- L'industrie
- Les agences d'évaluation
- Les payeurs
- Les prescripteurs
- Les patients