

Le long chemin de l'accès au marché d'un médicament

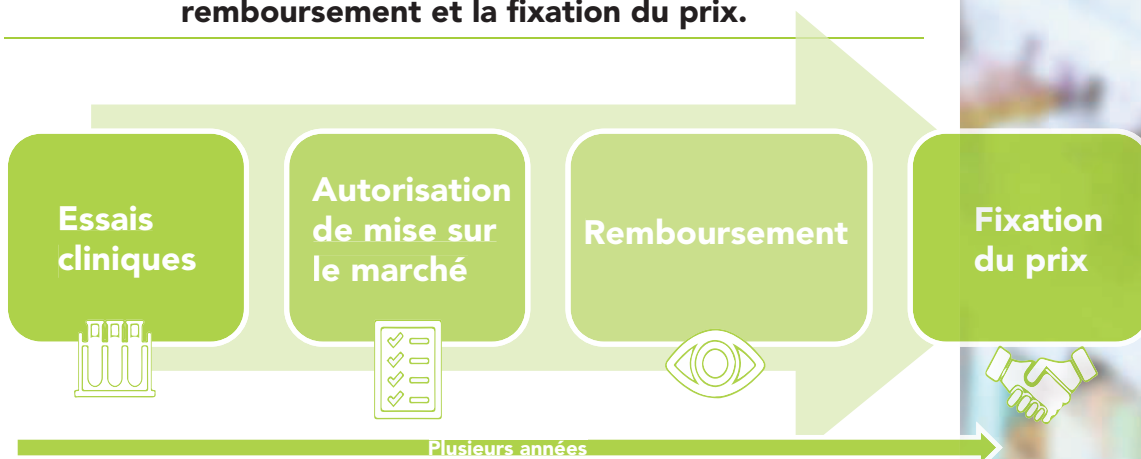


Sécurité en premier lieu, puis efficacité sont les 2 critères pour qu'un médicament soit disponible sur le marché français et pris en charge par l'Assurance maladie. Depuis 2013, un 3^e critère est maintenant de plus en plus pris en compte: il s'agit de

l'efficacité, autrement dit une mise en regard du progrès apporté par le médicament par rapport à son coût pour la société. Pour être inclus dans le « panier de soins remboursés » du marché français et pouvoir être prescrit, un nouveau médicament sera évalué sur ces différents critères par plusieurs instances officielles afin d'obtenir son autorisation de mise sur le marché, puis sa prise en charge par l'Assurance maladie et enfin son prix de remboursement. Car selon la formule consacrée, si la santé n'a pas de prix, elle a un coût, en particulier pour l'Assurance maladie qui doit faire face à des nombreux enjeux pour pouvoir continuer à maintenir notre système de santé français considéré par l'OMS comme l'un des meilleurs au monde.

Développer un nouveau médicament est un processus long et coûteux. Il est estimé que sur 10000 molécules prometteuses, une seule arrivera sur le marché en tant que médicament. Ce chemin implique de nombreux acteurs: unités de recherche, laboratoires pharmaceutiques, institutions publiques, agences sanitaires, décideurs publics, professionnels de santé et Patients.

Après la phase des essais cliniques, il y a trois grandes étapes pour l'accès au marché des médicaments: l'AMM (autorisation de mise sur le marché), l'obtention du remboursement et la fixation du prix.



*Stratégique Santé est une société de conseil et formation en économie de la santé, accompagnant les acteurs de santé dans des thématiques d'évaluation ou d'organisation de santé.

www.strategie-sante.fr

1 milliard d'€
Coût du développement d'un médicament**

363 jours
Délai médian d'accès au marché des médicaments en France ***

** LEEM

*** Rapport annuel d'activité HAS 2015

1^{re} étape, l'autorisation de mise sur le marché ou « AMM »

Sécurité et efficacité avant tout

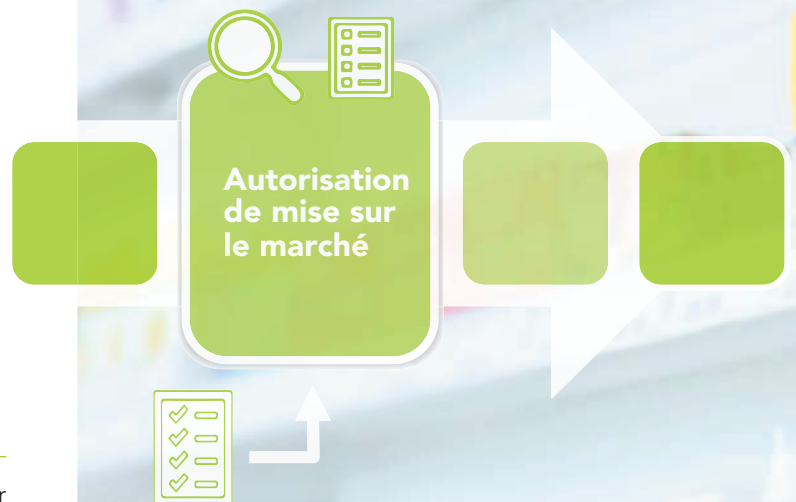
L'AMM est délivrée selon une procédure nationale par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ou selon des procédures européennes par l'European Medicines Agency (EMA).

Quelle que soit la procédure choisie, pour obtenir son AMM, le médicament candidat doit soumettre un dossier qui présente tous les essais cliniques réalisés dans l'objectif de valider sa sécurité d'emploi, déterminer ses doses efficaces, identifier ses potentielles indications, connaître son rapport efficacité/tolérance et son devenir dans le corps (pharmacocinétique). Tous ces essais, de la phase 1 à la phase 3 sont soumis à une réglementation très stricte, visant avant tout à protéger les Patients. En France, c'est l'ANSM qui est en charge d'autoriser ces essais cliniques.

Le rôle de l'ANSM ne s'arrête pas à la commercialisation : elle continuera à réévaluer de façon constante et régulière le rapport bénéfice/risque par une surveillance constante des effets indésirables du médicament via le dispositif de pharmacovigilance, tout au long de la vie du médicament.

Pour permettre l'accès aux produits les plus innovants avant leur mise sur le marché, pour le traitement de maladies rares ou graves, l'ANSM délivre également des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) jusqu'à l'obtention de l'AMM (voir encadré).

L'ANSM a été créée en 2011 et s'est substituée en 2012 à l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire du médicament et des Produits de Santé (AFSSAPS) dont elle a repris les missions. L'ANSM est un établissement public placé sous la responsabilité du Ministre chargé de la Santé.



502
AMM délivrées
par l'ANSM en 2015*

22
Nombre de
médicaments ayant
eu une ATU en 2015*

*Source : Rapport d'activité ANSM 2015

ATU : une procédure exceptionnelle pour accélérer la mise à disposition des produits

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est nécessaire à l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique.

Les ATU sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

Ensuite, l'obtention du remboursement du médicament

Un avis de transparence essentiel

AMM obtenue, le médicament candidat continue son parcours au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS).

C'est une autorité publique indépendante qui contribue à la régulation du système de santé par la qualité. La HAS prend une part importante dans le processus d'accès au marché des médicaments et autres produits de santé, en menant une évaluation médicale et de plus en plus souvent économique. Les avis rendus par la HAS sur un médicament seront déterminants pour le niveau de remboursement et pour le niveau de prix que valideront respectivement l'Assurance Maladie et le Ministère de la Santé.

La HAS est également investie de multiples missions telles que la certification des établissements de santé ou la rédaction de guides de bon usage.

Au sein de la HAS, c'est la Commission de Transparence (CT) qui est chargée d'évaluer les médicaments ayant obtenu leur AMM et dont le laboratoire revendique une prise en charge par l'Assurance Maladie. Cette commission contribue au bon usage des produits de santé en émettant un « avis de transparence » scientifique et pertinent sur le médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique. L'avis de transparence tend à éclairer les pouvoirs publics sur les taux de remboursements des médicaments et par la suite sur la fixation du prix des médicaments à travers deux critères principaux que sont: le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR).

Qualifié d'important à insuffisant, le SMR est établi selon une évaluation prenant en compte les critères suivants:

- les résultats des essais cliniques
- l'efficacité du médicament
- les effets indésirables
- la population cible
- la place du médicament dans la stratégie de prise en charge
- l'intérêt de santé publique.



100 jours

Délai moyen en 2015 des demandes de premières inscriptions*

805

Nombre d'avis CT rendu en 2015*

* Rapport annuel d'activité HAS 2015

SMR	Inscription sur liste remboursable	Taux de remboursement
Important	✓	65 %
Modéré		30 %
Faible		15 %
Insuffisant	✗	Non pris en charge

Le taux de remboursement du médicament sera fonction de son niveau de SMR, sous réserve d'acceptation par l'Assurance maladie.

Dans son avis, la commission de transparence s'exprime également sur un niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) : c'est une évaluation du progrès que le médicament apporte dans la prise en charge thérapeutique par rapport aux médicaments préexistants (appelés aussi comparateurs).

Il existe 5 niveaux d'ASMR qui va d'une absence d'amélioration à un progrès thérapeutique majeur. Cet indice constitue un des critères à la négociation de prix entre les laboratoires pharmaceutiques et la Commission d'Évaluation des Produits de Santé (voir tableau).

Niveau d'ASMR	Progrès <i>versus</i> comparateurs	Incidence sur le prix du médicament
ASMR I	Progrès thérapeutique majeur	Possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs.
ASMR II	Amélioration importante	Le prix ne peut pas être plus bas que le plus bas des prix observés en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne
ASMR III	Amélioration modeste	
ASMR IV	Amélioration mineure	La discussion du prix tient compte des caractéristiques de la population à rejoindre.
ASMR V	Absence d'amélioration	Le médicament doit apporter une économie dans le coût du traitement médicamenteux. Le prix est donc établi par le CEPS en fonction de cette économie attendue.

L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) correspond à la valeur ajoutée du médicament par rapport aux médicaments comparables utilisés dans la même pathologie et au même stade de traitement.

Comme nous pouvons l'observer dans les encarts ci-contre, le SMR et l'ASMR sont deux critères indépendants. En effet un SMR important qui traduit l'efficacité et la sécurité du médicament peut obtenir une ASMR V. Cette ASMR traduira le fait que le médicament n'a pas de valeur ajoutée comparativement aux médicaments déjà existants dans la même indication.

Attention, il faut bien distinguer le SMR et l'ASMR « revendiqués » par le laboratoire qui dépose un dossier de transparence auprès de la commission du même nom, et le SMR et ASMR qui seront obtenus après étude du dossier et rendus dans l'avis de transparence : il existe souvent un écart entre les revendications de l'industriel et l'avis de transparence qui sera très souvent plus « sévère ».

Répartition des SMR en 2015*

- Important.... 193
 - Modéré 26
 - Faible 14
 - Insuffisant 34
- (nouvelle inscription)

Répartition des ASMR en 2015*

- Majeure 0
 - Importante 0
 - Modérée..... 6
 - Mineure 25
 - Absence de progrès..... 194
- (nouvelle inscription)

*Source : Rapport d'activité de la HAS, 2015

Une évaluation de l'efficacité pour certains médicaments

Une évaluation qui prend en considération le coût, l'efficacité et la qualité de vie

Pour les médicaments qui revendiquent une ASMR de I à III et un niveau de chiffre d'affaire pouvant impacter les dépenses de l'Assurance maladie, un dossier d'efficacité doit être réalisé et présenté à la HAS obligatoirement. Il s'agit de l'évaluation médico-économique du médicament, qui est évaluée par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP) (voir encadré).

La mesure de l'intérêt pour la société du nouveau médicament, comparé à l'existant, est établie par la comparaison des moyens employés (les coûts) avec les résultats obtenus, ce qui permet d'en évaluer l'efficacité. Cette analyse permet d'articuler de façon adéquate les objectifs de Santé Publique et les moyens qui y sont consacrés.

Par coûts, on entend l'ensemble des ressources nécessaires à la mise en place du médicament : cela va au-delà du prix demandé par l'industriel, il faut également y inclure le coût de prise en charge des effets secondaires, le coût des examens associés, le coût des transports médicalisés... etc.

En ce qui concerne les résultats considérés, ils sont de 2 sortes : ceux qui traduisent l'efficacité du médicament (par exemple baisse de la tension artérielle, augmentation de la durée de vie), et ceux qui traduisent l'amélioration de la qualité de vie du Patient associée au médicament.

Il est ainsi possible de hiérarchiser les thérapies traitant la même indication sur ce critère de l'efficacité.

Au sein d'un environnement économique de plus en plus contraignant, cette évaluation tend à émettre un avis éclairant les décisions publiques et argumentant une rationalisation des dépenses de santé publique.



26*

Nombre total d'avis d'efficacité rendu publics sur le site internet de la HAS

* Mise à jour du 10/03/2017

90 jours

Délai pour l'instruction interne d'un dossier d'efficacité par la CEESP

La commission d'évaluation économique et de Santé Publique (CEESP) a été créée en 2008, afin d'assurer la mission médico-économique confiée à la HAS. Elle contribue ainsi à ce que la mesure de l'intérêt pour la société d'une stratégie ou d'un produit soit prise en compte dans les décisions les concernant, notamment celles de leur prix et de leur remboursement.

Et enfin, la négociation du prix du médicament

Une étape parfois très longue mais nécessaire pour réguler les dépenses de l'Assurance maladie

La négociation du prix est l'étape ultime avant la commercialisation d'un médicament remboursé. En France, c'est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui en a la charge. Sur la base de l'avis de transparence, de l'avis d'efficacité quand il y en a un, le CEPS fixe le prix en accord avec l'industriel qui commercialisera le produit. En cas de désaccord, cela peut être long...

Pour déterminer le prix remboursé, le CEPS prendra en compte le progrès apporté par le médicament (l'ASMR délivré dans l'avis de transparence). L'impact budgétaire que la commercialisation du médicament aura sur les dépenses de l'Assurance maladie sera également un élément important.

Afin de mener à bien ces négociations, le CEPS peut conclure avec les industriels des conventions portant sur le prix des médicaments et son évolution, sur les remises, sur les engagements des entreprises concernant le bon usage des médicaments et les volumes de vente, sur les modalités de participation des entreprises à la mise en œuvre des orientations ministérielles.

Et enfin, ultime phase, la publication au Journal Officiel qui officialise l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables, son taux de remboursement et son prix.

En conclusion, l'accès au marché d'un médicament se fait selon des étapes bien définies et les différentes instances qui interviennent évaluent la sécurité d'emploi du médicament, son efficacité et parfois son efficacité. Les délais sont souvent plus longs que ceux qui sont annoncés car il y a fréquemment des échanges sur des points techniques entre les instances évaluatrices et les industriels. De même, tant qu'aucun accord sur un prix n'est trouvé entre l'industriel et les autorités françaises, le médicament reste en attente de sa mise à disposition sur le marché français. Ceci parfois au détriment de l'intérêt des Patients...

Un dernier point et non des moindres : quelle est la place des Patients dans ce processus d'accès au marché ? Depuis novembre 2015 et en application du décret du 9 juillet 2015, des représentants de Patients et Usagers siègent à la Commission de Transparence en tant que membres titulaires ayant voix délibérative : l'occasion de suivre ses travaux mais aussi de se faire entendre. La Démocratie en Santé est en marche!

Fixation
du Prix



129 jours

Délai total moyen de
traitement des dossiers
par le CEPS. Mais
certains dossiers vont
au-delà de 300 jours.

Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) est un organisme interministériel qui regroupe le Ministère chargé de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie. Il a pour principale mission de fixer les prix et tarifs des médicaments et des dispositifs médicaux pris en charge par l'Assurance Maladie. Plus globalement, le CEPS est chargé de mettre en œuvre le programme annuel de baisse de prix des médicaments, contribuant ainsi à la maîtrise des dépenses de Santé. Enfin, le Comité contribue à l'élaboration de la politique économique du médicament.