

Comité économique des produits de santé

Dispositions légales, cadre général
et politique du CEPS en matière de
régulation économique du marché
des médicaments

Juin 2026

1.	<i>Les méthodes de fixation des prix/tarifs des médicaments : les principes généraux.....</i>	3
1.1.	Les principaux fondements législatifs et réglementaires.....	3
1.2.	Les orientations ministérielles	4
1.3.	Les fondements conventionnels	5
1.4.	La politique du Comité	6
1.5.	L'entrée en négociation et son déroulement	6
2.	<i>Le cadre de négociation en fonction du niveau d'ASMR.....</i>	8
2.1.	Les médicaments d'ASMR I, II ou III.....	9
2.1.1.	La détermination du prix net	9
2.1.2.	Le prix facial (et les conditions de garantie de prix européen)	9
2.1.3.	Les mécanismes de remises	10
2.1.3.1.	Les remises à la première unité	10
2.1.3.2.	Les clauses prix-volumes	11
2.1.3.3.	Les clauses de CTJ, de posologie, ou de durée de traitement	11
2.1.3.4.	Les clauses de bon usage	11
2.1.3.5.	Les clauses de « capping » ou financement forfaitaire	12
2.1.3.6.	Les clauses de performance ou de résultats	12
2.2.	Les médicaments d'ASMR IV.....	13
2.3.	La définition du cadre de négociation pour les médicaments de « combothérapie »	14
2.4.	Les médicaments d'ASMR V	14
2.5.	L'encadrement du processus de négociation lié à l'expérimentation « accès direct »	15
2.6.	La fixation des prix des génériques, biosimilaires et hybrides.....	16
2.6.1.	Les génériques en ville.....	16
2.6.2.	Les génériques à l'hôpital.....	17
2.6.3.	Les médicaments biosimilaires.....	17
2.6.4.	Les médicaments hybrides	18
3.	<i>La prise en compte de la sécurité d'approvisionnement dans la fixation du prix.....</i>	20
3.1.	L'éligibilité du produit.....	20
3.2.	L'appréciation de la qualification par l'industriel de l'implantation existante.....	20
3.3.	L'avantage octroyé au titre de l'article 65	21
4.	<i>Les comparateurs retenus par le Comité</i>	22
4.1.	Le cas général	22
4.2.	Les comparateurs particuliers	22
4.2.1.	Les comparateurs dont le prix net est différent du prix facial	22
4.2.2.	Les comparateurs « sans prix »	23
4.2.3.	Les comparateurs ayant perdu leur brevet.....	23
4.2.4.	Les comparateurs utilisés hors de leur AMM.....	23
4.2.5.	Les comparateurs assimilés	23
4.2.6.	L'absence de comparateur médicamenteux et les comparateurs économiques.....	23
4.2.7.	Le cas des traitements « one-shot »	24
5.	<i>La mise en œuvre d'articles spécifiques de l'accord-cadre</i>	25
5.1.	L'expérimentation du « fast-track » (art.14)	25
5.2.	La prise en compte des technologies d'accompagnement (art.21)	25
5.3.	La prise en compte des investissements et des exportations (art.27 à 30).....	25
6.	<i>Les dispositions légales de la clause de sauvegarde « montant M » et les remises exonératoires.....</i>	27
6.1.	Le principe général de la clause de sauvegarde médicament : « montant M »	27
6.2.	Le conventionnement et les remises exonératoires de la clause de sauvegarde (L.138-13 du CSS)	27
6.2.1.	Les remises exonératoires conditionnées par le conventionnement avec le CEPS.....	27
6.2.2.	Le calcul de la remise exonératoire et le taux d'abattement appliqué	27
6.2.3.	Les avoirs sur remises.....	28
6.3.	Le processus de mise en œuvre de la clause de sauvegarde.....	28
6.3.1.	L'actualisation des conventions pluriannuelles	28
6.3.2.	Le calcul et la validation des remises déductibles de l'assiette	30
6.3.3.	Le calcul de la contribution « Montant M » par l'URSSAF	30
6.3.4.	Le calcul des remises exonératoires par le CEPS et leur notification aux entreprises	30
7.	<i>Les remises obligatoires d'accès dérogatoire pour les médicaments</i>	32

7.1.	Les remises notifiées chaque année jusqu'à la fixation du prix net de référence par le CEPS pour des accès dérogatoires	32
7.1.1.	Les remises annuelles dans le cadre des AAP (cf. II de l'article L. 162-16-5-1-1 du CSS)	32
7.1.2.	Les remises annuelles dans le cadre des AAC et CPC (cf. III de l'article L. 162-16-5-2 du CSS)	33
7.2.	Les remises notifiées à la fixation du prix de référence ou d'un prix net de référence par le CEPS pour les accès dérogatoires	33
7.2.1.	La fixation du prix de référence ou d'un prix net de référence	33
7.2.2.	Le prix de référence ou le prix net de référence dans le calcul de la remise de « débouclage » des accès précoces	34
8.	<i>Les remises obligatoires d'« AMM miroir » (article 59 de la LFSS pour 2022)</i>	<i>35</i>
8.1.	Les remises annuelles des « accès directs »	35
8.2.	Les remises de débouclage des « accès directs »	36

Ce document vise à présenter l'ensemble des dispositions légales, le cadre général et la pratique en matière de régulation économique du marché des médicaments par le CEPS publiés à date, à savoir ceux figurant dans les rapports d'activités antérieurs à 2024 ainsi que les dispositions légales et éléments liés à la pratique du Comité en 2024 et publiés dans le rapport 2024.

1. Les méthodes de fixation des prix/tarifs des médicaments : les principes généraux

La détermination d'un prix pour un produit en vue de son inscription au remboursement est encadrée par des règles, d'une part législatives ou réglementaires, et d'autre part conventionnelles déterminées à date par l'accord-cadre entre le CEPS et le LEEM du 5 mars 2021, modifié par les avenants des 6 avril et 21 juillet 2022, 20 juin et 31 juillet 2024 et prorogé par l'avenant du 29 février 2024¹.

Dans son activité le Comité suit également une politique décisionnelle fruit de ses pratiques antérieures et des orientations qu'il reçoit des ministres, afin de rendre ses propositions et ses décisions lisibles et prévisibles.

1.1. Les principaux fondements législatifs et réglementaires

L'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale (CSS) détermine les règles de la fixation du prix des médicaments remboursables par la Sécurité sociale, vendus en officine et les conditions qu'il énumère sont applicables aux produits en rétrocession (article L. 162-16-5) ou pris en charge en sus des prestations hospitalières (article L. 162-16-6). Il a connu au travers de la LFSS pour 2022 (article 65) l'introduction d'un critère supplémentaire de prix : la prise en compte de la sécurité d'approvisionnement garantie par l'implantation des sites de production.

« I. – Le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le Comité économique des produits de santé conformément à l'article L. 162-17-4 ou, à défaut, par décision du comité, sauf opposition conjointe des ministres concernés qui arrêtent dans ce cas le prix dans un délai de quinze jours après la décision du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu par le médicament, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament. Elle tient également compte de la sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production.

Ce prix comprend les marges prévues par la décision mentionnée à l'article L. 162-38 ainsi que les taxes en vigueur.

Le cas échéant, s'ajoutent aux prix de vente au public des médicaments les honoraires de dispensation définis par la convention nationale prévue à l'article L. 162-16-1, y compris ceux de ces honoraires pratiqués, dans des conditions et limites fixées par décret, lorsque les médicaments délivrés ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie.

II. – Le prix de vente mentionné au I peut être fixé à un niveau inférieur ou baissé, par convention ou, à défaut, par décision du Comité économique des produits de santé, au regard d'au moins l'un des critères suivants :

¹ Il a par la suite été prorogé le 4 mars 2025 et le 3 mars 2026

1° L'ancienneté de l'inscription de la spécialité concernée ou des médicaments à même visée thérapeutique sur la liste prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 ou sur celle mentionnée au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique, ou la fin des droits de propriété intellectuelle conférant une exclusivité de commercialisation de la spécialité, notamment en cas de commercialisation d'un premier médicament générique ou d'un premier médicament biologique similaire ;

2° Le prix net ou le tarif net, au sens du III de l'article L. 162-18 du présent code, de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique ;

3° Le prix d'achat constaté de la spécialité concernée et des médicaments à même visée thérapeutique par les établissements de santé ou les distributeurs de gros ou de détail, compte tenu des remises, ristournes et avantages commerciaux et financiers assimilés de toute nature consentis, y compris les rémunérations de services prévues à l'article L. 441-7 du code de commerce ;

4° Le coût net, au sens de l'article L. 162-18 du présent code, du traitement médicamenteux pour l'assurance maladie obligatoire lorsque la spécialité concernée est utilisée concomitamment ou séquentiellement avec d'autres médicaments, notamment au regard du coût net des traitements à même visée thérapeutique ;

5° Les montants remboursés, prévus ou constatés, par l'assurance maladie obligatoire pour le médicament concerné et ceux à même visée thérapeutique ;

6° L'existence de prix ou de tarifs inférieurs, déduction faite des différentes remises ou taxes en vigueur, dans d'autres pays européens présentant une taille totale de marché comparable et dont la liste est fixée par décret. »

Le 2° du I de l'article R. 163-5 du CSS précise que « les médicaments qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu appréciée par la commission mentionnée à l'article R. 163-15, ni économie dans le coût du traitement médicamenteux » ne peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du CSS.

1.2. Les orientations ministérielles

L'article L. 162-17-3 du CSS prévoyant la création du CEPS dispose également que ce dernier doit mettre en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents. Ces orientations doivent être appliquées conformément aux articles L. 165-2 à 4 mentionnés supra. Les lettres d'orientation ministérielles (LOM) adressées au président du CEPS fixent ainsi les principes généraux sur la façon dont le Comité doit réaliser ses missions de tarification et de régulation.

La dernière lettre d'orientation en vigueur qui a remplacé toutes les précédentes est celle du 5 mai 2025 adressée à la présidente du CEPS. Elle s'inscrit dans un contexte géopolitique nouveau avec une concurrence accrue entre pays d'Europe et du monde pour la mise à disposition des innovations pour les patients, des contraintes financières très fortes accentuées par le vieillissement de la population et la nécessité d'assurer plus de sécurité d'approvisionnement en France et en Europe. Elle demande par conséquent au CEPS des concilier les objectifs d'accès pour les patients aux produits de santé dont ils ont besoin et en particulier les innovations, de maîtrise des dépenses publiques et de renforcement de la souveraineté sanitaire. Ces objectifs devront être traduits dans un nouvel accord cadre donnant une meilleure visibilité sur la tarification des médicaments.

1.3. Les fondements conventionnels

L'accord-cadre du 5 mars 2021² a considérablement enrichi les règles conventionnelles ayant un impact direct ou indirect dans la fixation des prix. Les nouveautés par rapport à l'accord précédent étaient notamment :

- L'article 6 qui précise les modalités de révision des accords de prix.
 - L'article 9 qui reprend un avenant préexistant sur les délais et les procédures de négociations, introduit une procédure expérimentale arbitrale (9 e), et précise les modalités de suspension en cas d'échec (9 f).
 - L'article 9 bis, créé à la suite de la signature de l'avenant du 31 juillet 2024, qui est relatif à l'expérimentation « accès direct ». Il en détaille la procédure.
 - L'article 10 qui précise les modalités de choix d'un comparateur et d'un cout de traitement de référence.
 - L'article 11 qui élargit les conditions d'octroi du niveau de prix européen et son niveau lors d'une primo-inscription. A ce titre la garantie de prix européen doit être comprise comme un niveau de prix relevant de certaines conditions auquel peut s'associer une durée de stabilité dont les modalités d'application sont définies à l'article 17.
- L'article 14 qui élargit les possibilités de « fast-track » au-delà des ASMR V, sous condition d'efficacité démontrée.
- L'article 15 qui traite des médicaments particuliers (orphelins, médicaments pédiatriques et de technologie innovantes). En avril 2022, conformément à l'engagement pris lors de la négociation de l'accord-cadre, un avenant a été signé entre le LEEM et le CEPS relatif à la tarification des médicaments orphelins. Un avenant du 31 juillet 2024 relatif à la tarification des médicaments utilisés dans le cadre des « combothérapies » est venu compléter cet article.
 - L'article 17 qui précise les conditions de stabilité possiblement octroyées au regard des niveaux d'ASMR ainsi que les modalités de questionnement de celles-ci.
 - L'article 19 qui précise le calendrier, les délais et modalités de transformation des remises existantes en baisses de prix.
 - Les articles 24 et 25 qui introduisent dans le corps de l'accord cadre les conditions de fixation de prix des génériques et des biosimilaires en officine comme sur le marché hospitalier, ainsi que les niveaux et temporalités des baisses progressives au fil de l'eau.
 - Enfin l'article 28 a été modifié par un avenant signé entre le LEEM et le CEPS le 20 juin 2024. Cette nouvelle version encadre plus précisément les cas dans lesquels le CEPS peut se saisir en vue d'une revalorisation tarifaire, notamment dans une logique de sécurisation de l'accès aux soins. Elle lui permet d'initier une hausse de prix ciblée, soit en réponse à un risque d'approvisionnement, soit dans un contexte d'urgence sanitaire. A noter que ces hausses de prix peuvent être accordées par le CEPS de manière temporaire. Le CEPS a également clarifié ses exigences en matière de documentation justifiant les demandes de revalorisation tarifaire, en précisant les éléments attendus (existence d'alternatives, parts de marché, évolution des coûts sur trois ans, etc.) ainsi que le périmètre des coûts jugés recevables pour déterminer le niveau de la hausse. En complément, le CEPS conditionne l'attribution de hausses tarifaires à un engagement de l'entreprise à approvisionner le marché français. En cas de défaut

² voir le texte complet :

[accord-cadre du 5 mars 2021 entre le ceps et le leem proroge le 3 mars 2026.pdf](#)

d'approvisionnement, le CEPS pourra revoir le prix à la baisse, et notamment revenir au prix applicable avant la revalorisation.

1.4. La politique du Comité

Les développements présentés dans cette partie regroupent un ensemble de considérations et de pratiques qui résultent des négociations déjà menées entre le Comité et les entreprises, des orientations ministérielles qu'il reçoit et des positions constantes de la majorité de ses membres dans certaines situations. Elle concourt à la reproductibilité et la stabilité de ses positions et décisions, donc à leur prévisibilité, et contribue à l'équité de traitement des dossiers dans le respect des textes en vigueur.

Dans le domaine des hausses de prix, des orientations spécifiques ont été données au Comité au début de l'année 2023 visant notamment à pleinement mobiliser la flexibilité donnée en matière d'éligibilité par l'alinéa 5 de l'article 28 au titre du motif de santé publique-particulièrement pour les médicaments identifiés comme « critiques » et dont la production est localisée en Europe et notamment en France, et également d'élargir le calcul du montant des hausses de prix qu'il accorde, en répercutant l'ensemble des hausses de cout documentées et liées à la production, à l'exclusion notamment des coûts administratifs mais en intégrant notamment les coûts de conditionnement.

Par ailleurs le Comité applique de manière générale et constante trois principes :

- Les évaluations scientifiques des produits relèvent de l'ANSM et de l'EMA pour l'AMM et de la HAS au travers des avis de la commission de transparence (CT). L'évaluation médico-économique relève le cas échéant de la Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP). Le Comité n'est pas en mesure d'exercer une activité d'expertise sanitaire et ne se fondera, pour les déterminants de la tarification (libellé d'indication, posologies, comparateurs, populations cibles, ASMR, place dans la stratégie thérapeutique, efficience ou impact budgétaire), que sur des avis indépendants et validés sans les remettre en cause ou accepter que l'industriel le fasse.
- Le Comité n'a pas de responsabilité dans la détermination des droits de propriété intellectuelle et il aborde le sujet des médicaments génériques, et désormais celui des biosimilaires, une fois la décision d'inscription au répertoire concerné réalisée par l'ANSM.
- Le recours à des remises et donc à une décorrélation entre un prix « liste » publié, octroyé conventionnellement, et un prix net après remise, fondé sur la valeur thérapeutique du produit, peut s'avérer nécessaire à l'obtention d'un accord pour des produits d'ASMR I à III. Pour ces produits, et de manière plus rare pour les produits bénéficiant d'une ASMR IV, le prix facial s'impose au Comité, en vertu de l'accord-cadre, par le benchmark des pays européens en dehors de tout raisonnement sur la valeur. Toutefois ces remises doivent être « exceptionnelles et temporaires » (article L. 162-18 du CSS) et ont vocation à être entièrement transformées en baisses de prix à terme (article 19 et 23 de l'accord-cadre) et au plus tard lors de l'inscription au répertoire rendant possible la commercialisation de génériques ou de biosimilaires.

1.5. L'entrée en négociation et son déroulement

L'entrée en négociation repose sur la disponibilité et la complétude de la note d'intérêt économique (NIE) de l'industriel portant sa revendication de prix et ses prévisions de ventes, de l'avis de la Commission de la transparence (CT) et, le cas échéant celui de la CEESP, validés et définitifs. Ceci justifie une mise à jour de la NIE initialement déposée en intégrant les

résultats de l'évaluation dans les délais prévus par l'article 9. La revendication de l'industriel doit être cohérente avec l'évaluation obtenue : le Comité peut être amené à demander à l'industriel de revoir sa note d'intérêt économique si celle-ci ne correspond pas au niveau d'ASMR finalement obtenu (ou le cas échéant selon les conclusions des avis médico-économiques de la CEESP) ou si celle-ci est en décalage avec les dispositions réglementaires en vigueur (notamment l'article R. 163-5 du CSS). S'il peut exister des échanges techniques informels entre le secrétariat général du Comité et l'industriel en amont, aucune inscription à l'ordre du jour à visée de délibération sur une proposition ne peut avoir lieu tant que ces deux (le cas échéant trois) éléments ne sont pas réunis.

Dans le cas particulier des produits hospitaliers ayant vocation à être inscrits sur la liste en sus (mentionnées aux articles L. 162-22-7 et L. 162-23-6 du CSS), la négociation ne peut valablement débiter, même si les trois documents cités précédemment sont disponibles, qu'une fois l'avis positif de l'inscription rendu par les Ministres de la santé et de la Sécurité sociale. Pour les médicaments dits « en rétrocession », c'est la parution de la décision de l'ANSM d'inscription sur la liste de rétrocession, mentionnée au L. 5126-6 du code de la santé publique (CSP), qui permet d'initier la négociation.

Une fois ces prérequis réalisés, le produit est inscrit à l'ordre du jour autant de fois que nécessaire pour parvenir à un accord sur le prix et d'éventuelles conditions de régulation associées. La soumission d'une nouvelle proposition au Comité doit faire l'objet d'un envoi dématérialisé au secrétariat du Comité ou au rapporteur dans un délai suffisant afin que le sujet soit inscrit à l'ordre du jour de la séance suivante. Toute demande d'inscription à l'ordre du jour par un laboratoire doit être accompagnée par l'envoi d'une contre-proposition par le laboratoire. Un retour sur la délibération à l'entreprise est réalisé sous forme de courrier adressé à l'entreprise, y compris sous forme électronique. Cette information peut faire l'objet au préalable d'une transmission orale par l'agent en charge du dossier, le vice-président ou la présidente. Ce courrier est accompagné, s'il y a lieu, du projet de convention ou d'avenant correspondant.

Le Comité entend conduire des négociations dynamiques qui ne sont possibles qu'avec des retours rapides des entreprises. En l'absence de nouvelle proposition dans un délai raisonnable, Le secrétariat général du Comité peut entamer la procédure de suspension prévue à l'article 9.f de l'accord-cadre.

2. Le cadre de négociation en fonction du niveau d'ASMR

La détermination d'un prix repose en grande partie sur la prise en compte d'une comparaison de valeur entre le nouveau produit et certains des médicaments utilisés dans la prise en charge et leurs couts nets. La détermination d'un cout de référence est donc un point central de la négociation, ainsi que la situation du produit par rapport à cette stratégie de référence tant en valeur ajoutée (ASMR) qu'en volume (part de marché attendue). Concrètement, cette détermination s'appuie en premier lieu sur les critères législatifs et réglementaires et fait également intervenir un certain nombre de variables que le Comité a cherché à stabiliser de façon à rendre ses propositions plus reproductibles :

- Lorsque la posologie n'est pas fixe, et pour les médicaments destinés aux adultes, le calcul des consommations s'appuie toujours sur les posologies du RCP (Résumé des caractéristiques du produit) appliquées à un patient théorique de 70 kg et de 1,70 m² de surface corporelle, tant pour le, ou les comparateurs, que pour le produit à tarifier. Le Comité postule le plus souvent, et lorsque cela est pertinent, d'une optimisation des flacons pour les reconstitutions de traitements intraveineux, notamment pour les produits inscrits sur la liste en sus de la T2A.
- Les durées de traitement sont le plus souvent annualisées pour un traitement chronique et converties en cout de traitement journalier (CTJ). Dans certains cas particuliers, le Comité peut avoir recours aux couts de cure dès lors que des durées manifestement très différentes de traitement (durées issues du RCP) parviennent à une finalité thérapeutique équivalente (par exemple dans le traitement de l'hépatite C) ou un état du patient similaire (par exemple : produits d'oncologie retardant la progression de la pathologie) entre les produits de référence et le nouveau produit, durées attestées par les RCP ou à défaut, des données disponibles d'études cliniques, notamment reprises dans l'avis de la commission de transparence ou en vie réelle.
- Les modifications de posologie liées à la tolérance ou à des intensifications de doses sont considérées comme aléatoires et ne sont pas prises en compte. Il en est de même d'hypothétiques réductions de consommation liées à une part de non-observance.
- En revanche, les séquences d'initiation de traitement, telles que spécifiées dans le RCP sont prises en compte et, dans le cas des maladies chroniques, sont lissées sur la consommation théorique de deux années.

Les couts non médicamenteux associés (notamment dispositifs médicaux, prestations, actes, séjours, transports) ne sont pas pris en compte. Ils peuvent être approchés par une évaluation médico-économique validée par la CEESP.

- Dès lors qu'une évaluation médico-économique considérée comme recevable au titre de l'article 12 de l'accord-cadre est disponible, les résultats de celle-ci peuvent être pris en compte dans la comparaison de valeur, notamment le prix auquel le produit serait dominant par rapport à son ou ses comparateurs. Certaines variables introduites dans le modèle peuvent également alimenter la construction du cout de traitement de référence (répartition des stratégies ou des comparateurs, durée de traitements etc.)

Le cadre de la négociation ainsi que la position du Comité sont essentiellement définis par le niveau d'ASMR : le Comité va proposer un prix fondé sur le cout de traitement de référence qu'il a déterminé, modulé d'une décote (ASMR V) ou d'une surcote (ASMR I, II, III) ou identique (ASMR IV), sauf dans le cas d'un comparateur économique. Le niveau d'ASMR obtenu et les

critères énoncés à l'article 11 permettent, au titre de l'accord-cadre, également d'ouvrir une négociation sur un éventuel prix facial distinct d'un prix net (essentiellement fondé sur les critères légaux) par l'application de mécanismes de remises.

En termes de procédure, une fois la négociation ouverte sur la base d'un dossier de soumission complet et la première proposition du Comité communiquée à l'entreprise, les échanges reposent sur l'envoi d'une proposition par courriel au secrétariat du Comité dans un délai suffisant afin que le sujet soit inscrit à l'ordre du jour de la séance suivante.

2.1. Les médicaments d'ASMR I, II ou III

Les niveaux d'ASMR I à III définissent, pour le CEPS et dans les échanges conventionnels, les produits dits « innovants » et ouvrent droit à une décorrélation entre le prix facial publié et le prix net correspondant à la valeur thérapeutique établie en fonction des critères légaux.

2.1.1. La détermination du prix net

Le prix net relève de la négociation et repose sur les critères législatifs (article L. 162-16-4 du CSS) et notamment les coûts nets des comparateurs.

La détermination du coût de traitement de référence dans le cas des produits innovants (ASMR I, II et III) obéit aux principes précédemment énoncés (posologie, durée de traitement, etc.). La prise en compte de plusieurs comparateurs est possible si l'ASMR a été délivrée dans la stratégie thérapeutique et la Commission de la transparence liste plusieurs comparateurs cliniquement pertinents. Les comparateurs ayant de multiples indications seront retenus au travers de leur prix net dans l'indication considérée.

Ainsi la méthode de pondération des différentes options peut devenir un sujet de négociation et plusieurs solutions peuvent être adoptées sans que le Comité ait défini ces dernières années une référence absolue :

- soit en attribuant une part par comparateur (moyenne arithmétique des coûts) ;
- soit selon les parts de marché observées (ventes GERS) ;
- soit selon les choix faits dans le modèle médico-économique dès lors qu'il a été validé par la CEESP ;
- soit des situations décrites dans les essais cliniques disponibles dans l'avis de la commission de transparence.

Un autre sujet de négociation, mené le plus souvent concomitamment aux précédents, sera le mécanisme d'atteinte du prix net (cf. infra).

2.1.2. Le prix facial (et les conditions de garantie de prix européen)

Le « prix européen » ne s'applique qu'au prix facial et constitue un avantage conventionnel. La garantie de prix européen définie par les accords-cadres depuis 2003 a été revue par l'accord-cadre du 5 mars 2021 (article 11). La garantie de prix européen doit se lire désormais comme un niveau de prix associé ou non à une durée de stabilité, chacun étant appuyé sur des critères différents. Ce niveau de prix qualifié d'euro-prix (non inférieur au prix le plus bas des 4 pays de référence) est obtenu sur le fondement d'un niveau d'ASMR I, II ou III ; et pour les ASMR IV sur l'existence d'autres critères (besoin médical ou de santé publique, efficacité, nouvel antibiotique, statut orphelin). La durée de garantie repose quant à elle sur l'évaluation médico-économique validée par un avis de la CEESP. Les conditions de recevabilité de l'avis de la CEESP ont été précisées par l'article 12.c. de l'accord-cadre signé en 2021 et son impact sur la durée

de stabilité par l'article 17.. Le rôle des extensions d'indications en cours de garantie est détaillé par l'article 13 de façon plus favorable que par le passé pour les extensions d'ASMR IV.

La stabilité du prix est fortement conditionnée par la qualité de sa démonstration de l'efficacité. L'accord-cadre signé en 2021 permet aux entreprises qui investissent en Europe et notamment en France, ou qui exportent massivement, de bénéficier de périodes de stabilité supplémentaires dans l'objectif de leur donner une plus grande visibilité sur leurs conditions économiques.

A l'expiration de cette garantie de prix européen, les prix faciaux doivent être revus notamment dans un objectif de transformation de remises en baisse de prix.

Le Comité souligne que l'accord-cadre n'a pas modifié la liste des pays de référence pas plus que l'article D. 162-2-9 fixant les pays de référence en application du L. 162-16-4 n'a évolué à la suite de la sortie du Royaume-Uni de l'Union Européenne. Les prix du Royaume-Uni demeurent donc, légalement et conventionnellement, une référence utilisable par le Comité.

2.1.3. Les mécanismes de remises

Le mécanisme de remises conduisant à l'atteinte d'un prix net est un sujet de négociation en soi, mené concomitamment à la négociation du prix facial. Il est le reflet de l'avantage conventionnel que le comité peut octroyer en accordant à certaines spécialités un prix facial différent de son prix net pour répondre à la demande de certains laboratoires d'une convergence des prix publics sur les différents marchés de nature à faciliter l'accès du produit pour les patients. Le prix net reflète pour sa part la valeur accordée à l'apport thérapeutique de la spécialité. Le prix facial et le prix net résultent de négociations conventionnelles entre le comité et le laboratoire, dans les conditions prévues par l'accord-cadre actuellement en vigueur. Le prix facial correspond au prix public, le prix net demeure confidentiel. »

Les différents mécanismes de remises visent à atteindre le prix net déterminé par la négociation pour les médicaments d'ASMR I, II, III et éventuellement IV.

Ces remises font l'objet de la rédaction de clauses dans l'article II des avenants conventionnels signés pour chaque produit et, sauf stipulation contraire dans l'avenant, s'appliquent à l'ensemble des ventes du produit. Les mécanismes de remises figurent également dans les annexes jointes à la convention pluriannuelle à l'occasion de leur mise à jour annuelle.

Les ventes prises en compte sont, dans la plupart des cas, constatées dans les déclarations trimestrielles faites au CEPS (via le tiers de confiance GIE GERS) pour ce qui concerne les produits inscrits sur la liste en sus ou la liste rétrocession, ou dans les données de ventes aux officines recueillies quotidiennement par le GIE GERS et transmises au CEPS tous les mois.

2.1.3.1. Les remises à la première unité

Elles représentent le moyen le plus simple de dissocier le prix net et le prix facial issu de l'accord conventionnel entre l'entreprise et le Comité. Elles sont donc considérées désormais par le Comité comme l'instrument à privilégier, devant être largement majoritaires dans la structure des accords de prix quand ils existent, et notamment en milieu concurrentiel ou susceptible de le devenir à brève échéance. Les plus récentes innovations se sont caractérisées ces dernières années par l'arrivée très précoce voire simultanée de concurrents aux indications proches sinon similaires (médicaments de l'hépatite C, immunothérapies, Anti-BRAF, anti-ALK, etc.) rendant peu souhaitables des structures de contrat dont le prix net final deviendrait très sensible aux variations des parts de marchés comme avec les clauses de volumes (cf. infra). Conformément à l'article L. 162-18 du CSS et à l'article 19 de l'accord-cadre signé en 2021, ces remises ont

vocation à se transformer en baisses de prix afin de ne pas constituer des barrières à l'entrée de nouveaux produits et notamment de génériques ou de biosimilaires à la perte de brevet. La création d'un groupe à l'un des répertoires matérialise l'arrivée prochaine de génériques ou de biosimilaires et rend indispensable à cette date la parfaite transparence des prix. Afin d'éviter une transformation brutale d'un montant élevé de remises en baisses de prix, des calendriers de transformation de remises en baisse de prix doivent être privilégiés dès que toute garantie de prix européen est échue.

2.1.3.2. Les clauses prix-volumes

Si la logique de consentir des prix plus faibles au fur et à mesure du développement des volumes de ventes reste d'actualité, les mécanismes de clauses de volume permettent également de prendre en compte des valeurs différenciées selon les indications et d'affecter des volumes de ventes prévisibles dans les populations cibles respectives. Ces valorisations différentes peuvent résulter de comparateurs différents et de niveaux d'ASMR également différents. Ainsi, le Comité peut se livrer à une tarification par indication en net, alors que le prix facial de l'unité est unique. Des formes plus complexes de contrats ont pu être développées dans le même esprit en articulant ces volumes de ventes théoriques par sous indication à des constats de répartition en vie réelle. La fragilité des clauses de volume réside d'une part dans l'incertitude de rejoindre en vie réelle les volumes anticipés pour chaque sous indication et d'autre part dans l'effet de l'irruption de concurrents ou de modification des stratégies thérapeutiques qui peuvent aboutir à une augmentation du cout net moyen initialement consenti. Il en résulte qu'à moyen terme ces montages doivent faire l'objet de transformation progressive en baisse de prix ou à défaut en remise à la première boîte. Le Comité tient à les limiter le plus possible à l'avenir. L'accord conventionnel peut prévoir un retour à un mécanisme de remise à la première boîte fidèle au cout de traitement anticipé si les volumes de ventes réalisés sont trop éloignés de ceux annoncés.

2.1.3.3. Les clauses de CTJ, de posologie, ou de durée de traitement

Ces clauses ont pour vocation d'assurer la stabilité du cout net de traitement négocié face à la diversité des situations cliniques ou aux aléas des comportements des prescripteurs. Elles n'ont pas vocation à se déclencher si la situation prise pour référence est bien le reflet moyen de la vie réelle. Elles sont plus complexes à mettre en œuvre car elles nécessitent des données supplémentaires au-delà du seul nombre d'unités vendues et, a minima, le nombre de patients traités ou en initiation de traitement. Le plus souvent il est fait appel aux bases de remboursement de l'Assurance maladie dont le calendrier de consolidation n'est pas toujours en cohérence avec l'exercice de la régulation économique du marché par les remises. L'accord de prix devra stipuler les modalités et le calendrier de recueil de ces informations complémentaires et prévoir un fonctionnement dégradé en l'absence de celles-ci qui ne soit pas au préjudice de l'Assurance maladie.

2.1.3.4. Les clauses de bon usage

Elles visent à sécuriser l'impact budgétaire du produit strictement au périmètre pris en charge à l'inscription. Elles peuvent reposer soit sur un plafond de dépense annuelle au-delà duquel l'entreprise rembourse intégralement les unités supplémentaires vendues soit plus finement sur le recueil d'une information spécifique relative à l'indication ou au patient traité. Les modalités de recueil de cette information doivent être précisées dans l'accord et sécurisées par des solutions en mode dégradé, elles peuvent relever de l'usage des bases médico administratives (SNIIRAM, PMSI, SNDS), de cohortes ou la mise en place d'un registre ad hoc. La cohérence du calendrier de mise à disposition des données avec les impératifs de celui de la régulation

économique du marché par les remises ainsi que la qualité du codage demeurent les facteurs clés du succès de ce type de régulation complexe. On peut rattacher à ces clauses des engagements spécifiques que prend l'entreprise en matière de promotion et d'information et dont les manquements, s'ils sont stipulés dans l'accord, peuvent donner lieu à des remises ou des baisses de prix au titre de l'article L. 162-17-4 du CSS. Ces clauses sont à mettre en cohérence avec les autres moyens de sécurisation de la prescription qui ne relèvent pas du CEPS (prescription par des spécialistes, réunions de concertations obligatoires, médicament d'exception, demande d'accord préalable - DAP, etc.).

2.1.3.5. Les clauses de « capping » ou financement forfaitaire

Ces clauses désignent le reversement de 100 % du chiffre d'affaires au-delà d'un montant fixé dans l'accord qui correspond à un forfait négocié, notamment dans le cadre de l'article 15.a de l'accord-cadre signé en 2021 pour les médicaments orphelins en contrepartie de l'octroi d'un prix en cohérence avec les prix pratiqués internationalement. Il peut arriver que le Comité souhaite associer une clause de « capping » à d'autres produits dès lors qu'un risque de prescription hors indication remboursée existe, ou qu'une extension d'indication prochaine risque d'être anticipée par les prescripteurs avant que ses modalités de prise en charge et ses conditions tarifaires ne soient établies. Ceci est devenu d'autant plus nécessaire que de nombreux produits innovants et coûteux développent des extensions d'indications très diverses à un rythme plus rapide que par le passé. L'accord conventionnel peut prévoir un retour à un mécanisme de remise à la première boîte fidèle au coût de traitement anticipé si les volumes de ventes réalisés sont trop éloignés de ceux annoncés.

2.1.3.6. Les clauses de performance ou de résultats

Parfois dénommés contrats de performance, ces contrats sont désignés dans l'accord-cadre du 05 mars 2021, comme des « contrats de gestions de l'incertitude » (Article 16). Ils sont décrits dans la littérature comme des contrats dits « satisfait ou remboursé » et font reposer un montant de remise sur un résultat clinique individuel supposant un mécanisme de recueil fiable avec une récurrence annuelle compatible avec le processus d'élaboration et d'appel des remises. La lettre d'orientation du 17 août 2016 avait recommandé de les réserver à des situations où il existe un besoin médical non couvert, si leur mise en œuvre est simple, donnant de bonnes garanties d'exécution, sans faire porter le risque sur l'Assurance maladie. L'accord-cadre signé en 2021 apporte deux types de précisions sur ce type d'accords :

- d'une part il ne sont plus appréhendés comme une façon de conclure une négociation en échec, mais bien comme un outil de prise en compte d'un éventuel décalage entre la vie réelle et l'efficacité anticipée lors de l'évaluation, notamment quand un doute sérieux existe sur cette transposabilité ;
- d'autre part, l'accord énonce l'ensemble des éléments qui doivent impérativement figurer dans le contrat pour que celui-ci ait des chances raisonnables de s'appliquer sans heurt. Ces précisions témoignent de l'expérience du Comité dans les difficultés de mise en œuvre qui ont été rapportées dans les rapports d'activité précédents. La position du comité voulant que la performance (ou la gestion de l'incertitude) soit un mécanisme de régulation marginal au regard des mécanismes plus habituels qui constituent la majeure partie de la remise appelée pour ces produits reste d'actualité.

Dans son expérience, le Comité a pu observer une stabilité remarquable des résultats de performance. Ceci laissait penser que ce type de contrat ne contribuait pas à maîtriser un aléa qui n'aurait pu l'être par un autre moyen au prix d'une complexité et d'un coût moindres. Il convient de noter que les clauses de sécurité qui entourent ce type de contrat (qui conduisent

à une remise forfaitaire lors d'un défaut de données ou d'un écart plus important qu'attendu) se sont fréquemment déclenchées.

Le Comité demeure donc prudent sur le fait de faire reposer la régulation sur ce type de mécanisme. Quoi qu'il en soit, le fait qu'un résultat non conforme à ce qui est attendu donne lieu à un remboursement n'exonère pas le Comité de déterminer un prix correspondant à la valeur du succès sur la base des critères habituels. Ce type de contrat ne suffit donc pas à régler la question du niveau et de la dynamique du prix.

Dans le cadre particulier des médicaments de thérapie innovante, la LFSS 2023 a instauré par son article 54 un dispositif particulier segmentant le paiement en un forfait initial honoré par l'établissement utilisateur et des paiements échelonnés par l'Assurance maladie en fonction des résultats en termes d'efficacité clinique. Ce mode de rémunération à la performance dénommé « voir pour payer » soulève les mêmes contraintes en termes de recueil de données que les autres types de contrat même si l'absence éventuelle de ces données est de fait moins préjudiciable à l'Assurance maladie. Faute de publication des textes d'application en 2024, l'article 54 n'est pas entré en vigueur.

2.2. Les médicaments d'ASMR IV

Les médicaments qui se sont vu octroyer une ASMR IV apportent une amélioration mineure du service médical rendu et correspondent au premier niveau lisible d'une amélioration démontrée. Ils constituent une classe se situant entre, d'une part des produits réputés innovants ciblés par l'évaluation médico-économique caractérisés par des ASMR I, II ou III (article R. 161-71-1 du CSS) et, d'autre part, des médicaments qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (article R. 163-5 du CSS), ayant obtenu une ASMR V, qui doivent être porteurs d'économies (en pratique avec une non-infériorité démontrée ou une bio équivalence pour les génériques). Cette classe de médicaments avec ASMR IV regroupe des situations hétérogènes telles que des médicaments ayant revendiqué une ASMR III dont le niveau de preuve ou de quantité d'effet n'ont pas été reconnus par la Commission de la transparence, des médicaments orphelins, des médicaments apportant de manière incrémentale une meilleure efficacité ou tolérance, et exceptionnellement des améliorations galéniques suffisamment significatives pour avoir un impact en termes d'évaluation.

L'accord-cadre signé en 2021 a voulu reconnaître un sous-groupe d'ASMR IV particuliers susceptibles d'accéder à un niveau de prix européen dès lors :

- que l'ASMR est délivrée par rapport à un comparateur d'ASMR I, II ou III récemment attribuée (<5 ans) ;
- que le produit répond à un besoin médical non ou partiellement couvert ou un besoin de santé publique, au regard d'un nombre insuffisant de comparateurs
- qu'il est dominant aux conditions de prix proposées sur la base d'un Avis CEESP valide au titre de l'article 12.
- qu'il s'agit d'un orphelin ou d'un nouvel antibiotique (nouvelle substance active),

Dans tous les cas, le cadre de négociation de prix est identique et s'appuie sur une équivalence de coût de traitement par rapport au comparateur le moins cher. Il peut arriver que certains dossiers comprennent une évaluation médico-économique par la CEESP valide au regard de l'article 12. Le Comité peut octroyer dans le cas des ASMR IV (autres que ceux ciblés supra) un prix facial distinct d'un prix net. Ce prix facial résulte d'une négociation et n'est en rien systématique pas plus qu'il ne s'appuie sur un référencement international. Si l'industriel recherche le plus souvent une cohérence entre ses prix européens, ceux-ci ne peuvent être

opposés au Comité. Le prix facial dans ce cas est un avantage accordé à l'entreprise par le comité en contrepartie d'un prix net moins élevé. Aucune garantie de stabilité n'est accordée, sauf au titre de l'accord-cadre signé en 2021, article 17 (sur la « prévisibilité et stabilité de prix »), articles 27 et 30 (stabilité relative à la « Prise en compte des investissements réalisés dans l'Union européenne » et au « soutien à l'exportation ») le cas échéant. Les remises prévues par cette décorrélation entre le prix facial et le prix net ont vocation à être transformées en baisses de prix au bout de trois années (article 19 de l'accord-cadre) ou plus tôt si l'accord conventionnel le prévoit et l'intégralité des remises doivent avoir été transformées lors de la première inscription au répertoire d'un générique ou d'un biosimilaire.

2.3. La définition du cadre de négociation pour les médicaments de « combothérapie »

Le 31 juillet 2024, le LEEM et le CEPS ont signé un avenant à l'accord-cadre en vigueur, visant à encadrer de manière plus lisible et structurée les modalités de tarification des médicaments utilisés dans le cadre de « combothérapies », correspondant à une association d'au moins deux spécialités inscrites ou ayant vocation à être inscrites sur les listes de remboursement et dont, pour l'une d'entre elles au moins, l'AMM et l'avis de la Commission de la Transparence contraignent l'usage dans l'association pour tout ou partie de la durée de traitement.

Cet avenant entérine une pratique déjà mise en œuvre par le Comité, consistant à appréhender le coût global de l'association thérapeutique comme base de référence pour la tarification de la spécialité négociée, dès lors qu'un bénéfice thérapeutique est reconnu à l'ensemble de l'association. La négociation conventionnelle s'opère ainsi sur la base d'un coût de référence fondé sur des comparateurs identifiés par la Commission de la Transparence, et intégrant les principes conventionnels de l'accord-cadre (notamment les articles 10 et 15³), dont la valeur est modulée en fonction du niveau ASMR attribué à la combinaison.

En l'absence d'information sur l'apport thérapeutique comparatif précisée par la Commission de la Transparence dans ses avis, le Comité procédera à un partage de la valeur de manière équivalente pour la détermination des conditions tarifaires de médicaments en combothérapie.

Cette démarche de négociation ne concerne pas les produits éligibles à la régulation légale au titre des remises obligatoire d'« AMM miroir » de l'article L162-18-1 du CSS.

2.4. Les médicaments d'ASMR V

L'article R. 163-5-I-2° du CSS précise que « les médicaments qui n'apportent ni amélioration du service médical rendu appréciée par la commission mentionnée à l'article R. 163-15, ni économie dans le coût du traitement médicamenteux » ne peuvent être inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale. L'absence de plus-value, reconnue par la commission de transparence, confirme que l'éventuel échec de la négociation n'a pas d'impact sanitaire pour autant que les comparateurs cliniquement pertinents demeurent disponibles sur le marché français. Le seul intérêt d'un tel produit pour le Comité est de bénéficier d'une solution alternative moins coûteuse que celles déjà présentes sur le marché et pouvant par ailleurs motiver d'autres baisses de prix.

³ Ces articles portent sur la détermination du coût de référence qui est fixé conjointement par l'entreprise et le Comité, en priorité sur le comparateur mentionné dans le libellé de l'ASMR ou, à défaut, sur un comparateur pertinent disposant d'une AMM. Si aucun comparateur adapté n'existe, alors un coût provenant d'un comparateur économiquement pertinent peut alors être employé. Ces articles détaillent également la fixation de prix de médicaments considérés comme des cas particuliers, comme les médicaments orphelins, pédiatriques, ou de technologie innovante (MTI).

Il s'ensuit que le prix facial est équivalent au prix net, dans le but d'accroître la transparence des prix et d'avoir des prix affichés cohérents avec la réalité du marché fortement exposé à une concurrence voire à des pertes de brevet à brève échéance. C'est notamment la publication du prix le plus bas qui permet d'engager les baisses de prix des concurrents.

De rares situations peuvent néanmoins conduire à ce qu'il existe une décorrélation entre le prix facial et le prix net :

- soit il s'agit d'un médicament orphelin régi par un financement forfaitaire au titre de l'article 15.a. de l'accord-cadre signé en 2021, et le respect du R. 163-5 qui s'y rapporte ;
- soit l'ASMR V a été prononcée par rapport à un comparateur, très récent et innovant dont le prix facial est lui-même décorrélé du prix net. Le Comité peut accepter alors de recourir à des remises temporaires et de faible amplitude pour un médicament d'ASMR V pour préserver l'accès au marché d'une solution alternative, mais cela ne dispense pas de la volonté de permettre l'affichage d'une décote en prix facial et d'obtenir des économies par le prix net.

Le montant de la décote est de 10 % par rapport au comparateur le moins cher en net et le cas échéant en net et en facial. Toutefois, cette décote peut être majorée notamment si le prix du comparateur est stable de longue date ou si la décorrélation entre prix facial et prix net est importante. Par ailleurs, les comparateurs peuvent appartenir à une classe au prix homogène et la décote peut dans certains cas exceptionnels être nulle, sauf si notamment elle s'inscrit dans un plan de baisse de la classe ou qu'elle permet d'en initier un.

Certains produits d'ASMR V font état d'améliorations qualifiées d'incrémentales par l'industriel, qui touchent la forme galénique ou les modalités d'administration dont les impacts hypothétiques en termes d'observance, de qualité de vie ou de coûts d'administration n'ont pas donné lieu à une valorisation au travers de l'ASMR et pour lesquels aucun avis d'efficience ni aucune analyse d'impact budgétaire validée par la CEESP n'est disponible. Le Comité considère que ces caractéristiques confèrent au produit un avantage concurrentiel par rapport aux alternatives existantes qui ne justifie en aucun cas de déroger aux règles de fixation des prix des ASMR V.

2.5. L'encadrement du processus de négociation lié à l'expérimentation « accès direct »

La loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) 2022 a instauré, à titre expérimental, un dispositif de prise en charge dérogatoire dit « accès direct », inspiré du modèle allemand. Réservé aux médicaments bénéficiant d'un SMR important et d'une amélioration du service médical rendu (ASMR) I à IV, ce mécanisme permet un remboursement à 100 % par l'Assurance Maladie pour une durée maximale d'un an. Il cible des spécialités disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication demandée, non éligibles à l'accès précoce ou compassionnel, et non encore inscrites au remboursement sur la liste en ville dans d'autres indications.

L'article 9 bis de l'accord-cadre encadre cette expérimentation, en prévoyant des échanges informatifs avec le secrétariat général du CEPS en amont du dépôt de dossier sur la plateforme, des délais de négociation cadrés, ainsi que des mécanismes d'arbitrage en cas de blocage, avec, au plus tard, une décision de tarification avant la fin du 12^e mois. A noter que l'entreprise peut retirer sa demande à certains stades.

2.6. La fixation des prix des génériques, biosimilaires et hybrides

En préambule, le Comité souhaite rappeler trois points importants concernant les médicaments de référence :

- Qu'il s'agisse d'un médicament chimique ou biologique, il doit faire l'objet d'une baisse de 20 % par rapport au prix net (ce qui implique une transformation totale des remises en baisse de prix achevée au moment de la perte du brevet ou comme le précise l'accord-cadre signé en 2021 à l'inscription du premier produit similaire au répertoire). Il n'y a pas de dérogation prévue à cette baisse. Sa date de survenue peut varier en fonction des secteurs (au plus tard à la date de commercialisation des similaires en officine, inscription sur la liste en sus de la T2A ou la liste de rétrocession pour les secteurs correspondants).
- Le Comité peut accepter une baisse de prix net au titre de l'anticipation de la perte de brevet dans les 12 mois précédents la commercialisation du premier générique/biosimilaire, si elle n'est pas motivée par une extension d'indication. Cette baisse est alors à déduire de la baisse de 20 % et précisée dans l'avenant conventionnel lié au produit.
- Les répertoires étant construits par molécule et non par indication, l'accord cadre et la pratique considérant non la perte de brevet mais la création d'un groupe générique ou biosimilaire dans le répertoire par l'ANSM, il n'est pas tenu compte pour la fixation des prix de l'existence ou non d'indications bénéficiant le cas échéant de protection complémentaire. Ceci relève de la bonne pratique de prescription ou de substitution.

2.6.1. Les génériques en ville

La procédure est décrite par l'article 24 de l'accord-cadre signé en 2021 et est systématiquement appliquée soit 20 % de décote pour le produit référent et 60 % de décote pour son générique.

Le Comité a précisé sa politique concernant le cas particulier de l'arrivée de génériques pour des produits ayant perdu leur brevet de longue date et n'ayant toujours pas de générique commercialisé. Ceci vient systématiser certaines situations particulières couvertes par le troisième alinéa de l'article 24 a) de l'accord-cadre signé en 2021 en cas d'impossibilité de développement de l'offre générique. Lorsque la spécialité de référence a perdu son brevet depuis plus de 10 ans et conserve un chiffre d'affaires annuel supérieur à 20 millions d'euros, le PFHT du générique est fixé par une décote dérogatoire de 40 % (sans information sur le prix de revient industriel - PRI) et sans convergence vers la décote de 60 % mais en restant éligible à l'ensemble de la régulation au fil de l'eau prévue par l'article 24 et mise en œuvre par le Comité de suivi des génériques.

En dehors de cette situation, l'acceptation d'une décote dérogatoire relève d'une décision au cas par cas devant être systématiquement appuyée par, au moins, la production d'un PRI. En tout état de cause, une décote dérogatoire est temporaire, l'objectif étant de rejoindre la décote de 60 % avant la mise en œuvre des décotes au fil de l'eau.

L'article L. 162-16 du Code de la sécurité sociale prévoit une base de remboursement unique dès lors que la substitution est médicalement possible pour les princeps et les génériques et le cas échéant les hybrides en ville. La modification de l'article L.162-16 du CSS réduit de vingt-quatre à douze mois le délai de régulation du prix du princeps après la publication du prix du premier générique ou hybride, accélérant ainsi la convergence tarifaire. Cette base de remboursement unique est susceptible de faire l'objet d'une régulation en propre, de même

que le prix des princeps qui continuent à faire l'objet d'un remboursement spécifique au titre du non substituable.

2.6.2. Les génériques à l'hôpital

L'arrivée de génériques dans le champ hospitalier en 2017 a permis au Comité d'élaborer une politique de fixation de prix qui est aujourd'hui intégrée par l'article 24.b. de l'accord-cadre signé en 2021. Les médicaments inscrits sur la liste en sus de la T2A ou sur la liste de rétrocession étant achetés sur appel d'offres par les établissements ou des groupements d'achats, il est prévu de donner au générique le même tarif que celui du princeps de référence. Cette égalité des tarifs de responsabilité ou des prix de cession pour les médicaments comparables permet aux établissements de santé de traiter les appels d'offres de façon égalitaire par rapport aux exploitants des produits « de référence », compte tenu de la règle de récupération par l'hôpital de 50 % de l'écart entre le prix obtenu après appel d'offres et le tarif fixé par le CEPS (mécanisme de l'EMI : écart médicament indemnisable⁴ ou ERI : écart rétrocession indemnisable, pour les médicaments rétrocédés).

Cette décote unique est de 40 % par rapport au tarif initial du princeps.

L'équité suppose que les publications du prix du princeps et du générique soient proches afin de respecter la mise en concurrence des appels d'offres. Ceci a pour conséquence que la baisse du princeps doit être réclamée aussitôt que le générique a accepté les conditions d'entrée sur le marché et non à l'observation de ventes effectives.

Dans des situations particulières (notamment pour permettre aux entreprises de soumettre dans des conditions régulières aux appels d'offres, le Comité a accepté de publier un prix inchangé et identique entre générique et princeps puis de réaliser la baisse dans un calendrier resserré.

Par ailleurs, si l'écart de tarif entre générique et princeps était amené à persister au-delà de quelques jours ou semaines après la publication du tarif du générique, le Comité devrait recourir à une décision unilatérale afin d'aligner les tarifs. La LFSS pour 2018 (article 56) a donc prévu de donner la possibilité au Comité de prononcer un « tarif unifié » (L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du CSS) qui permet ainsi de donner, dans une telle situation, une base de remboursement identique à l'ensemble des produits princeps et génériques. Cette mesure peut également s'appliquer pour l'ensemble des médicaments biologiques de référence et biosimilaires.

La régulation des tarifs au fil de l'eau s'appuie pour partie sur la prise en compte des EMI et ERI constatés après une période de mise en concurrence.

La situation induite par les contentieux exercés par les entreprises contre des génériqueurs a été précisée : la décote du princeps peut être suspendue jusqu'à résolution du contentieux en contrepartie d'un accord sur une remise venant compenser le surcout lié à l'absence de décote qui serait appelée en cas d'échec du recours.

2.6.3. Les médicaments biosimilaires

L'accord cadre précise désormais dans son article 25 les modalités de tarification des biosimilaires. Les principes en sont :

⁴ Article L. 162-16-6. II du CSS. - Les spécialités pharmaceutiques mentionnées au I sont remboursées en sus des prestations d'hospitalisation mentionnées au 1^o des articles L. 162-22-6 et L. 162-23-1 dans les conditions fixées aux articles L. 162-22-7 et L. 162-23-6 sur la base du tarif de responsabilité mentionné au I. Lorsque le montant de la facture est inférieur à ce tarif, le remboursement à l'établissement s'effectue sur la base du montant de la facture majoré d'une partie de la différence entre ces deux éléments définie par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale.

- des taux de décote initiale pour le médicament biologique de référence et le biosimilaire de 30 % à l'hôpital et respectivement de 20 % et 40 % en ville ;
- un calendrier de la décote au fil de l'eau en ville (24 mois puis 18 mois) puis la réalisation de baisses visant à la convergence des prix. La décote au fil de l'eau en ville étant liée aux parts de marché respectives du médicament biologique de référence et de ses biosimilaires ;
- un calendrier de décote à l'hôpital au fil de l'eau (à 24 et 48 mois) et des niveaux de décote se fondant sur l'observation du montant des prix d'achat et des EMI ou ERI en résultant. Le montant minimal de cette décote est de 10 % et elle peut être portée jusqu'à 30 % selon le pourcentage d'écart entre prix d'achat observé et prix fixé par le CEPS ou tarif de responsabilité. Ce plafond de 30 % de décote peut être supprimé au cas où le prix d'achat constaté le plus élevé serait inférieur ou égal à 50 % du tarif en vigueur, à 48 mois ;
- la possibilité donnée au Comité d'une décote dérogatoire inférieure pour le biosimilaire en cas de risque de non commercialisation de celui-ci comme cela est prévu pour les génériques ;
- la possibilité de prendre en compte des baisses par anticipation.
- La situation induite par les contentieux exercés par les entreprises contre des exploitants de biosimilaires a été précisée : la décote du princeps peut être suspendue jusqu'à résolution du contentieux en contrepartie d'un accord sur une remise venant compenser le surcôt lié à l'absence de décote qui serait appelée en cas d'échec du recours.

2.6.4. Les médicaments hybrides

Une spécialité hybride d'une spécialité de référence s'entend d'une spécialité ne répondant pas à la définition d'une spécialité générique en raison de différences relatives aux indications thérapeutiques, au dosage, à la forme pharmaceutique ou à la voie d'administration, mais également lorsque la bioéquivalence par rapport à cette spécialité de référence ne peut être démontrée par des études de biodisponibilité (article L. 5121-1 5° du code de la santé publique).

A la commercialisation d'un médicament hybride, l'approche du CEPS est de déterminer le prix fabricant hors taxe de ce dernier conventionnellement avec une décote de 30 % par rapport au prix net de la spécialité de référence, dans le cas où des remises conventionnelles spécifiques à des produits de référence persisteraient

L'année 2024 a été marquée par la création d'un registre des groupes hybrides comportant les groupes constitués d'une spécialité de référence et des spécialités qui en sont hybrides, afin d'en promouvoir la substitution par le pharmacien.

Le premier groupe identifié par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concerne les classes ATC (Système de classification anatomique, thérapeutique et chimique) RO3A et RO3B, correspondant aux médicaments traitant les maladies obstructives des voies respiratoires adrénergiques et autres en inhalation. Cela a conduit le CEPS à mettre à jour sa politique de tarification pour ces produits.

S'agissant des spécialités intégrées au registre, l'approche tarifaire retenue par le CEPS repose sur l'application d'un niveau de décote aligné sur celui des spécialités génériques, dès lors que la substitution pharmaceutique est autorisée, soit 60 % par rapport à la spécialité de référence.

Par ailleurs, dès lors que le médicament de référence est inscrit au répertoire des génériques et qu'au moins un générique est commercialisé, le prix public toutes taxes comprises (PPTTC) du médicament hybride (qu'il soit ou non substituable) est aligné sur la base de remboursement définie au III du L. 162-16 du CSS.

À noter que le Comité souhaite intégrer, dans les accords conventionnels conclus au niveau individuel, les deux situations précitées entraînant une évolution de la décote « de base » de 30 % appliquée par rapport à la spécialité de référence.

3. La prise en compte de la sécurité d'approvisionnement dans la fixation du prix

L'article 65 de la LFSS pour 2022 donne au CEPS la possibilité d'utiliser un critère légal supplémentaire de fixation des prix permettant de « tenir compte de la sécurité d'approvisionnement du marché français que garantit l'implantation des sites de production » en tant que critère légal supplémentaire de fixation de prix (dit « critère industriel »)⁵.

Dans ce cadre, le CEPS s'est doté d'une politique d'application construite en trois phases sur sollicitation de l'industriel. Ces étapes clefs incluent l'évaluation de l'éligibilité du produit au titre de la sécurité d'approvisionnement, la qualification par l'industriel de l'implantation existante, et la définition d'un avantage accordé.

La démarche de prise en compte de la sécurité d'approvisionnement s'effectue concomitamment à la négociation du prix net, qu'elle vient, le cas échéant, majorer en fin de processus.

Le Comité conserve sa démarche de fixation des prix par indication présentée au remboursement, la procédure d'éligibilité pouvant amener à déclarer, simultanément ou consécutivement pour une même spécialité, une indication éligible et une autre qui ne le serait pas. Le Comité dispose d'ores et déjà des outils (pondération, clause de volume) pour fusionner des valeurs différentes dans un accord de prix unique.

3.1. L'éligibilité du produit

L'appréciation du besoin de sécurité d'approvisionnement peut reposer sur le caractère innovant du produit ou l'anticipation d'un risque de rupture attesté par l'observation récente de ruptures sur des produits à même visée thérapeutique. Ainsi trois conditions alternatives rendent une spécialité éligible dans une indication :

- avoir obtenu dans l'indication une ASMR I à III ;
- appartenir à un domaine thérapeutique vulnérable : ceci est attesté par la mise en évidence de mesures de gestion prises par l'ANSM vis-à-vis de produits à même visée thérapeutique dans les deux années précédentes. Ces produits sont étudiés de façon hiérarchisée, les comparateurs avec AMM cités dans l'avis de la commission de la transparence (CT), puis à défaut les comparateurs hors AMM, et à défaut enfin les produits de la même classe ATC 5, puis ATC 4. Le cas échéant le Comité pourra tenir compte de la vulnérabilité de la chaîne de valeur établie par la liste des MSIS ;
- avoir été déclarés indispensables par la Commission de transparence dans son avis.

3.2. L'appréciation de la qualification par l'industriel de l'implantation existante

L'entreprise doit renseigner, en annexe à sa Note d'Intérêt Economique, pour le produit visé sa chaîne de valeur en différenciant pour chacune des trois étapes de fabrication (principe actif, produit fini, conditionnement), ses possibilités de suppléance et le poids de la production française dans la production globale. Le niveau de garantie de sécurité d'approvisionnement résultant de l'implantation industrielle sera calculé en fonction de(s) l'étape(s) de fabrication et de sa(leur) localisation. Ces données sont instruites par la DGE pour déterminer dans quelle

⁵ Introduite au I de l'article L. 162-16-4.

mesure elles sont susceptibles de garantir la sécurité d'approvisionnement et pour identifier si certaines implantations ont déjà bénéficié d'une aide de l'Etat, y compris sous forme d'avoirs CSIS.

A l'issue de cette étape, pour un produit éligible, le Comité délibèrera, au cas par cas, et qualifiera en trois niveaux la sécurité apportée par les conditions de production comme forte, moyenne, faible (ou absente).

3.3. L'avantage octroyé au titre de l'article 65

L'avantage porte exclusivement sur le prix net (ou le prix facial s'il est égal au prix net). Il consiste en une majoration du coût de traitement résultant de la valeur thérapeutique du produit et de ses comparateurs dans des conditions précises :

- La majoration maximale du cout net représente 15 % du cout net de référence stabilisé lors de la négociation sur le fondement des comparateurs de la commission de transparence (et, en leur absence, des comparateurs économiques), des règles conventionnelles et des orientations des ministres.
- Ce montant est ensuite modulé en fonction du niveau de sécurité apporté par les conditions de production en trois niveaux (forte, moyenne, faible ou absente) selon la grille suivante :

Tableau 1 : Avantage octroyé au titre de l'article 65

Niveau de sécurité	faible	moyen	fort
Niveau du bonus accordé	25% de l'avantage max	50% de l'avantage max	100% de l'avantage max

Le montant final (en €) est ajouté au CTJ net (ou cout de cure net) négocié et permet la finalisation d'un prix net.

- La majoration au titre de l'article 65 est donc appliquée une fois pour toutes dès lors que le cout de traitement de référence est fixé et dès lors la valeur absolue de l'avantage ainsi déterminée reste constante tout au long de la négociation quelles que soient les modifications apportées ensuite dans la négociation par les parties.
- Cet avantage ne s'appliquerait qu'une seule fois : un produit ayant bénéficié de cet avantage lors de son inscription, ne pourra pas prétendre à une nouvelle application lors de sa régulation.
- Des clauses de revoyure pourront être mises en place afin de vérifier la pertinence de l'éligibilité à l'avantage octroyé et d'en moduler, le cas échéant, le niveau (par exemple en cas de relocalisation, délocalisation des chaînes de production...).
- Le montant absolu de l'avantage apporté par l'application du taux pour le CTJ des traitements continus est plafonné à 20 € et pour les traitements *one shot* (thérapies géniques ou cellulaires) à 10 000 €. Dans le cas particulier des vaccins le plafond de 20 € concernerait l'ensemble de la séquence vaccinale initiale.
- L'avenant à la convention pluriannuelle, cosigné avec l'entreprise, conserve la mention explicite de la quantification de l'avantage octroyé. Si un produit ayant bénéficié d'un tel avantage devenait un comparateur de référence d'une autre spécialité, seul son cout net de l'avantage serait considéré.

4. Les comparateurs retenus par le Comité

4.1. Le cas général

Les comparateurs utilisés par le CEPS pour mettre en œuvre l'article L. 162-16-4 du CSS sont le comparateur explicitement retenu pour définir l'ASMR du produit ou, dans le cas d'une ASMR délivrée dans la stratégie, les spécialités pharmaceutiques qui sont citées comme « comparateurs cliniquement pertinents » dans l'avis de la Commission de la transparence (CT)

L'article 10 a souligné la préséance du comparateur explicitement cité dans le libellé de l'ASMR et dans les autres cas a précisé les critères possibles d'exclusion de certains comparateurs cités dans les comparateurs cliniquement pertinents par la Commission de la transparence. Il s'ensuit que le Comité ne retient ni les comparateurs hors AMM sauf s'il n'y en a pas d'autres, ni des comparateurs non utilisés en pratique courante ni des comparateurs non médicamenteux (notamment actes professionnels, interventions de santé, dispositifs médicaux, séjours ou séances hospitaliers).

Parmi plusieurs comparateurs, dans le cas d'une ASMR délivrée dans la stratégie, c'est le niveau d'ASMR obtenu qui oriente, en accord avec l'accord-cadre signé en 2021 et la ou les lettres d'orientations ministérielles applicables, vers un ou plusieurs comparateurs déterminés :

- Pour une ASMR V, c'est le comparateur le moins cher qui est retenu et vis-à-vis duquel le nouveau produit doit générer une économie.
- Pour une ASMR IV, le principe demeure qu'ils ne devraient pas entraîner de surcout dans le coût de traitement ; le comparateur le moins onéreux reste la référence de la négociation, mais d'autres références pourront également être considérées lorsque le Comité l'estime justifié sans permettre des niveaux de tarification comparables aux ASMR III.
- Pour une ASMR I, II ou III, les comparateurs sont utilisés pour déterminer le prix net d'un produit, selon différentes modalités en fonction des contextes et de leurs propres anciennetés et ASMR. Le comparateur considéré en priorité est le comparateur explicitement retenu pour définir l'ASMR du produit. Le raisonnement par indication et non plus par produit peut conduire à sélectionner des comparateurs si possible similaires en termes de champ d'indication.
- Si les comparateurs ont plusieurs indications, le comité va retenir en règle générale, leur coût net dans l'indication similaire à celle du produit en cours de négociation tel qu'il a permis la construction du prix.

4.2. Les comparateurs particuliers

4.2.1. Les comparateurs dont le prix net est différent du prix facial

L'existence de remises chez le (ou les) comparateur(s) retenu(s) conduit à identifier un CTJ net. Ceci conduit à un double constat : d'une part ce prix net n'est pas anticipable par l'industriel exploitant le nouveau produit, d'autre part le Comité ne peut révéler comme motivation de sa proposition les détails des contrats le liant à des concurrents. Ceci suppose une approximation dans l'énoncé du prix net affirmé au nouvel entrant. Dans tous les cas, cela ne préjuge pas de l'existence de remises pour la tarification du nouvel entrant ni même des mécanismes qui pourront être mis en œuvre dans le nouveau contrat.

4.2.2. Les comparateurs « sans prix »

Certains comparateurs n'ont pas fait l'objet d'une tarification par le CEPS et sont en marché libre en intra GHS ou hors remboursement en ville. Ces prix n'ont pas été construits sur des critères similaires aux prix régulés par le CEPS et ne sauraient constituer des références au même titre que les comparateurs disposant d'un prix publié. Le Comité peut considérer une valeur forfaitaire liée au GHS ou prendre connaissance d'une donnée de marché fragmentaire (du fait du nombre d'acheteurs hospitaliers ou d'officines) comme d'un élément de contexte.

4.2.3. Les comparateurs ayant perdu leur brevet

Les comparateurs ayant perdu leur brevet et leurs génériques, biosimilaires ou hybrides, ne sont pas exclus du champ des comparateurs et sont retenus pour définir les comparateurs les moins chers ou participer à des moyennes pondérées le cas échéant.

4.2.4. Les comparateurs utilisés hors de leur AMM

Il est possible que de tels comparateurs soient cités par l'avis de la Commission de la transparence, ils constituent pour le Comité, en l'absence d'autre spécialité possédant l'AMM dans l'indication, une composante de la dépense consentie dans la pathologie et peuvent être retenus au plan économique pour le calcul du coût de traitement de référence.

4.2.5. Les comparateurs assimilés

Il est possible qu'un produit se voit attribuer une ASMR par rapport à un comparateur ancien et qu'il existe parmi les comparateurs récents cités dans l'avis de CT un produit ayant obtenu une ASMR identique vis-à-vis du même comparateur avec des similarités importantes tant dans l'indication, que dans l'évaluation et la place dans la stratégie décrite par la HAS. Ce comparateur récemment tarifé devient une référence implicite autant par son niveau de prix que par la méthodologie retenue pour le construire. Le nouvel accord-cadre donne la possibilité de s'accorder sur un tel comparateur dit « assimilé » dès lors qu'il figure dans la liste des comparateurs cliniquement pertinents, s'il a obtenu une ASMR de même niveau par rapport au même produit de référence dans une indication similaire. Une fois cette référence admise, le niveau d'ASMR n'est plus pris en compte et le Comité peut, en fonction du contexte, opter pour un « prix de classe » ou engager une dynamique baissière par une décote par rapport à ce comparateur.

4.2.6. L'absence de comparateur médicamenteux et les comparateurs économiques

Cette situation se rencontre dans le cas des maladies rares, dans les traitements de dernière ligne, après échec de tous les autres ou si les alternatives ne sont pas des médicaments. Cette situation doit être explicitement établie par la Commission de la transparence et ne peut résulter du refus de prise en compte par l'industriel des comparateurs cités dans l'avis de la Commission.

Deux possibilités peuvent être considérées par le Comité :

- le coût de traitement de la ligne thérapeutique précédente, quand elle existe ;
- le recours à un comparateur économique qui vise à identifier un médicament présentant le plus grand nombre de points communs avec le produit à tarifier, notamment concernant l'ASMR, la population cible, la gravité de la pathologie, ou la place dans la stratégie.

L'accord sur le comparateur relève alors de la négociation puisqu'il ne résulte plus de l'évaluation scientifique de la Commission de la transparence. Dès lors que l'une ou l'autre des méthodes est adoptée, le cout de traitement est calculé comme pour un comparateur pertinent cité par la CT. Il peut arriver que le comité ait recours à des associations pondérées de comparateurs économiques.

L'accord-cadre signé en 2021 a élargi le recours à un comparateur économiquement pertinent, à l'initiative du Comité, au regard du besoin médical et du niveau de prix des comparateurs. Ceci doit s'entendre comme une mesure de dernier recours qui peut éventuellement être retenue après épuisement des autres voies de négociation. En effet, la disqualification des comparateurs existants au seul motif de leur prix est incohérente avec les critères légaux de fixation du prix qui font des médicaments à même visée thérapeutique la clef de voute de la tarification. Le Comité met en œuvre les orientations qu'il reçoit des ministres compétents notamment sur les moyens propres à assurer le respect de l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (article L. 162-17-3 du CSS) et ne saurait accepter un prix qui ne se justifierait pas par les bénéfices apportés.

4.2.7. Le cas des traitements « one-shot »

Les traitements « one-shot » désignent des traitements à administration unique en principe, dont l'effet est attendu sur une très longue durée et qui se positionnent en alternative à des soins de support ou des traitements chroniques. Ils sont essentiellement représentés par des médicaments de thérapie innovante (MTI) regroupant les thérapies géniques, cellulaires ou tissulaires. La mise en regard du cout d'une prise en charge de référence face à une administration unique soulève de nombreuses difficultés qui touchent à la teneur même de cette prise en charge avec le temps, à l'horizon temporel choisi, et aux hypothèses faites sur la permanence de tout ou partie de l'effet du traitement « one-shot ». L'accord-cadre signé en 2021 énumère à son article 15.c.i les sources susceptibles d'éclairer la construction d'un cout de référence économiquement pertinent. Parmi elles, le Comité considère comme référence principale et première l'avis de la CEESP, lorsqu'il est disponible et recevable au regard de l'accord-cadre. Il constitue par la modélisation et l'analyse faite par la Commission la seule approche scientifique et indépendante de cette comparaison et notamment l'identification des éléments clefs en matière d'incertitude. Le Comité souhaite donc disposer de ces évaluations le plus souvent possible et rappelle que le montant de chiffre d'affaires n'est pas le seul critère pour décider de l'éligibilité à l'évaluation médico-économique : l'article R. 161-71-3 du CSS met en avant l'impact potentiel significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie compte tenu de l'incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades. De tels traitements se revendiquant comme innovants et bouleversant le parcours de soins des patients et les pratiques des professionnels ne sauraient donc prétendre s'en extraire.

Le Comité considère que le prix auquel le nouveau produit serait dominant doit constituer la valeur sur laquelle la négociation peut se tenir.

La prise en charge des médicaments de thérapie innovante (MTI), dès lors que leur prix revendiqué excède un certain seuil, a fait l'objet d'un article de la LFSS pour 2023 (article 54) prévoyant à la fois un étalement des paiements au-delà d'un forfait initial fixé par arrêté et des versements complémentaires liés à la performance en vie réelle. En l'absence de textes d'application disponibles en 2024, cette disposition n'a pas été mise en œuvre. Toutefois les principes qui la sous-tendent ont guidé les négociations de MTI en cours.

5. La mise en œuvre d'articles spécifiques de l'accord-cadre

5.1. L'expérimentation du « *fast-track* » (art.14)

L'article 14 vise à proposer, à titre expérimental, un accès simplifié et accéléré aux médicaments sans ASMR ainsi qu'aux médicaments avec des ASMR les qualifiants d'innovant dès lors qu'ils sont, aux dires d'un avis CEESP considérés comme recevables au sens de l'article 12, dominants pour les ASMR III et dominants avec un impact budgétaire au bénéfice de l'Assurance maladie pour les ASMR IV. L'article 14 n'est pas liant, ni pour l'industriel, ni pour le CEPS et chacun peut décider de l'abandonner sans préjudice des futurs échanges conventionnels.

Sa mise en œuvre suppose un échange anticipé entre l'entreprise et le secrétariat général du CEPS permettant d'établir la volonté claire de l'industriel d'accepter une décote suffisante par rapport au comparateur ou un prix net permettant une dominance avérée pour mener à bien cette procédure accélérée.

Les modalités de cette procédure demeurent inchangées :

- un premier contact avec l'industriel demandeur doit survenir le plus tôt possible dès que le calendrier d'obtention de l'AMM et de soumission du dossier aux commissions de la HAS est connu ;
- un deuxième contact est nécessaire au moment du dépôt une fois que les revendications précises de l'industriel sont arrêtées : des échanges s'ouvrent alors pour aboutir à un prix compatible avec les attentes du CEPS et les conclusions, hypothétiques à ce stade, de l'avis de la CT et de la CEESP ;
- un dernier contact doit survenir à réception du projet d'avis de la CT et de la CEESP par l'industriel afin de s'assurer de la conformité de celui-ci aux hypothèses envisagées, et le cas échéant d'effectuer des réajustements, puis de programmer le passage en Comité dans les jours qui suivent la communication de l'avis ou les avis définitifs des Commissions.

L'un des facteurs clés de succès de ce processus est que le Comité ait déjà traité des produits analogues dont les modalités de calcul des coûts de référence soient simplement transposables. Dans les autres situations, une négociation classique apparaît nécessaire. Ainsi, il s'avère que des produits dont le calcul des coûts de traitement ou celui de leurs comparateurs relèvent d'une certaine complexité, ne sont pas des bons candidats au fast-track. En cours de procédure, les principaux facteurs d'échec sont d'une part un avis défavorable au remboursement par la Commission de transparence et d'autre part la persistance de remises importantes sur les comparateurs.

5.2. La prise en compte des technologies d'accompagnement (art.21)

L'article 21 vise la prise en compte de technologies d'accompagnement du médicament.

5.3. La prise en compte des investissements et des exportations (art.27 à 30)

L'accord-cadre signé en 2021 consacre un chapitre aux soutiens aux investissements et aux exportations. Ceci s'appuie sur deux mécanismes :

- L'octroi de périodes de stabilité de prix facial qui s'appliquent à un produit donné, auquel les investissements doivent être liés : elles prennent en compte les investissements en Europe et notamment en France concernant les capacités de

production, la R&D et les solutions numériques ou bien les situations de forte exportation (> à 60 % des volumes). L'ensemble des périodes de stabilité des conditions de prix cumulées ne peut, sauf cas exceptionnel, dépasser six années. Si la possibilité de bénéficier de cet avantage pour des investissements par l'intermédiaire d'un façonnier est reconnue, le Comité attend que les investissements du façonnier soient clairement documentés notamment dans leur lien avec le produit et avec l'exploitant impliqués.

- L'octroi d'avoirs CSIS, qui s'appliquent au niveau de l'entreprise.

Ainsi les avoirs CSIS sont distincts de la démarche de fixation de prix et permettent la prise en compte des investissements de façon plus globale. L'accord-cadre signé en 2021 prévoyait l'annonce de montants disponibles sur la période triennale au cours du premier CPPC de 2021 : ainsi ce montant a cru progressivement de 150 millions d'euros pour la campagne 2021, puis 200 millions d'euros pour 2022, 250 millions d'euros pour 2023, avant de se stabiliser à 250 millions d'euros pour 2024 et 2025⁶.

⁶ Ces montants sont disponibles en janvier de l'année n pour l'attribution au titre des investissements réalisés en année n-1.

6. Les dispositions légales de la clause de sauvegarde « montant M » et les remises exonératoires

6.1. Le principe général de la clause de sauvegarde médicament : « montant M »

La clause de sauvegarde est un mécanisme de régulation économique du marché des médicaments pris en charge par l'assurance maladie introduit en 1999 dans l'objectif de garantir un meilleur respect de l'ONDAM.

Elle a fait l'objet de plusieurs remaniements au cours du temps avec notamment des extensions du périmètre (inclusion de nouvelles listes de produits pris en charge par l'assurance maladie : d'abord en ville, puis également à l'hôpital).

Elle se traduisait en pratique d'abord sous la forme de ce qui s'est apparenté à un « sous-objectif » déterminé par un taux d'évolution des ventes de médicament.

Elle a évolué ensuite vers la fixation d'un seuil exprimé en montant. Le dépassement de ce seuil, conduit au reversement à l'Assurance maladie d'une partie de ce dépassement, selon un barème progressif dont le montant par entreprise est plafonné à 10 % du chiffre d'affaires net⁷.

La politique conventionnelle étant la voie privilégiée dans la régulation des dépenses de médicaments, le dispositif légal prévoit un mécanisme de remises exonératoires plus favorable pour les entreprises conventionnées avec le CEPS et plus encore pour les entreprises ayant contribué à la réalisation d'économies en consentant des baisses de prix conventionnelles.

6.2. Le conventionnement et les remises exonératoires de la clause de sauvegarde (L.138-13 du CSS)

6.2.1. Les remises exonératoires conditionnées par le conventionnement avec le CEPS

L'article [L. 138-13 du CSS](#) en vigueur en 2025 prévoit un mécanisme de remises exonératoire de la contribution « montant M » dont peuvent bénéficier les entreprises redevables de cette contribution dès lors qu'elles « ont conclu avec le Comité économique des produits de santé, pour au moins 90 % de leur chiffre d'affaires [...], une convention en cours de validité au 31 décembre de l'année civile au titre de laquelle la contribution est due et conforme aux modalités définies par un accord conclu, le cas échéant avant le 31 janvier de l'année suivant l'année civile au titre de laquelle la contribution est due, un accord prévoyant le versement, sous forme de remise [...] de tout ou partie du montant dû au titre de la contribution ».

A compter du 1^{er} janvier 2027, la signature d'un avenant spécifique au versement de remise au titre de 2026⁸ ne sera plus nécessaire.

6.2.2. Le calcul de la remise exonératoire et le taux d'abattement appliqué

Conformément à l'article L. 138-13 du CSS, les entreprises liées par une convention pluriannuelle avec le CEPS (et, jusqu'en 2026, ayant signé un avenant à cette convention pluriannuelle relatif à la régulation financière de l'année civile au titre de laquelle la contribution est due, troisième partie de la convention ou titre III), sont exonérées de la

⁷ Pour la contribution M 2025, un plafonnement spécifique de 1,75 % applicable à certaines spécialités est prévu.

⁸ [Article L138-13 - Code de la sécurité sociale](#)

contribution « Montant M » et versent une remise M en application de l'accord supérieure ou égale à 95 % du montant dont elles sont redevables au titre de la contribution.

Pour une entreprise ayant accepté conventionnellement une baisse de prix, le taux précis de l'abattement (entre 5 % et 20 %) est défini en fonction de l'ampleur de l'effort ainsi consenti, mesuré par le montant des économies induites pour l'assurance maladie, exprimé en pourcentage du chiffre d'affaires réalisé sur la même période :

« Pour une entreprise redevable de la contribution qui a accepté, par convention conclue avec le CEPS [...], une baisse du prix net d'une ou plusieurs spécialités qu'elle exploite, prenant effet au cours de l'année au titre de laquelle la contribution est due ». Le taux d'abattement de 5 % qui s'applique dans le cas général peut être ramené à un taux supérieur pouvant atteindre 20 %. Ce taux d'abattement « est déterminé selon un barème fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale en fonction du montant des économies réalisées par l'assurance maladie du fait de la baisse du prix net de ces spécialités pour l'année au titre de laquelle la contribution est due ainsi que du chiffre d'affaires de l'entreprise calculé selon les modalités définies à l'article L. 138-11 ».

Le taux d'abattement décidé par le CEPS est appliqué à la contribution calculée selon le barème prévu à l'article L. 138-12 du CSS.

6.2.3. Les avoirs sur remises

L'article 35 de l'accord-cadre du 5 mars 2021 prévoit l'octroi d'avoirs sur remises pouvant venir en déduction de l'ensemble des remises dues à l'Assurance maladie : remises produits, remises d'accès dérogatoires, remises exonératoires de la clause de sauvegarde dues en cas de dépassement du montant M.

Plusieurs catégories d'avoirs sur remises existent et sont précisées dans l'accord-cadre :

- Au titre de cessions anticipées de droit de propriété intellectuelle : l'avoir accordé est fixé d'un commun accord entre l'entreprise et le CEPS.
- Au titre du conseil stratégique des industries de santé (CSIS) aux entreprises ayant opéré ou devant opérer en Europe des investissements de nature à créer, accroître ou maintenir des activités de production et de recherche dans le secteur de la pharmacie.
- En contrepartie de la contribution de l'entreprise au financement de l'établissement de notices de médicaments en Braille (article 35.a) : l'avoir accordé représente 100 % du montant de la facture hors taxe produite par l'entreprise.

Les avoirs sur remises n'ayant pas été utilisés une année donnée, peuvent être reportés sur les années suivantes, assortis d'une limite de durée d'utilisation de 5 ans.

6.3. Le processus de mise en œuvre de la clause de sauvegarde

6.3.1. L'actualisation des conventions pluriannuelles

Pour bénéficier du dispositif de remise exonératoire de la contribution de la clause de sauvegarde mentionné à l'article L. 138-13 du CSS, les entreprises doivent donc en pratique avoir signé avant le 31 décembre de l'année civile au titre de laquelle cette contribution est due :

- soit une convention pluriannuelle d'entreprise (cf. Annexe 1 de l'accord-cadre du 05/03/2021), si elles n'avaient pas encore conclu un tel accord avec le CEPS. Les entreprises dans ce cas sont celles qui n'exploitaient aucun médicament remboursable

les années précédentes ou n'avaient conclu qu'une convention relative à la seule exploitation d'un produit mentionnant les prix et les conditions accompagnant ce prix, à l'inscription au remboursement de celui-ci ;

- soit enfin un avenant d'actualisation des tableaux des prix et du répertoire des clauses prévu dans la première partie de la convention. La liste des spécialités exploitées et des prix en vigueur constitue l'annexe 3, pour les médicaments distribués en ville, et 3bis, pour ceux distribués à l'hôpital, les annexes 4 et 4bis comportent le répertoire des clauses en vigueur pour les médicaments distribués respectivement en ville et à l'hôpital.

Dans le premier cas, le secrétariat général du CEPS adresse à l'entreprise un projet de convention dans le courant du second semestre de l'année civile au titre de laquelle la contribution est due.

Dans le deuxième cas, le secrétariat général ne peut adresser l'avenant qu'après la publication au JORF des éventuels arrêtés de radiation ou des arrêtés relatifs aux conditions de prise en charge de spécialités pharmaceutiques actant de l'inscription au remboursement d'un médicament ou d'un transfert d'exploitation. Pour ce faire, l'entreprise doit au préalable avoir effectué les démarches nécessaires dans le portail sécurisé de dépôt de dossiers – Médicaments [ACCESSMED](#) (cf. [la note d'information à destination des entreprises relative au dépôt des dossiers et aux échanges avec le CEPS concernant les médicaments](#))

Jusqu'en janvier 2026, dès lors que l'entreprise disposait d'une convention pluriannuelle valide au 31 décembre de l'année civile au titre de laquelle la contribution est due, le secrétariat général adressait également à l'entreprise, en janvier de l'année suivante, un avenant relatif au titre III de la convention qui devait être signé avant le 31 janvier de cette même année⁹.

Toute entreprise assurant l'exploitation, l'importation parallèle ou la distribution parallèle, et réalisant son chiffre d'affaires en France, d'une ou plusieurs spécialités pharmaceutiques (au sens des articles L. 5124-1, L. 5124-2, L. 5124-13 et L. 5124-13-2 du CSP) remboursables ou prises en charge par l'Assurance maladie a l'obligation d'effectuer par voie dématérialisée une déclaration de son chiffre d'affaires de l'année civile au titre de laquelle la contribution est due au plus tard le 1^{er} avril de l'année suivante, jusqu'en 2026 inclus. Le montant de la contribution est ensuite assis sur les données de remboursement.

La déclaration est effectuée par chaque entreprise concernée dans l'espace dédié aux entreprises du secteur pharmaceutique du portail de l'Urssaf Caisse nationale prévu à cet effet.

Pour la dernière fois en 2026 au titre de 2025, une vérification de ces déclarations est effectuée par le secrétariat général du CEPS pour ce qui concerne les entreprises ayant conclu une convention avec le CEPS, conformément à l'article L. 138-13 du CSS, et par la Direction de la sécurité sociale pour les autres. Le secrétariat général du CEPS valide les déclarations, via le portail URSSAF, lorsqu'il ne constate aucun écart significatif entre le chiffre d'affaires déclaré pour chaque produit et celui dont il a connaissance par ailleurs et en particulier par le biais des déclarations de ventes annuelles qui lui sont faites, ainsi qu'à l'ANSM, et qui doivent être transmises au plus tard le 31 mars de la même année en application de l'article L. 5121-18 du CSP, ou par le biais des déclarations trimestrielles de ventes à l'hôpital faites au CEPS via le tiers de confiance GERS. Les données de ventes enregistrées au GERS et les données de remboursement peuvent également être mobilisées en cas d'incohérences apparentes. Lorsque

⁹ A compter de 2027, la signature d'un avenant relatif au titre III de la convention pluriannuelle ne sera plus nécessaire. A compter de cette date, le CEPS notifiera par courrier ses décisions relatives à l'attribution d'avoirs sur remises.

l'exactitude de la déclaration faite est mise en doute par le secrétariat général CEPS, il la rejette sur le portail URSSAF en précisant les produits sur lesquels portent ses interrogations.

Lorsque la déclaration de l'entreprise a été rejetée, celle-ci doit corriger sa déclaration dans un délai de quinze jours.

Le non-respect des délais de déclaration entraîne des majorations forfaitaires prévues à l'alinéa IV de l'article L. 138-15 du CSS¹⁰.

Le passage en données de remboursement ne nécessitera plus l'intervention du secrétariat général du CEPS à cette étape d'élaboration de l'assiette.

6.3.2. Le calcul et la validation des remises déductibles de l'assiette

A réception des données nécessaires à leur calcul, le secrétariat général du CEPS procède au calcul de l'intégralité des remises dues par les entreprises venant en déduction du chiffre d'affaires hors taxe des entreprises pour le calcul de l'assiette de la clause de sauvegarde. Il calcule celles en application des clauses conventionnelles pour des médicaments de droit commun ainsi que les remises légales prévues pour des médicaments en accès dérogatoire.

Il commence à échanger avec chacune des entreprises concernées sur la base d'un fichier de calcul de remises provisoire qu'il lui adresse. Cette phase d'échange contradictoire débute au printemps et se finalise à l'été.

Le CEPS valide ensuite l'ensemble des montants de remises déductibles que le secrétariat général communique ensuite à l'URSSAF Caisse nationale.

L'URSSAF intègre ces remises sur son portail et invite les entreprises à valider le montant enregistré. Cette validation est nécessaire pour permettre à l'URSSAF de procéder au calcul de la contribution de la clause de sauvegarde et des contributions individuelles.

6.3.3. Le calcul de la contribution « Montant M » par l'URSSAF

Une fois la campagne de déclaration des chiffres d'affaires finalisée, puis à compter de 2027, lorsque l'ensemble des données de remboursement sont disponibles, et l'ensemble des remises validées par les entreprises, l'URSSAF peut calculer le montant de l'assiette de la clause de sauvegarde mentionnée à l'article L. 138-10 du CSS ainsi que, le cas échéant, celui de l'assiette de calcul mentionnée à l'article L. 138-11 du CSS retenue pour la répartition des contributions.

L'URSSAF calcule ensuite la contribution totale relative au « montant M » ainsi que les contributions individuelles de chaque entreprise qu'elle transmet au CEPS.

6.3.4. Le calcul des remises exonératoires par le CEPS et leur notification aux entreprises

Le CEPS décide des taux d'abattement applicables à chaque entreprise tel que défini au 6.2.2., valide les montants de remises exonératoires qui découlent de l'application de ce taux, ainsi que les montants nets à payer.

Le net à payer correspond à la somme des remises facturées au titre des ventes réalisées au cours de l'année concernée qui comprend, le cas échéant, les remises conventionnelles par produits dues (article [L. 162-18 du CSS](#)), les remises liées aux autorisations d'accès précoce (AAP, article [L. 162-16-5-1-1 du CSS](#)), les remises liées aux autorisations d'accès compassionnel (AAC, article [L. 162-16-5-2 du CSS](#)), les remises AMM miroir ([article L. 162-18-1 du CSS](#)), les remises accès

¹⁰ Article L138-15 - Code de la sécurité sociale

directe ([article 62 de la LFSS pour 2022](#)) et la remise exonératoire de contribution M dont sont déduits les avoirs sur remises utilisables.

La notification de l'ensemble des sommes dues était effectuée en même temps d'une part par le CEPS, d'autre part par l'URSSAF territorialement compétente jusqu'à l'introduction d'un dispositif de paiement anticipé des remises conventionnelle en 2026, au titre de 2025 et 2026¹¹. Le CEPS adressait un courrier aux entreprises dans lequel il précisait notamment le montant de la contribution totale relative au « montant M » ainsi que le montant de l'assiette de calcul et de l'assiette de répartition en tant que de besoin et les voies et délais de recours. Il joignait à ce courrier un état détaillé, dans lequel figurait le montant des avoirs sur remises détenus par l'entreprise (nouveaux et reportés des exercices précédents), ceux venant en déduction du total des remises dues, ceux arrivés à expiration le cas échéant, ainsi que les avoirs sur remises reportables sur les exercices futurs, les montants totaux de remises brutes par catégories de remises et le montant net à payer. L'URSSAF fait également parvenir à l'entreprise un appel à contribution mentionnant le total net à payer et la date limite de paiement.

¹¹ Une exception à cette notification unique a été effectuée pour la régulation financière 2024, le retard de déclaration des entreprises ayant considérablement repoussé la facturation au risque d'entraîner d'importantes difficultés de trésorerie pour les caisses d'assurance maladie. Dans ce contexte, le CEPS et l'URSSAF se sont vus contraints de mettre en place une dissociation des facturations des contributions ou remises exonératoires de la clause de sauvegarde et des facturations des autres remises pour permettre qu'une partie de sommes dues puisse être versées avant début novembre 2025.

7. Les remises obligatoires d'accès dérogatoire pour les médicaments

L'article 78 de la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 a introduit deux nouveaux dispositifs d'accès dérogatoire qui se sont substitués aux dispositifs existants d'ATU, post-ATU, RTU (recommandations temporaires d'utilisation), ATU EIT (ATU en extension d'indication) et post ATU direct (prise en charge post-AMM sans avoir bénéficié d'une ATU au préalable).

Ces deux dispositifs, entrés en vigueur le 1^{er} juillet 2021, sont :

- l'« accès précoce » (article [L. 5121-12](#) du CSP) qui vise les médicaments répondant à un besoin thérapeutique non couvert, susceptibles d'être innovants et pour lesquels le laboratoire s'engage à déposer une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une demande de remboursement de droit commun. Il remplace les ATU de cohorte (ATUc), les post-ATU, les ATU en extension d'indication (ATU EIT) et les post ATU direct.

- l'« accès compassionnel » (article [L. 5121-12-1](#) du CSP) qui vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont initialement pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert. L'accès compassionnel comprend les autorisations d'accès compassionnel (AAC) ayant vocation à remplacer les ATU nominatives (ATUn) et le cadre de prescription compassionnel (CPC) ayant vocation à remplacer les RTU. Une dérogation à l'accès compassionnel a été prévue, de façon à permettre un accès nominatif à des médicaments en développement dans l'indication, sur demande d'un médecin prescripteur : il s'agit de l'accès compassionnel « pré-précoce » ou « très précoce ».

7.1. Les remises notifiées chaque année jusqu'à la fixation du prix net de référence par le CEPS pour des accès dérogatoires

7.1.1. Les remises annuelles dans le cadre des AAP (cf. II de l'article L. 162-16-5-1-1 du CSS)

L'article L. 162-16-5-1-1 du CSS prévoit que le laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce (AAP) soit soumis au versement de remises annuelles.

Les remises annuelles sont calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé, déterminé à partir du chiffre d'affaires déclaré au CEPS par l'intermédiaire du tiers de confiance GERS¹² et de la part d'utilisation de cette spécialité dans l'indication considérée sur cette période. Les taux de remises sont définis selon un barème progressif par tranche de chiffre d'affaires, fixé par arrêté¹³.

Ces remises annuelles AAP peuvent être assorties de majorations. Ce mécanisme de majoration des remises annuelles, peut être appliqué dans certains cas prévus par la loi [et précisés à l'article R. 163-33 du CSS](#). Notamment, peuvent être appliquées une majoration de 20 points en raison de l'absence d'amélioration du service médical rendu ou une majoration de 10 points en raison de l'inscription au remboursement d'une autre spécialité identifiée par la Haute Autorité de santé comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée. Celles-ci sont

¹² A noter : le GERS agissant en tant que tiers de confiance, l'adhésion au GERS n'est pas requise. De plus, le GERS n'a accès qu'au seul montant agrégé de l'ensemble de ces déclarations et non aux données individuelles des entreprises.

¹³ Arrêté du 1^{er} juillet 2021 pris pour l'application des articles L. 162-16-5-1-1 et R. 163-33 du CSS et relatif aux remises applicables à une spécialité pharmaceutique faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1.

appliquées au regard de l'avis de la Commission de transparence et des comparateurs cliniquement pertinents considérés comme spécialités remboursées répondant au besoin thérapeutique dans l'indication figurant dans cet avis¹⁴.

7.1.2. Les remises annuelles dans le cadre des AAC et CPC (cf. III de l'article L. 162-16-5-2 du CSS)

Pour chaque indication d'une spécialité faisant l'objet d'autorisations d'accès compassionnel (AAC), d'autorisations d'accès compassionnel délivrées à un stade très précoce ou d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC), un dispositif du même type que celui des AAP est mis en place avec un barème progressif définissant les taux de remises par tranche de chiffre d'affaires, également fixé par arrêté¹⁵.

7.2. Les remises notifiées à la fixation du prix de référence ou d'un prix net de référence par le CEPS pour les accès dérogatoires

7.2.1. La fixation du prix de référence ou d'un prix net de référence

Le CEPS fixe un prix net de référence pour chaque spécialité dont le prix est négocié par le CEPS et ayant bénéficié, pour l'une de ses indications, d'une ATU ou d'une ATU EIT, d'une prise en charge au titre du post-ATU ou du post-ATU direct ou au titre d'un accès précoce dans le cadre du régime applicable depuis juillet 2021. Ce prix net de référence est calculé sur la base des prévisions de ventes des présentations de la spécialité¹⁶ pour la première année de commercialisation de l'indication inscrite au remboursement¹⁷ en défalquant les remises produits (L. 162-18 du CSS) qui pourraient être dues au titre de la prochaine année du prix ou du tarif de remboursement.

Le CEPS peut également fixer un prix de référence pour des spécialités dont le prix ne sera pas négocié par le CEPS pour une indication particulière (cf. IV de l'article L. 162-16-5-1-1 du CSS). Il s'agit de spécialités pour lesquelles, dans une indication donnée :

- l'inscription est réalisée sur la seule liste « collectivités » sans qu'intervienne, dans les deux mois suivants une inscription sur une autre liste ouvrant droit à une prise en charge au titre de cette indication, le Comité peut alors retenir un prix de référence ;
- il est mis fin à la prise en charge au titre de l'autorisation d'accès précoce (ou d'un dispositif dérogatoire préexistant), sans que soit mis en place un remboursement au titre d'une AMM.

Dans ces cas, le CEPS fixe un prix de référence, ou fait évoluer le prix de référence précédemment retenu, en fonction des critères habituels de fixation et de modification des prix et tarifs prévus aux articles L. 162-16-4, L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du CSS. En application de l'article R. 163-33-1 du CSS, le laboratoire dispose de vingt jours pour présenter des observations écrites au CEPS et, le cas échéant, demander à être entendu par lui.

¹⁴ Article R. 163-21-1 du CSS.

¹⁵ [Arrêté du 1^{er} juillet 2021](#) pris pour l'application des articles L. 162-16-5-2 et R. 163-52 du CSS et relatif aux remises applicables à une spécialité pharmaceutique faisant l'objet dans une indication donnée d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-2.

¹⁶ Prévisions de l'ensemble des ventes de la spécialité dans ses différentes indications inscrites au remboursement dans le cas d'une extension d'indication.

¹⁷ Depuis mars 2019, le prix net de référence est calculé sur la base des remises qui seraient dues au titre de la première année de commercialisation dans l'inscription de l'inscription au remboursement. Entre 2016 et jusqu'à mars 2019, le prix net de référence correspondait au prix net résultant de l'application sur trois ans des conditions tarifaires signées selon les prévisions de vente.

7.2.2. Le prix de référence ou le prix net de référence dans le calcul de la remise de « débouclage » des accès précoces

Pour les spécialités pour lesquelles une indication a bénéficié d'un accès dérogatoire (ATU, ATU EIT, post-ATU, post-ATU direct ou AAP dans le nouveau système), le prix net ou prix de référence permet de calculer la remise de débouclage.

Ainsi, en application du A du III de l'article L. 162-16-5-1-1 du CSS, la remise de « débouclage » est calculée par différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé sur l'ensemble de la période de prise en charge dérogatoire, minoré le cas échéant des remises prévues au II de l'article de l'article L. 162-16-5-1-1 du CCS et des remises prévues au III de l'article L. 162-16-5-2 déjà versées au titre de cette prise en charge, et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix net ou prix de référence.

L'année d'imputation de cette remise correspond à l'année au cours de laquelle l'inscription au remboursement de l'indication considérée a eu lieu (cf. B du III de l'article L. 162-16-5-1-1 du CSS).

En application du B du III du L. 162-16-5-1 du CSS, avant le 1^{er} mai de l'année suivant l'inscription au remboursement, les entreprises peuvent être exonérées si elles signent avec le Comité une convention prévoyant le versement de nouvelles remises. Cette convention peut prévoir un versement étalé sur deux années ou un versement en une fois avec un abattement maximal de 3 % sur la remise de débouclage.

L'année d'imputation des remises dans le cadre d'un produit non inscrit au remboursement après une prise en charge dérogatoire correspond à l'année de fixation du prix de référence (cf. IV de l'article L. 162-16-5-1-1 du CSS).

8. Les remises obligatoires d'« AMM miroir » (article 59 de la LFSS pour 2022)

Ce dispositif de remises obligatoires vise à régulariser et réguler les prises en charge « hors référentiel » pour les produits inscrits sur la liste en sus et utilisés dans une autre indication que celles pour lesquelles ils ont obtenu une AMM et pour lesquelles ils ont été inscrits au remboursement.

Il concerne des médicaments utilisés en association pour le traitement d'une pathologie, alors que l'un d'eux n'est pas directement porteur de l'AMM ou du remboursement dans l'indication en question. L'objectif est d'inciter l'exploitant d'un médicament de ce type à déposer une demande d'AMM et à entrer dans le droit commun afin d'engager une négociation avec le CEPS.

Ce dispositif est similaire à celui qui a été mis en place par la LFSS pour 2021 pour l'accès compassionnel. Les remises qui devront être versées chaque année seront calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxe facturé aux établissements de santé au titre de l'indication d'« AMM miroir ». Le taux de remise sera défini selon un barème progressif par tranche de chiffre d'affaires, fixé par arrêté des ministres.

L'articulation entre ces remises obligatoires et les remises conventionnelles devra être précisée.

L'entrée en vigueur de l'article 59 était conditionnée à des mesures d'application¹⁸ Cette disposition a été appliquée pour la première fois en 2025 au titre des ventes réalisées en 2024.

8.1. Les remises annuelles des « accès directs »

Le dispositif expérimental d'accès direct mis en place par l'article 62 de la LFSS pour 2022¹⁹ a démarré le 9 juillet 2023 pour une durée de 2 ans. L'article 88 de la LFSS pour 2026 reconduit l'expérimentation pour une durée de deux ans, soit jusqu'au 31 décembre 2027.

Des remises annuelles et des remises de débouclage sont dues au titre de ce dispositif en 2025 selon les mêmes modalités qu'en 2024.

Un double mécanisme de remises légales est prévu dans le cadre de cette expérimentation.

Les spécialités en accès direct sont prises en charge à 100 % par les régimes obligatoires d'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation dès l'octroi de leurs autorisations. Elles sont fournies à l'établissement de santé par l'exploitant, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire (à l'exclusion du cas où le médicament bénéficie déjà d'un prix administré, c'est-à-dire d'un prix négocié ou fixé par le CEPS, ou d'un prix maximal intra-GHS, le cas échéant, ce prix s'applique). Le montant remboursé correspond au prix d'achat TTC indiqué par l'établissement.

En application du 3° du IV de l'article 62 de la LFSS pour 2022, l'entreprise exploitant la spécialité reverse chaque année à l'URSSAF compétente des remises calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxe (CAHT) facturé aux établissements de santé, au titre de l'indication

¹⁸ Elles ont été publiées en 2024 :

- Décret n° 2023-518 du 27 juin 2023 relatif aux modalités d'autorisation et de prise en charge des médicaments en association de traitement en application de l'article L. 162-18-1 du code de la sécurité sociale
- Arrêté du 3 juillet 2024 fixant le barème progressif selon lequel est défini le taux des remises dues au titre de l'article L. 162-18-1 du code de la sécurité sociale, publié au JORF n°0162 du 9 juillet 2024 ;
- Arrêté du 5 septembre 2024 fixant la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge au titre de l'article L. 162-18-1 du code de la sécurité sociale, publié au JORF n°0215 du 10 septembre 2024.

¹⁹ Article 62 - LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022

et de la période considérées. Les taux de ces remises sont définis selon un barème progressif par tranche de chiffre d'affaires fixé par un arrêté du 30 juin 2023²⁰ (cf. tableau ci-dessous).

Tableau 2 : Barème progressif par tranche de CA des remises « accès direct »

Pour la partie de CAHT comprise entre	Taux de remise applicable
0 € et 1 000 000,00 €	21%
1 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	36%
5 000 000,01 € et 20 000 000,00 €	46%
20 000 000,01 € et 50 000 000,00 €	61%
50 000 000,01 € et 100 000 000,00 €	71%
Au-delà de 100 000 000 €	81%

Le chiffre d'affaires facturé au titre de l'indication est obtenu en multipliant le chiffre d'affaires total facturé par l'entreprise pour cette spécialité par la part d'utilisation de la spécialité dans l'indication considérée.

Ces remises sont versées annuellement par l'entreprise exploitant la spécialité concernée, pour chaque indication considérée, au titre de la période d'accès direct de chaque année civile.

Après échange contradictoire avec l'entreprise redevable, le CEPS fixe le montant des remises dues et le notifie à l'entreprise et à l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale, en indiquant les motifs qui le justifient, le délai de règlement ainsi que les voies et délais de recours applicables.

Aucune majoration ni plafonnement ne sont prévus par les textes.

8.2. Les remises de débouclage des « accès directs »

Un **prix net de référence** pour les spécialités inscrite au remboursement, ou un **prix de référence** en l'absence d'inscription au remboursement ou d'inscription seulement sur la liste collectivité (liste prévue à l'article L. 5123-2 du CSP), est fixé par convention ou par décision.

La convention ou la décision fixe également le montant de la **restitution** ou de la **remise supplémentaire**.

La remise est due si la valorisation des unités vendues au titre de l'indication considérée au prix net de référence fixé par le CEPS est inférieure au CAHT facturé aux établissements de santé minoré des remises annuelles. Elle est égale à la différence entre ces deux montants.

Une restitution est due si la valorisation des unités vendues au titre de l'indication considérée au prix net de référence fixé par le CEPS est supérieure au CAHT facturé aux établissements de santé minoré des remises annuelles, dans la limite de la remise annuelle versée pour l'ensemble de la période de prise en charge.

Les remises sont versées soit sur deux années consécutives, soit en une seule fois, au titre de l'année au cours de laquelle l'inscription au remboursement de l'indication considérée a eu lieu.

²⁰ Arrêté du 30 juin 2023 fixant le barème progressif selon lequel est défini le taux des remises dues au titre du IV de l'article 62 de la loi n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 relatif à l'expérimentation du dispositif dit « d'accès direct » de certains médicaments à une prise en charge par l'assurance maladie - Légifrance ([legifrance.gouv.fr](https://www.legifrance.gouv.fr))

En application de l'article L. 138-11 du CSS, les remises versées au titre de ce dispositif sont déduites de l'assiette de la clause de sauvegarde.