Bulletin de veille stratégique
BULLETIN Nº 1 - MARS 2022

Avertissement : La veille stratégique vise un survol des tendances actuelles pour souligner des sujets de réflexion. Elle ne prétend pas apporter de réponse aux sujets ambitieux qu'elle aborde.

Portrait des mécanismes d'accès précoce et des modalités conditionnelles de remboursement

Comment s'adaptent les systèmes de santé et de services sociaux pour rembourser et implanter des innovations face à leur arrivée massive et de plus en plus accélérée? Par ce premier bulletin, l'INESSS se penche sur les **principaux mécanismes d'accès précoce au Canada, aux États-Unis et en Europe**, ainsi que sur les **modalités conditionnelles de remboursement proposées dans la littérature scientifique**.

L'Institut a publié un état des connaissances[1] en 2020 sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes ; celui-ci constitue un document de référence pour la présente veille.

À RETENIR

- La **mise en marché précoce ou accélérée** est possible au Canada et ailleurs dans le monde, principalement pour des produits prometteurs répondant à des besoins de santé non comblés ou visant des affections graves.
- Les **modalités conditionnelles de remboursement** ont deux objectifs principaux : associer le remboursement à la performance du produit et limiter l'impact budgétaire.

Modalités de mise en marché précoces ou accélérées

Pour être disponibles au Québec, les innovations doivent d'abord obtenir une autorisation de mise en marché (avis de conformité, ou AC) de la part de Santé Canada, et celle-ci est octroyée par l'organisme règlementaire à la suite d'une évaluation de l'efficacité et de l'innocuité des produits pour des indications précises.

Bien que cet exercice soit distinct et indépendant de l'évaluation à des fins de remboursement réalisé par l'INESSS, **le type ou le processus d'homologation** dont a été l'objet une innovation informe l'Institut, les décideurs et autres parties prenantes du Québec sur **certains attributs qu'a reconnu Santé Canada à ces produits**.

De la même façon, les **voies de mise en marché précoces ou accélérées à l'échelle internationale**, notamment aux États-Unis et en Europe, fournissent **un signal quant au caractère potentiellement prometteur d'un produit soumis pour remboursement au Québec**.

Le tableau suivant fait état de ces **différents programmes**.

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Implantation conditionnelle des technologies innovantes. Rédigé par Geneviève Plamondon. Québec, Qc : INESSS; 2020. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Technologies/INESSS_Implantation_technologies_innovantes_EC.pdf.

MÉCANISMES DE MISE EN MARCHÉ PRÉCOCE OU ACCÉLÉRÉE

CANADA – Santé Canada	
Avis de conformité avec conditions (AC-C)	*Évaluation prioritaire*
QUOI ? Autorisation de mise en marché conditionnelle, en l'attente de **données additionnelles**. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits **prometteurs** sur la base des essais cliniques et répondant à des besoins non comblés ou représentant des améliorations significatives pour des affections graves, mettant la vie en danger ou gravement débilitantes. **CARACTÉRISTIQUES ?** Rapidité d'évaluation (200 jours vs 300) et approbation plus précoce.	**QUOI ?** Évaluation avec un **délai raccourci**. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits pour lesquels il existe des **preuves substantielles** de l'efficacité clinique et répondant à des besoins non comblés ou représentant des améliorations significatives pour des affections graves, mettant la vie en danger ou gravement débilitantes. **CARACTÉRISTIQUES ?** Rapidité d'évaluation (180 jours vs 300).

ÉTATS-UNIS – U.S. Food and Drug Administration (FDA)			
Fast Track Designation	*Breakthrough Therapy Designation*	*Accelerated Approval*	*Priority Review Designation*
QUOI ? Programme visant à faciliter le développement et l'évaluation de produits ciblés. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits dont les données cliniques ou non cliniques démontrent un **potentiel** de répondre à un besoin non comblé pour des affections graves ou un besoin en relation avec une maladie infectieuse. **CARACTÉRISTIQUES ?** Interactions plus fréquentes avec la FDA, évaluation de type *rolling review* (permet de soumettre le dossier par étapes).	**QUOI ?** Programme visant à faciliter le développement et l'évaluation de produits ciblés. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits dont les **données cliniques préliminaires** indiquent une **amélioration significative** du traitement pour des affections graves, comparativement aux autres traitements disponibles (paramètres cliniques significatifs). **CARACTÉRISTIQUES ?** Tous les avantages de la *Fast Track Designation*, ainsi que des interactions plus précoces (dès la phase 1) et bonifiées (p. ex. concernant l'ensemble des disciplines) avec la FDA.	**QUOI ?** Évaluation de mise en marché sur la base de paramètres de substitution (*surrogate endpoints*), à condition de poursuivre des études de confirmation. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits visant le traitement d'affections graves et présentant des avantages sur la base de **paramètres de substitution.** **CARACTÉRISTIQUES ?** Approbation sur la base de paramètres intermédiaires, et donc, de façon plus précoce.	**QUOI ?** Évaluation avec un délai raccourci. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits dont les **données cliniques** indiquent une **amélioration significative** du traitement pour des affections graves, comparativement aux autres traitements disponibles. **CARACTÉRISTIQUES ?** Rapidité d'évaluation (6 mois vs 10 mois).

EUROPE – European Medicines Agency (EMA)				
Prime: Priority medicines	*Adaptive pathways*	*Conditional marketing authorisation*	*Accelerated assessment*	*Authorization in exceptional circumstances*
QUOI ? Programme visant à faciliter le développement et l'évaluation de produits ciblés. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits dont les **données cliniques précoces** démontrent un **potentiel** de répondre à un besoin non comblé. **CARACTÉRISTIQUES ?** Dialogue précoce et renforcé avec l'EMA, évaluation accélérée.	**QUOI ?** Approche de **développement itératif** qui permet un **accès précoce et progressif** aux produits ciblés. **ADMISSIBILITÉ ?** Secteurs ayant d'importants besoins non comblés où il est difficile de collecter des données selon les méthodes habituelles. **CARACTÉRISTIQUES ?** Dialogue précoce, utilisation compassionnelle, approbation conditionnelle, développement d'un plan de gestion individualisé des risques.	**QUOI ?** Autorisation de mise en marché conditionnelle, en l'attente de **données additionnelles.** **ADMISSIBILITÉ ?** Produits visant des conditions mettant la vie en danger ou gravement débilitantes, traitant des maladies rares ou répondant à besoins de santé publiques (p. ex., une pandémie). **CARACTÉRISTIQUES ?** Approbation plus précoce.	**QUOI ?** Évaluation avec un **délai raccourci**. **ADMISSIBILITÉ ?** Produit **d'intérêt majeur pour la santé publique**, en matière d'innovation thérapeutique (pas de définition unique, le demandeur est responsable de la justification au cas par cas). **CARACTÉRISTIQUES ?** Rapidité d'évaluation (150 jours vs 210).	**QUOI ?** Approbation avec des **exigences moindres en matière de données cliniques**. **ADMISSIBILITÉ ?** Produits visant des conditions où les exigences habituelles en matière de données ne seraient pas possibles à respecter ou éthiquement acceptables. **CARACTÉRISTIQUES ?** Approbation sur la base de données limitées.

Sources : European Medicines Agency, 2022a; European Medicines Agency, 2022b; European Medicines Agency, 2022c; European Medicines Agency, 2022d; Santé Canada, 2016; Food and Drug Administration, 2014; Santé Canada, 2008; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2005.

Modalités conditionnelles de remboursement

L'évaluation des médicaments à des fins de remboursement (au Québec, à des fins d'inscription aux Listes des médicaments) soutient la prise de décision quant à la pertinence de financer publiquement de nouveaux produits. Les avancées scientifiques des dernières décennies ont mené au développement d'**innovations prometteuses pour des patients qui présentent des besoins de santé non comblés ou partiellement comblés**, mais pour lesquelles **des éléments d'incertitude** ou **des défis d'implantation** subsistent parfois au-delà du processus d'évaluation.

En réponse à cette situation, **des modalités conditionnelles de remboursement ont été proposées** pour **soutenir le financement public des innovations**, tout en **diminuant les risques associés aux limites des preuves scientifiques disponibles**.

Le tableau suivant présente ces modalités de façon génériques, en ce sens qu'elles ne sont pas associées à des programmes ou à des pays en particulier.

MODALITÉS CONDITIONNELLES DE REMBOURSEMENT

MODALITÉS LIÉES À DES RÉSULTATS DE SANTÉ **➔ Objectif : associer le remboursement à la performance du produit**	
Modalités	**Caractéristiques**
Remboursement avec développement de la preuve	Accès temporaire ou restreint à un produit, pendant que des données sont collectées pour évaluer sa performance. Selon les résultats, le remboursement peut être étendu ou retiré, ou le prix, modifié. *Only with research* : tous les patients admissibles peuvent bénéficier du produit, dans la mesure où une collecte de donnée est effectuée; *Only in research* : seuls les patients qui participent au projet de recherche bénéficient du produit.
Paiement en fonction de l'atteinte de résultats de santé	Le paiement par le payeur au fabricant dépend de l'atteinte d'une réponse prédéfinie au traitement pour chaque patient. Le payeur peut retenir le paiement partiellement ou entièrement en l'attente de la confirmation de réponse, recevoir un remboursement total ou partiel pour les patients qui n'atteignent pas les résultats prédéfinis ou recevoir des produits supplémentaires gratuits pour traiter des patients subséquents.
Continuation conditionnelle de traitement	Le remboursement du produit n'est maintenu que pour les patients qui obtiennent une réponse intermédiaire préétablie au traitement. Le fabricant fournit des produits gratuitement ou à prix réduit pour les patients qui n'obtiennent pas ces résultats.
Paiements étalés / amortissement basés sur les résultats	Paiements annuels au fabricant sur la base de l'atteinte continue de certains résultats, par exemple le nombre de patients pour lesquels le traitement est confirmé comme démontrant encore des effets bénéfiques ou non Le fabricant ne reçoit aucun autre paiement après un échec du traitement pour un patient donné, quelle qu'en soit la cause.

MODALITÉS CONDITIONNELLES DE REMBOURSEMENT (SUITE)

MODALITÉS FINANCIÈRES **➔ Objectif : limiter l'impact budgétaire associé au remboursement d'un produit**	
Modalités	**Caractéristiques**
Rabais	Réduction du prix unitaire versé par le payeur au fabricant.
Ententes prix-volume	Établissement d'une relation non linéaire entre le prix payé par unité et le nombre total d'unités achetées. Le prix unitaire diminue à mesure que le nombre total d'unités augmente.
Plafond de traitements ou de dépenses	À l'échelle individuelle : un plafond est convenu, en matière de traitement (nombre de produits, posologie ou durée) ou de dépenses, et le fabricant fournit gratuitement des produits au-delà de ce plafond; À l'échelle populationnelle : Un plafond global de dépenses pour tous les patients / un nombre défini de patients traités est convenu, et l'entreprise fournit gratuitement les produits dépassant le plafond.
Traitement initial gratuit	L'entreprise fournit gratuitement des unités de traitement initial jusqu'à un niveau convenu pour chaque patient traité, après quoi des unités supplémentaires sont achetées à un prix convenu.
Paiements étalés / amortissement	Calendrier de paiements annuels, tant que le patient est en vie, indépendamment que le traitement démontre encore des effets bénéfiques ou non.
Méthode d'abonnement (*Netflix model* ou *2-part-pricing model*)	Différentes propositions : Le payeur et le fabricant s'entendent sur un prix d'entrée pour traiter une (sous) population avec un médicament. Pour chaque traitement, le fabricant reçoit un « frais d'utilisation » supplémentaire. Un montant fixe récurrent est payé au fabricant pour traiter un nombre illimité de patients.

Sources : Franzen *et al.*, 2020; Michelsen *et al.*, 2020; Towse et Fenwick, 2019; Wenzl et Chapman, 2019; Hertzman *et al.*, 2018; Trusheim *et al.*, 2018; Montazerhodjat *et al.*, 2016.

Méthodologie

- Une veille de la littérature scientifique a été réalisée à partir de la méthodologie élaborée pour l'état des connaissances sur l'implantation conditionnelle des technologies innovantes réalisé par l'INESSS.
- Les documents publiés depuis 2019, en français ou en anglais, et susceptibles de répondre aux objectifs ont été sélectionnés. Les articles cités et publiés avant 2019 ont également été consultés lorsque des précisions étaient nécessaires.
- Les sites Web des agences règlementaires du Canada, des États-Unis et de l'Europe ont également été examinés pour la section sur la mise en marché précoce ou accélérée.

Références

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guidelines on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004. Londres, Angleterre : European Medicines Agency (EMEA); 2005. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-procedures-granting-marketing-authorisation-under-exceptional-circumstances-pursuant/2004_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). PRIME: Priority medicines [site Web]. Amsterdam, Pays-Bas : EMA; 2022a. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines.

European Medicines Agency (EMA). Adaptive pathways [site Web]. Amsterdam, Pays-Bas : EMA; 2022b. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/adaptive-pathways.

European Medicines Agency (EMA). Conditional marketing authorisation [site Web]. Amsterdam, Pays-Bas : EMA; 2022c. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation.

European Medicines Agency (EMA). Accelerated assessment [site Web]. Amsterdam, Pays-Bas : EMA; 2022d. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry. Expedited programs for serious conditions – Drugs and biologics. Silver Spring, MD : U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER); 2014. Disponible à : https://www.fda.gov/media/86377/download.

Franzen N, Retèl VP, Schats W, van Harten WH. Evidence underlying policy proposals for sustainable anticancer drug prices: A systematic review. JAMA Oncol 2020;6(6):909-16.

Hertzman P, Miller P, Tolley K. An assessment of innovative pricing schemes for the communication of value: Is price discrimination and two-part pricing a way forward? Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2018;18(1):5-12.

Michelsen S, Nachi S, Van Dyck W, Simoens S, Huys I. Barriers and opportunities for implementation of outcome-based spread payments for high-cost, one-shot curative therapies. Front Pharmacol 2020;11:594446.

Montazerhodjat V, Weinstock DM, Lo AW. Buying cures versus renting health: Financing health care with consumer loans. Sci Transl Med 2016;8(327):327ps6.

Santé Canada. Ligne directrice – Avis de conformité avec conditions (AC-C). Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/avis-conformite-conditions.html.

Santé Canada. Ligne directrice à l'intention de l'industrie – Évaluation prioritaire des présentations de drogues Ottawa, ON : Santé Canada; 2008. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/lignes-directrices/evaluation-prioritaire/intention-industrie-presentations-drogues.html.

Towse A et Fenwick E. Uncertainty and cures: Discontinuation, irreversibility, and outcomes-based payments: What is different about a one-off treatment? Value Health 2019;22(6):677-83.

Trusheim MR, Cassidy WM, Bach PB. Alternative state-level financing for hepatitis C treatment—The "Netflix Model". JAMA 2018;320(19):1977-8.

Wenzl M et Chapman S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: How they work and possible improvements going forward. OECD Health Working Paper No. 115. Paris, France : Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD); 2019. Disponible à : https://www.oecd-ilibrary.org/content/paper/6e5e4c0f-en.

Ce bulletin de veille stratégique peut être consulté dans la section **Démarche** du site inesss.qc.ca.

Membres de l'équipe de projet

Auteure principale
Geneviève Plamondon, M. Sc.

Collaborateurs internes
Yannick Auclair, Ph. D.
Mireille Goetghebeur, M. Eng., Ph. D.
Corélia Kostovic, M. Sc.
Monika Wagner, Ph. D.

Repérage d'information scientifique
Renaud Lussier, Ph. D.
Bin Chen, tech. doc.

Coordonnateur scientifique
Olivier Demers-Paquette, Ph. D.

Directrice
Isabelle Ganache, Ph. D.

Transfert de connaissances

Professionnelles scientifiques
Geneviève Corriveau, M. Sc.
Nicole Lemire, M. A.

Techniciennes
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Designer graphique
Jocelyne Guillot, B.A.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec