

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le
Par Mme BOUKHENNANE Nagma

**Les médicaments de thérapie innovante : un nouvel arsenal
thérapeutique**

Réglementation ; accès au marché et limites du système français

Membres du jury :

Président : (Mme Anne-Catherine PERROY ; Professeur des Universités Faculté de Pharmacie Lille)

Directeur, conseiller de thèse : (Mme Anne-Catherine PERROY ; Professeur des Universités Faculté de Pharmacie Lille)

Assesseur(s) : (Mr Claude DEBEAUVOIS ; pharmacien responsable Carelide)
(Mme Anne -marie RASO ; pharmacien Carelide)



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale

M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN

Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie
-----	-----------	--------	-------------

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À Madame PERROY,

*Pour m'avoir encadrée durant ce projet
Votre aide a été très précieuse
Merci pour vos conseils et votre disponibilité*

À Claude et Anne Marie,

*Pour avoir accepté d'être dans mon jury de thèse
Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance*

À ma famille,

*Tout d'abord, à mon frère et meilleur ami. Merci de m'avoir fait autant rire durant toutes ces années.
À ma mère, merci pour ton amour et ton soutien sans faille.
À mes 2 sœurs, merci de m'avoir motivée et encouragée au quotidien (et de m'avoir parfois aidée pour mes fiches de révision !).*

À mes meilleures amies,

*Lamia et Kenza, merci d'avoir été là depuis le début (et j'espère encore pour longtemps).
Merci de m'avoir soutenue et conseillée durant toutes ces années.
Assia, merci pour ta détermination inébranlable que tu as toujours essayé de nous transmettre.*

À mes collègues de promo,

*Les sessions de révision me manquent déjà ... Quelle aventure !
Merci pour tout.*

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : *Autorisation de mise sur le marché*
ANSM : *Agence nationale de sécurité du médicament*
ASMR: *Amélioration du service médical rendu*
ATU : *Autorisation temporaire d'utilisation*
BPC : *Bonne(s) pratique(s) clinique(s)*
BPF : *Bonne(s) pratique(s) de fabrication*
CAT : *Comité des thérapies innovantes*
CEESP : *Commission d'évaluation économique et de santé publique*
CEPS : *Comité économique des produits de santé*
CHMP : *Comité des médicaments à usage humain*
CSP : *Code de santé publique*
CSS : *Code de Sécurité sociale*
DGS : *Direction générale de la santé*
DSS : *Direction de la sécurité sociale*
EMA : *Agence européenne du médicament*
EUnetHTA : *European Network for Health Technology Assessment*
GHS : *Groupe homogène de séjour*
HAS : *Haute autorité de santé*
ITF: *Innovation task force*
MTI : *Médicament(s) de thérapie innovante*
MTI-PP : *Médicament(s) de thérapie innovante préparé(s) ponctuellement*
OGM : *Organisme génétiquement modifié*
PIP : *Plan d'investigation pédiatrique*
PME : *Petite et moyenne entreprise*
SAWP : *Groupe de travail des avis scientifiques*
SMR : *Service médical rendu*
T2A : *Tarifification à l'activité*
UE : *Union Européenne*
UNCAM : *Union nationale des caisses d'assurance maladie*
VHP : *Voluntary Harmonisation Procedure*

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : La thérapie cellulaire : exemple des greffes autologues de cellules dérivées d'IPS</i>	<i>Figure 18 : Différences entre l'AMM conditionnelle et l'AMM sous circonstance exceptionnelle</i>
<i>Figure 2 : Les deux voies de la thérapie génique</i>	<i>Figure 19 : Bilan des demandes d'adaptive pathway de 2014 à 2016</i>
<i>Figure 3 : Exemple médicaments combinés de thérapie innovante</i>	<i>Figure 20 : Aires thérapeutiques des produits dont une demande de programme PRIME a été faite au 23 juillet 2020</i>
<i>Figure 4 : Procédure de demande d'autorisation d'un essai clinique</i>	<i>Figure 21 : Résumés des réductions applicables aux PME's dans le cadre du développement des MTI (traduis du site de l'EMA)</i>
<i>Figure 5: Tableau récapitulatif de la procédure de fast track 1 et fast track 2</i>	<i>Figure 22 : Bilan des ATU nominatives de 2014 à 2018</i>
<i>Figure 6 : Calendrier de la procédure de fast track</i>	<i>Figure 23 : Bilan des ATU de cohorte de 2014 à 2018</i>
<i>Figure 7 : Calendrier de la procédure de fast track 2</i>	<i>Figure 24 : Circuit d'un produit bénéficiant d'une ATU</i>
<i>Figure 8 : Les différentes procédures de gestion pour les essais cliniques de MTI</i>	<i>Figure 25 : Modalités de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments en ATU et en post-ATU</i>
<i>Figure 9 : La place de la France dans l'environnement européen</i>	<i>Figure 26 : SMR et taux de remboursement</i>
<i>Figure 10 : Essais cliniques en cours dont le sponsor est une société française</i>	<i>Figure 27 : Le parcours d'accès au marché d'un médicament en France</i>
<i>Figure 11 : Type de société impliqué dans le développement des MTI</i>	<i>Figure 28 : Délai moyen d'accès au marché en Europe</i>
<i>Figure 12 : Domaine d'expertise des acteurs de la filière de MTI en France</i>	<i>Figure 29 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU</i>
<i>Figure 13 : Catégories des MTI préparés en 2019 par les établissements publics et phase de développement des MTI</i>	<i>Figure 30 : Nombre de dossiers déposés par les industriels à l'HAS</i>
<i>Figure 14 : Indication des essais cliniques actuellement en réalisation en France</i>	<i>Figure 31 : Délai moyen en jour de l'instruction d'un dossier par la HAS et le CEPS</i>
<i>Figure 15 : Calendrier de dépôt d'une demande d'AMM centralisée</i>	<i>Figure 32 : Activités et délai de traitement des dossiers d'accès au remboursement</i>
<i>Figure 16 : Profil des sociétés ayant sollicité un ITF en 2018</i>	<i>Figure 33 : Evaluation des dépenses pour la liste en sus</i>
<i>Figure 17 : Nombre d'AMMs conditionnelles de 2006 à 2016.</i>	<i>Figure 34 : Top 5 des dépenses des médicaments sous ATU en 2016</i>
	<i>Figure 35 : Reversement de remises produits et ATU</i>

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	15
LISTE DES FIGURES.....	17
I. Introduction.....	23
II. Le cadre réglementaire	25
A. Le cadre réglementaire européen.....	25
1. La directive 2001/83/CE	25
2. Le règlement européen CE n°1394/2007	26
B. Classification des MTI.....	27
1. Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE)	27
2. Les médicaments de thérapie génique (l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE)..	29
3. Les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire	30
4. Les médicaments combinés de thérapie innovante.....	31
5. Les MTI-PP (médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement)	32
6. Le médicament expérimental de thérapie innovante.....	32
C. Etablissements autorisés à exercer une activité sur les MTI.....	33
1. Cas général	33
2. Cas des établissements exerçant une activité sur les MTI-PP.....	34
3. Cas des établissements exerçant une activité sur le médicament expérimental de thérapie innovant.....	35
D. Les essais cliniques pour les MTI.....	35
1. La procédure classique	35
2. La Voluntary Harmonisation Procedure (VHP).....	36
3. La procédure de fast track.....	37
E. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments de thérapie innovante.....	41
F. Dispositions spécifiques	42
1. Dispositions applicables à la manipulation des tissus et cellules d'origine humaine du don à la distribution : Directive 2004/23/CE	42
2. Organismes génétiquement modifiés : la directive 2009/41/CE et 2001/18/CE.....	42

3.	Loi de bioéthique.....	43
III.	Les MTI en France.....	45
A.	Vue d'ensemble sur le marché français	45
B.	Les MTI bénéficiant d'une AMM en Europe.....	48
C.	Aires thérapeutiques cibles.....	50
IV.	La procédure d'enregistrement (règlement européen n°726/2004).....	51
A.	La procédure centralisée.....	51
1.	Le comité des thérapies innovantes (CAT).....	51
2.	La procédure de demande d'AMM	52
3.	Le statut de médicament orphelin	55
4.	Le plan d'investigation pédiatrique.....	56
B.	Aides lors la procédure d'enregistrement.....	57
1.	Recommandation scientifique concernant la classification en tant que MTI.....	57
2.	Innovation Task Force	57
3.	Avis scientifique.....	59
4.	Certification de la qualité et des données non cliniques	61
V.	Mesures incitatives et dispositions dérogatoires.....	63
A.	Evaluation accélérée	63
B.	AMM conditionnelle.....	64
C.	AMM sous circonstance exceptionnelle	65
D.	Adaptative pathways	66
E.	PRIME	67
F.	Aides aux petites et moyennes entreprises	68
1.	Assistance administrative et réglementaire.....	69
2.	Réductions financières	69
G.	Usage compassionnel.....	70
1.	L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)	71
2.	Le post-ATU	73
VI.	L'accès au marché en France.....	77

A.	Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR).....	78
B.	Le remboursement.....	78
1.	La liste des médicaments agréés aux collectivités.....	79
2.	Liste en sus.....	80
3.	Liste de rétrocession.....	80
C.	Le prix.....	81
1.	En France.....	81
2.	Prix européen.....	82
D.	Procédures d'évaluation anticipée « fast-tracking ».....	82
E.	Prise en charge conditionnel.....	83
F.	Le projet EUnetHTA.....	83
G.	Spécialités remboursées en France.....	84
VII.	Les limites du système français.....	89
A.	Les limites du système de prise en charge.....	89
1.	Délais administratifs importants.....	89
2.	Pertinence de l'évaluation du SMR et de l'ASMR.....	92
3.	Critères d'inscription à la liste en sus trop limitant.....	94
4.	Plan d'action pour les médicaments innovants de l'HAS.....	95
B.	Le prix des MTI.....	98
C.	Les faiblesses du système de l'usage compassionnel.....	99
1.	Le suivi des patients.....	99
2.	Le coût du dispositif.....	100
3.	Le remboursement rétroactif.....	101
4.	L'accès au traitement sous ATU.....	102
	Conclusion.....	103
	Bibliographie.....	105

I. Introduction

Le développement du secteur des thérapies innovantes provient grandement d'importantes découvertes scientifiques qui ont eu lieu sur ces vingt dernières années. On citera principalement les avancées dans le domaine de la thérapie génique, l'avènement de l'immunothérapie ou encore la reprogrammation cellulaire.

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont des médicaments à usage humain qui sont établis à partir des gènes, des tissus ou des cellules.

La directive 2001/83/CE instaure pour la première fois un cadre pour les produits destinés aux thérapies géniques et cellulaires somatiques au niveau européen. Le règlement des médicaments de thérapie innovante (CE) n° 1394/2007 arrive en 2007 et introduit également deux nouvelles classes de médicaments de thérapie innovante : les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante.

Cette nouvelle réglementation exige de modifier le cadre national français. En effet, certains produits classés dans le cadre légal français comme des préparations de thérapie cellulaire changent de statut et sont dorénavant considérés comme des médicaments de thérapie innovante.

Ces changements impactent de manière significative le développement de ces produits particuliers, aussi bien au niveau de la fabrication, des essais cliniques, qu'au niveau de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ces nouveaux médicaments concrétisent des espérances importantes dans des aires thérapeutiques comme la cancérologie, l'immunologie ou à plus long terme la médecine régénérative. Certains traitements permettent de prolonger ou d'améliorer la qualité de vie des patients dont le pronostic vital était engagé, d'autres visent même la guérison de maladies graves.

Du fait de leur complexité et de leur nouveauté, ces médicaments nécessitent la mise en place d'une réglementation particulière aussi bien pour les produits que pour les établissements qui fabriquent ces médicaments, afin de garantir leur qualité, leur efficacité et leur sécurité tout en continuant de favoriser leur développement.

Dans un premier temps, nous examinerons le cadre réglementaire des MTI, puis nous analyserons le marché des MTI. Nous poursuivrons en détaillant la procédure

de demande d'autorisation de mise sur le marché et les modalités d'accès au marché. Ce travail se conclura par une analyse des limites de notre système.

II. Le cadre réglementaire

Dans cette première partie, nous détaillerons le cadre réglementaire régissant les MTI. Puis nous aborderons les modalités de classification des MTI, avant d'analyser les établissements autorisés à avoir une activité sur les MTI et les dispositions en matière d'essais cliniques. Nous terminerons en abordant les bonnes pratiques de fabrication pour les MTI et les dispositions particulières qui peuvent s'appliquer.

A. Le cadre réglementaire européen

Le médicament de thérapie innovante jouit d'une réglementation complexe. Il est encadré par plusieurs textes européens. On citera la directive 2001/83/CE ; le règlement CE n°1394/2007 ou encore la directive 2004/23/CE pour tout ce qui concerne le don, l'obtention et le contrôle des cellules ou des tissus humains.

Nous détaillons ci-dessous les textes régissant la réglementation de ces produits.

1. La directive 2001/83/CE

La directive 2001/83/CE définit le médicament comme étant :

- *« Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ;*
ou
- *Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical »¹*

Selon l'annexe I de cette même directive, les médicaments de thérapie innovante appartiennent à la famille des médicaments biologiques. En effet, on définit le médicament biologique comme :

- *« Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison*

¹ « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Sont considérés comme médicaments biologiques : les médicaments immunologiques et les médicaments dérivés du sang et du plasma humains définis respectivement à l'article 1er, paragraphes 4 et 10 ; les médicaments entrant dans le champ d'application de la partie A de l'annexe du règlement (CEE) no 2309/93 ; les médicaments de thérapie innovante définis dans la partie IV de la présente annexe. »²

Dans la partie IV de l'annexe, pour la définition du médicament de thérapie innovante, la directive renvoie directement vers le règlement CE n°1394/2007.

Cette directive nous donne tout de même la définition du médicament de thérapie génique et la définition du médicament de thérapie cellulaire somatique (2 catégories de MTI).

2. Le règlement européen CE n°1394/2007

La notion de médicament de thérapie innovante a été introduite pour la première fois par le règlement européen CE n°1394/2007 afin de regrouper, sous une réglementation commune, les produits résultant de modifications génétiques et les produits issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire. Il parachève les dispositions déjà présentes dans la directive 2001/83/CE, en actualisant les définitions des médicaments de thérapie génique et des médicaments de thérapie cellulaire.

Ce règlement exprime pour la première fois les notions de médicament issu de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire, de médicament combiné de thérapie innovante, ou encore de médicament de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP).

Le médicament de thérapie innovant est présenté de la manière suivante :

« *L'un des médicaments à usage humain suivants :*

- *Un médicament de thérapie génique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,*
- *Un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,*

² « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

- *Un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini au point b); »³*

Ce règlement donne un cadre réglementaire commun et harmonisé à l'ensemble de ces produits. Il a pour but de faciliter et d'encourager la recherche et le développement des MTI.

Il fixe également les dispositions de la demande de mise sur le marché.

Au regard de la spécificité des produits, il adapte en conséquence les exigences en matière de fabrication et de pharmacovigilance afin de garantir la qualité, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments.

B. Classification des MTI

Les MTI sont classés en 4 catégories principales, avec des dispositions particulières pour les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement (MTI-PP) et le médicament expérimental. Les définitions de chaque type de produit ainsi que leurs spécificités sont énumérées ci-dessous.

1. Les médicaments de thérapie cellulaire somatique (annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE)

La définition du médicament de thérapie cellulaire somatique est donnée à l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE).

Par médicament de thérapie cellulaire somatique, on entend un médicament biologique qui présente les caractéristiques suivantes :

- contient ou consiste en des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurales par rapport à l'usage clinique prévu, ou des cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur;
- est présenté comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ses cellules ou tissus, ou est utilisé chez une personne ou administré à une personne dans une telle perspective.⁴

3 « RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 ».

4 « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

Une modification substantielle est par définition une manipulation qui entraîne une modification des propriétés biologiques ou de la fonction initiale.

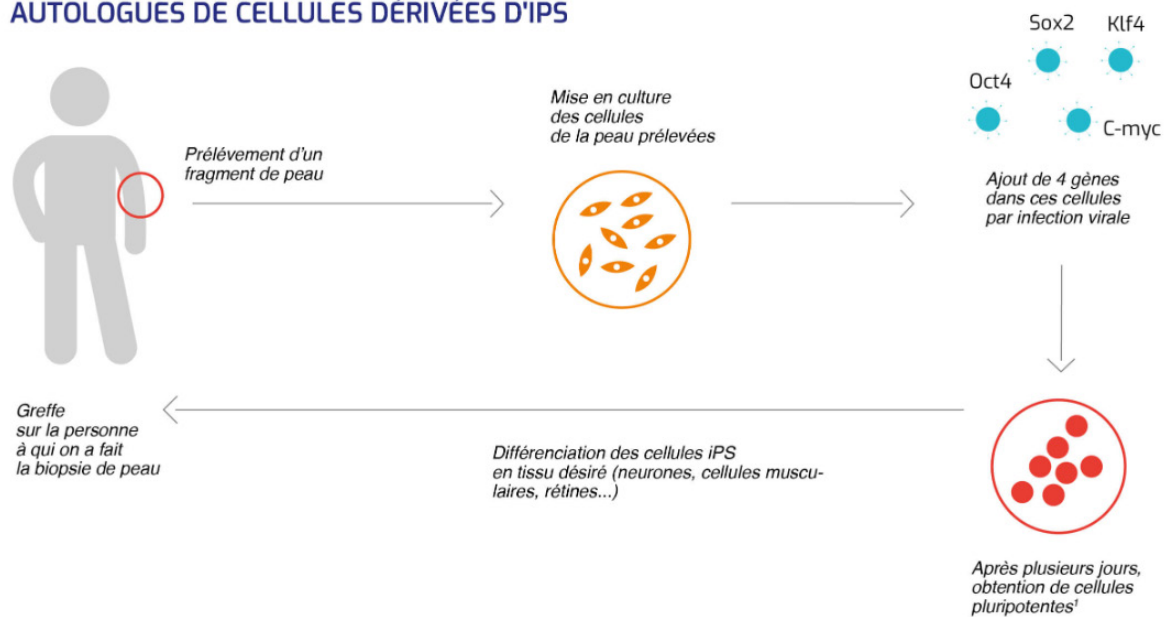
L'annexe I du règlement 1394/2007 précise les manipulations qui ne sont pas considérées comme des manipulations substantielles :

- découpage,
- broyage,
- façonnage,
- centrifugation,
- trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes,
- stérilisation,
- irradiation,
- séparation, concentration ou purification de cellules,
- filtration,
- lyophilisation,
- congélation,
- cryoconservation,
- vitrification

Toute autre manipulation est considérée comme substantielle, faisant entrer le produit dans le champ de MTI.

Il faut savoir qu'un enchaînement de manipulations non-substantielles peut aboutir à la modification des propriétés des cellules ou des tissus, et donc engendrer une modification substantielle, faisant entrer également le produit dans la catégorie des MTI.

LE PRINCIPE DE LA THÉRAPIE CELLULAIRE : L'EXEMPLE DES GREFFES AUTOLOGUES DE CELLULES DÉRIVÉES D'IPS



¹ Pluripotence : capacité des cellules à pouvoir donner tous les tissus d'un organisme adulte.

Figure 1 : La thérapie cellulaire : exemple des greffes autologues de cellules dérivées d'IPS ⁵

2. Les médicaments de thérapie génique (l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE)

La définition du médicament de thérapie génique est également donnée à l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE).

Un médicament de thérapie génique est un médicament biologique qui a les caractéristiques suivantes :

- il contient une substance active qui contient ou constitue un acide nucléique recombinant et est administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique ;
- son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou au produit de l'expression génétique de cette séquence.

Les vaccins contre les maladies infectieuses ne sont pas compris dans les médicaments de thérapie génique ⁶.

Les 2 conditions sont cumulatives, elles doivent donc être réunies pour que le produit soit considéré comme un médicament de thérapie génique.

⁵ « La médecine régénérative ».

⁶ « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ».

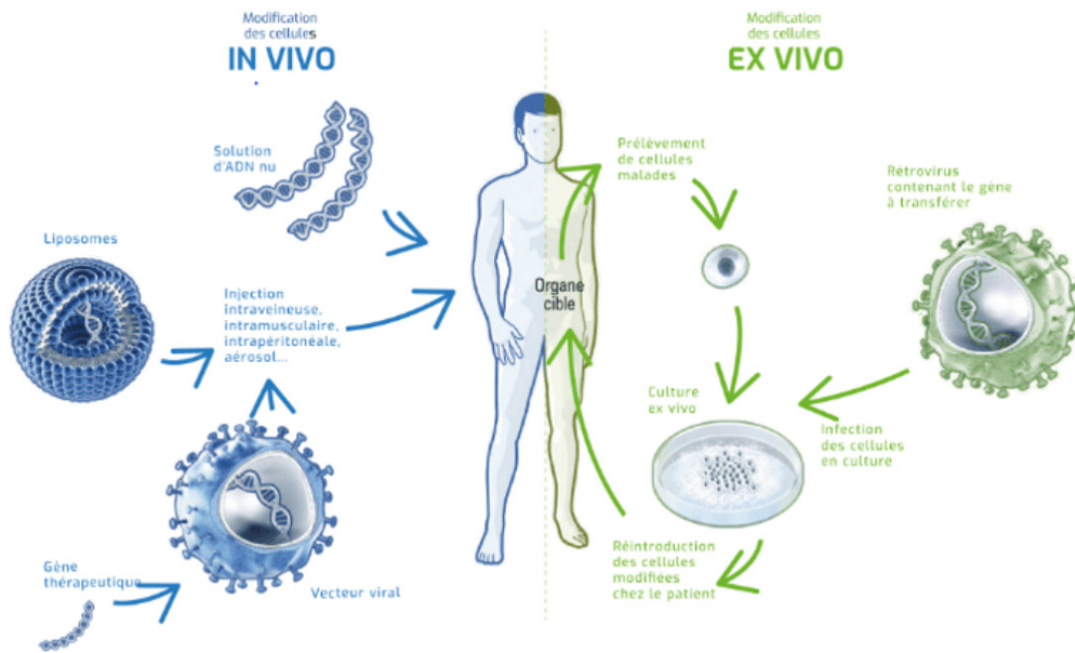


Figure 2 : Les deux voies de la thérapie génique ⁷

3. Les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire

Les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire ou cellulaire, les médicaments combinés de thérapie innovante et les MTI-PP sont définis dans le règlement 1394/2007.

Sont considérés comme "*tissus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire*" les cellules ou tissus qui répondent à au moins l'une des conditions suivantes :

- a) les cellules ou tissus ont été soumis à une manipulation substantielle, de façon à obtenir des caractéristiques biologiques, des fonctions physiologiques ou des propriétés structurelles utiles à la régénération, à la réparation ou au remplacement recherchés
- b) les cellules ou les tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la (les) même(s) fonction(s) essentielle(s) chez le receveur et chez le donneur ⁸.

Concernant les manipulations substantielles, les dispositions sont les mêmes que pour les médicaments de thérapie cellulaire somatique.

⁷ « La thérapie génique ».

⁸ « RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 ».

4. Les médicaments combinés de thérapie innovante

Ces médicaments de thérapie innovante (médicaments de thérapie cellulaire, thérapie génique ou d'ingénierie tissulaire) intègrent dans leur composition :

- un ou plusieurs dispositifs médicaux au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point a), de la directive 93/42/CEE, ou bien un ou plusieurs dispositifs médicaux implantables actifs au sens de l'article 1er, paragraphe 2, point c), de la directive 90/385/CEE,

Et

- leur partie cellulaire ou tissulaire doit contenir des cellules ou des tissus viables,

Ou

- leur partie cellulaire ou tissulaire contenant des cellules ou des tissus non viables doit être susceptible d'avoir, sur le corps humain, une action considérée comme essentielle par rapport à celle des dispositifs précités.⁹

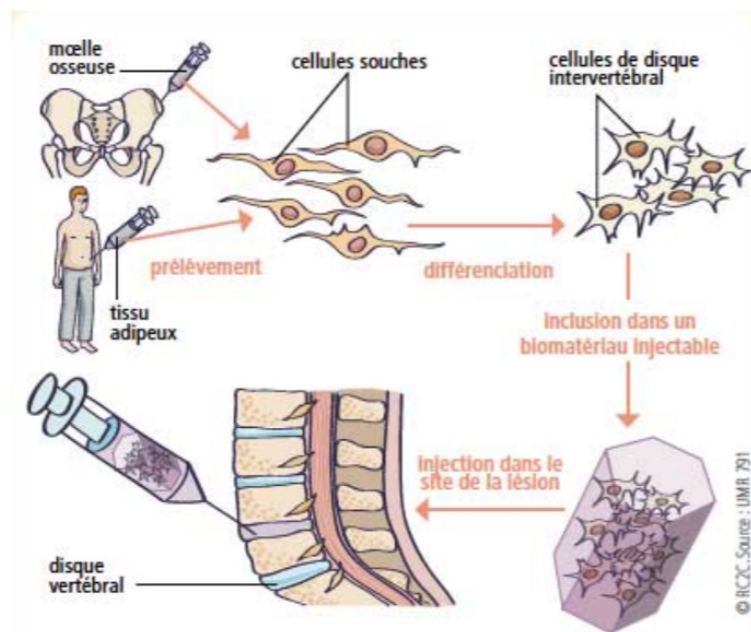


Figure 3 : Exemple médicaments combinés de thérapie innovante ¹⁰

⁹ « RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 ».

¹⁰ Fialaire-Legendre, « MTI, MTI-PP, Tissus-Cellules ».

5. Les MTI-PP (médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement)

Un statut particulier vient compléter la réglementation des MTI depuis la loi n°2011-302 du 22 mars 2012. Ce sont les médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement.

Ce règlement introduit la notion d'exemption hospitalière (article 28 du règlement 1394/2007/CE), c'est-à-dire qu'il va permettre aux établissements publics de santé de pouvoir fabriquer ces MTI-PP sans être un établissement pharmaceutique.

Ce statut est applicable aux 4 classes de MTI précédemment citées et permet l'utilisation de MTI sans AMM si les conditions suivantes sont respectées :

- être préparés de façon ponctuelle
- selon des normes de qualité spécifiques
- et utilisés au sein du même État membre, dans un hôpital, sous la responsabilité professionnelle exclusive d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé.¹¹

Ils sont régulés au niveau national. Cependant, l'état membre doit s'assurer que les exigences en matière de qualité, de traçabilité et de pharmacovigilance sont semblables à celles énoncées au niveau européen.

6. Le médicament expérimental de thérapie innovante

Le règlement (UE) 536/2014 fixe le cadre pour les essais cliniques de médicaments à usage humain en Europe. Il introduit la notion de médicament expérimental de thérapie innovante ainsi défini :

« médicament expérimental de thérapie innovante », un médicament expérimental correspondant à un médicament de thérapie innovante tel qu'il est défini à l'article 2, paragraphe 1, point a), du règlement (CE) no 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil (1) »¹²

¹¹ « Les médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

¹² « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ».

C. Etablissements autorisés à exercer une activité sur les MTI

Dans la partie suivante, nous développerons le cadre réglementaire spécifique s'appliquant aux établissements exerçant une activité sur MTI.

1. Cas général

En France, selon l'article L. 5124-1 du Code de la santé publique (ci-après « CSP »)¹³, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution et l'exploitation des MTI sont réservées aux établissements pharmaceutiques.

Cependant, la loi du n° 2011-302 du 22 mars 2011 (article L. 5124-9-1 du CSP¹⁴), autorise les établissements pharmaceutiques créés au sein d'organismes à but non lucratif ou d'établissements publics autres que les établissements de santé à exercer ce type d'activités.

La fabrication des MTI, comme pour tout autre médicament, est soumise à une autorisation d'ouverture délivrée par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

Pour les MTI, l'établissement devra en plus des éléments de base demandés à tout établissement pharmaceutique, préciser¹⁵:

- la nature des cellules ou des produits de thérapies génique et cellulaire et leur mode de conditionnement,
- la liste des procédures liées à l'activité concernée,
- la liste des établissements fournisseurs, lorsque le prélèvement est réalisé en France,
- le cas échéant, les dispositions prises en matière de confinement.

Depuis octobre 2019, l'ANSM a mis en place une procédure de « fast-track » afin d'accélérer et de simplifier les formalités de demande d'autorisation pour les établissements pharmaceutiques fabricant de médicaments nouveaux ou innovants.

L'établissement devra présenter son projet à l'ANSM 3 mois avant le dépôt de la demande, il pourra alors disposer d'une réduction du délai d'instruction de 90 jours à 60 jours.

¹³ Code de la santé publique - Article L5124-1.

¹⁴ Code de la santé publique - Article L5124-9-1.

¹⁵ « Décision du 1 OCT, 2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées ».

2. Cas des établissements exerçant une activité sur les MTI-PP

La préparation, la conservation, la distribution ou la cession de MTI-PP nécessite une autorisation de l'ANSM délivrée par son directeur général. Contrairement aux MTI dont la fabrication ne peut avoir lieu que dans les établissements pharmaceutiques (privés, publics ou au sein d'organismes à but non lucratif), les MTI-PP peuvent également être fabriqués dans des établissements non pharmaceutiques autorisés par l'ANSM.

L'évaluation de la demande d'autorisation nécessite d'abord une instruction technique du dossier avec, dans la plupart des cas, une inspection de l'établissement faisant la demande. Par la suite, l'ANSM transmet un dossier à l'agence de biomédecine pour avis.

Une décision est alors prise concernant cette demande sur la base du dossier technique et de l'avis de l'agence de biomédecine. Si l'avis est favorable, alors l'autorisation est donnée pour une durée de 5 ans renouvelable.

Chaque établissement autorisé doit transmettre annuellement un rapport d'activité à l'ANSM qui prend la forme d'un questionnaire à remplir en ligne. Ce rapport se divise en 2 parties ¹⁶ :

- Une partie concernant l'établissement :
 - Renseignement administratif : adresse, nom des personnes responsables
 - Activité réalisée dans de l'établissement : types d'activités, nombre de postes, organigramme
- Une partie concernant les produits :
 - Le produit :
 - Numéro autorisation du médicament / dossier de médicament expérimental
 - Catégorie de MTI
 - Nom de la substance active
 - Phase du développement (phase I, II ou I /II, phase III) ou produit commercialisé
 - Mode d'action
 - Conditions de conservation du produit

¹⁶ « Guide d'aide à la saisie des données Rapport d'activités MTI-pp, MTI expérimentaux ».

- Informations relatives au procédé de fabrication :
 - Origine matière(s) de départ pour la fabrication d'un MTI ou d'un MTI-pp
 - Utilisation de matière(s) première(s) d'origine animale
 - Nombre de manipulation(s) substantielle(s) dans le procédé de fabrication
 - Etapes de congélation/décongélation.

En France en 2020, 10 établissements sont autorisés à exercer cette activité.¹⁷

3. Cas des établissements exerçant une activité sur le médicament expérimental de thérapie innovant

Selon l'article L4211-9-1 du CSP ¹⁸, la préparation, la conservation, la distribution, la cession, l'importation et l'exportation de MTI expérimentaux ne sont pas réservées aux établissements pharmaceutiques, mais à tout établissement ou organisme ayant obtenu au préalable une autorisation par l'ANSM après avis de l'agence de biomédecine.

L'article L4211-9-2 du CSP ¹⁹ précise également que ces activités peuvent être réalisées par des établissements de santé ayant déjà une autorisation pour la préparation, la conservation, la distribution et la cession, à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques, des tissus et de leurs dérivés et des préparations de thérapie cellulaire.

L'autorisation est délivrée pour une durée de 5 ans renouvelable, et comme dans le cas des MTI-PP, un rapport d'activité doit être transmis annuellement à l'ANSM.

D. Les essais cliniques pour les MTI

Les essais cliniques sont une étape importante dans le développement des MTI ; 3 procédures différentes (détaillées ci-après) sont possibles pour les MTI.

1. La procédure classique

Les MTI étant des médicaments, avant d'être mis sur le marché, des essais cliniques doivent être conduits conformément aux référentiels en vigueur.

¹⁷ « Liste des Etablissements ou Organismes exerçant des activités portant sur « Les Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement » autorisés par l'ANSM Article L.4211-9-1 du code de la santé publique ».

¹⁸ Code de la santé publique - Article L4211-9-1.

¹⁹ Code de la santé publique - Article L4211-9-2.

Le respect des bonnes pratiques cliniques ("BPC") est obligatoire pour les essais cliniques qui sont conduits dans l'Union européenne (UE).

Du fait de leurs particularités, la conception et la conduite d'un essai clinique pour les MTI peuvent être très compliquées (effet à long terme du produit, mode administration particulier qui rend difficile l'utilisation d'un placebo).

Pour faciliter cette démarche, la Commission européenne a publié en octobre 2019 un guideline des BPC spécifiques au MTI ²⁰. Il reprend de manière générale les exigences des BCP en ajoutant des dispositions complémentaires qui prennent en compte la spécificité de ces produits.

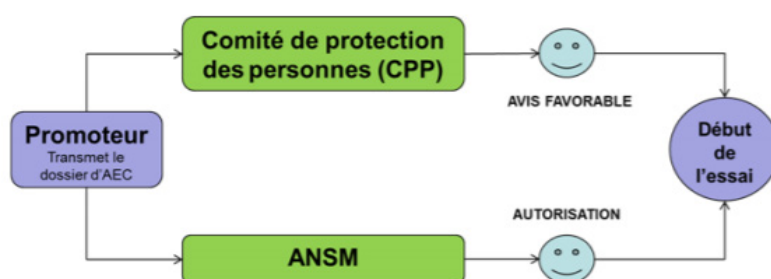


Figure 4 : Procédure de demande d'autorisation d'un essai clinique ²¹

Pour les MTI, le promoteur soumet sa demande d'essai clinique à l'ANSM et une demande d'avis au comité de protection des personnes. Il a besoin de l'avis favorable de ces deux entités pour lancer son essai clinique.

L'ANSM a un délai de 90 jours pour se prononcer sur la demande après réception d'un dossier complet. L'ANSM peut estimer qu'elle a besoin d'informations et de documents supplémentaires pour rendre sa décision, le délai est alors allongé de 90 jours supplémentaires, ce qui porte l'étude de la demande à 180 jours.

2. La Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)

En 2004, l'Union européenne décide de mettre en place un groupe (Clinical Trials Facilitation Group) afin de coordonner et de favoriser la mise en œuvre d'essais cliniques multinationaux dans l'UE.

C'est une procédure d'évaluation scientifique coordonnée des demandes d'essais cliniques.

²⁰ « Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ».

²¹ « LEEM: les essais cliniques en 12 questions ».

Le processus se divise en 3 étapes :

- La phase de recevabilité :
 - Le promoteur soumet son dossier en indiquant les états membres qu'ils souhaitent inclure dans l'étude ainsi que le pays de référence souhaité.
Les états membres décident s'ils souhaitent ou non participer à cette procédure (durée maximum de 5 jours).
- La phase d'évaluation coordonnée :
 - L'étude est évaluée par l'ensemble des pays participants (durée maximum de 90 jours).
À la fin de cette étape, le promoteur resoumet les documents de l'étude avec les corrections demandées, il reçoit par la suite un courrier qui lui notifie que l'étude est acceptable (durée max de 18 jours). Cela ne signifie pas que l'étude est autorisée, pour cela le promoteur devra soumettre dans les 20 jours son étude dans chaque pays.
- La phase nationale :
 - Soumission de l'étude comme convenu lors de la VHP (avec les changements demandés) à chaque état membre. L'étude est revue selon la procédure nationale. Cependant, aucune discussion scientifique ne peut avoir lieu sur les documents déjà approuvés lors de la VHP.
Une décision est rendue dans les 10 jours maximum.

Ce type de procédure peut être adapté pour les essais cliniques concernant les MTI. En effet, la plupart du temps, les MTI ont des indications dans des pathologies spécifiques et rares, le nombre de patients atteints peut être faible dans un seul pays. Le promoteur opte donc pour un essai multicentrique dans plusieurs états membres afin d'augmenter le nombre de patients dans l'étude.

3. La procédure de fast track

Depuis le 18 février 2019, l'ANSM a étendu son dispositif de fast track pour les MTI afin de réduire les délais d'instruction des demandes d'essais et de faciliter l'accès à l'innovation aux patients.

En fonction de la molécule, le délai d'évaluation de la demande sera de 60 jours à max 110 jours, contre 180 jours pour la procédure classique.

Il y a 2 types de procédure :

- Fast track 1 : molécules non connues par l'ANSM. Le délai d'instruction est de 110 jours
- Fast track 2 : molécules déjà connues par l'ANSM. Le délai d'instruction est de 60 jours.

Dispositif	FT1 FT1R sans document additionnel cf § IV	FT2 FT2R sans document additionnel cf § IV
Objectifs	Accès à l'innovation : Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	Soutien au développement : Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	- Essais précoces ^[4] - Pédiatrie - Maladies rares	Médicament de thérapie innovante déjà évalué en France <u>Et</u> dans la même indication ^[5] que l'essai concerné
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain Essai de design complexe ^[6]	1 ^{er} essai France Essai de design complexe ^[6]

Figure 5 : Tableau récapitulatif de la procédure de fast track 1 et fast track 2 ²²

Étape	Délais de traitement (en jours calendaires)	Echéances cibles FT1R (par rapport à la date de dépôt)	Livrables
Recevabilité	5 jours	J5	Envoi d'un courrier d'accusé de réception d'un dossier conforme par l'ANSM
Evaluation initiale	78 jours	J83	Envoi de questions motivées par l'ANSM (en cas d'objections)
Réponse promoteur	12 jours maximum	J95	Envoi d'un dossier de réponse par le promoteur
Evaluation finale	15 jours	J110	Notification de la Décision finale par l'ANSM

Figure 6 : Calendrier de la procédure de fast track 1 ²³

²² « Essais cliniques de médicaments (dont les médicaments de thérapie innovante) déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM ».

²³ « Essais cliniques de médicaments (dont les médicaments de thérapie innovante) déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM ».

Étape	Délais de traitement (en jours calendaires)	Echéances cibles FT2R (par rapport à la date de dépôt)	Livrables
Recevabilité	5 jours	J5	Envoi d'un courrier d'accusé de réception d'un dossier conforme par l'ANSM
Evaluation initiale	28 jours	J33	Envoi de questions motivées par l'ANSM (en cas d'objections)
Réponse promoteur	12 jours maximum	J45	Envoi d'un dossier de réponse par le promoteur
Evaluation finale	15 jours	J60	Notification de la Décision finale par l'ANSM

Figure 7 : Calendrier de la procédure de fast track 2 ²⁴

A ce dispositif s'ajoute une procédure de pré-dépôt. En effet, le promoteur peut s'il le souhaite, demander une réunion avec l'ANSM durant laquelle il présentera son projet d'étude. Lors de cette réunion, l'ANSM pourra aiguiller le promoteur sur l'éligibilité de sa demande à la procédure de fast track ou sur les méthodes organisationnelles de l'étude. Durant cette procédure de pré-dépôt, l'ANSM ne se positionnera en revanche pas sur l'évaluation future de l'essai.

²⁴ « Essais cliniques de médicaments (dont les médicaments de thérapie innovante) déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM ».

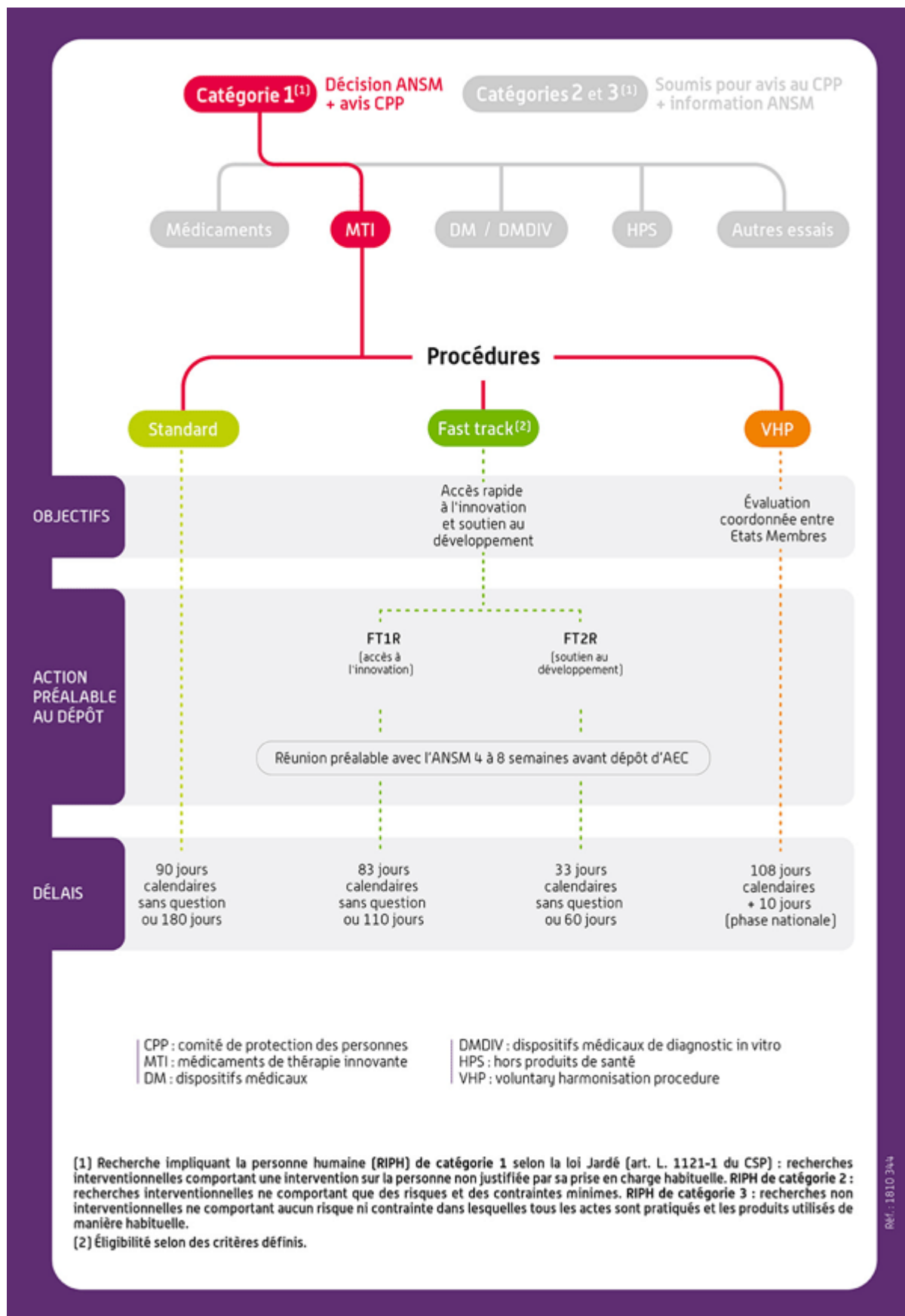


Figure 8 : Les différentes procédures de gestion pour les essais cliniques de MTI ²⁵

²⁵ « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

E. Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments de thérapie innovante

Les MTI ayant le statut de médicament, ils doivent respecter les bonnes pratiques de fabrications (BPF). La Commission européenne a publié un guide de bonnes pratiques de fabrication spécifiquement destiné au MTI conformément à l'article 5 du règlement (CE) n° 1394/2007.²⁶ Ce guide est entré en application le 22 mai 2018.

Il a été transposé en droit français via par une décision du Directeur général de l'ANSM en 2019 (partie IV du guide des BPF²⁷). Ce guide énonce les exigences des BPF qui encadrent la fabrication des MTI ayant obtenu une AMM, des MTI utilisés dans un essai clinique et des MTI-PP. Il se divise en 17 chapitres :

1. Introduction
2. Approche fondée sur le risque
3. Personnel
4. Locaux
5. Équipements
6. Documentation
7. Matières premières de départ et matières premières
8. Lots de semences et système de banque de cellules
9. Production
10. Qualification et validation
11. Personne qualifiée et libération des lots
12. Contrôle de la qualité
13. Activités externalisées
14. Défauts qualité et rappels de produits
15. Mesures de contrôle de l'environnement pour les MTI composés en tout ou partie d'OGM
16. Reconstitution du produit après libération des lots
17. Production automatisée des MTI

Ces dispositions reprennent en grande partie les règles énoncées dans les BPF pour les médicaments, tout en prenant en compte les spécificités des MTI. En effet, on y retrouve par exemple des dispositions sur les mesures de contrôle de

²⁶ « Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ».

²⁷ « Guide des bonnes pratiques de fabrication ».

l'environnement pour les MTI composés en tout ou partie d'OGM ou encore un chapitre sur les lots de semences et système de banque de cellules.

F. Dispositions spécifiques

En fonction de la catégorie de produit, des dispositions spécifiques en matière de manipulation, d'OGM, ou de bioéthique s'appliquent au MTI.

1. Dispositions applicables à la manipulation des tissus et cellules d'origine humaine du don à la distribution : Directive 2004/23/CE ²⁸

La directive 2004/23/CE définit les règles à suivre pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains. Cette directive s'applique pour les MTI concernant seulement l'aspect du don, de l'obtention et du contrôle. Les autres dispositions à respecter en matière de transformation, de conservation, ou encore de stockage et de distribution sont couvertes par le règlement.

Concernant le don de cellules et de tissus humains, les principes d'anonymat, de volontariat et de gratuité du don sont les axes majeurs.

Dans le domaine des MTI, le système de traçabilité est primordial afin de s'assurer de la sécurité des médicaments. La directive 2004/23/CE énonce les exigences de traçabilité pour les cellules et les tissus humains, elles sont complétées par les dispositions présentes dans la directive 2002/98/CE pour ce qui est des cellules sanguines humaines.

2. Organismes génétiquement modifiés : la directive 2009/41/CE et 2001/18/CE

Certains MTI peuvent contenir des organismes génétiquement modifiés (OGM). Dans ce cas, ils doivent respecter la directive 2009/41/CE ²⁹ relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés et la directive 2001/18/CE ³⁰ concernant la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement.

²⁸ « DIRECTIVE 2004/23/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains ».

²⁹ « Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE ».

³⁰ « DIRECTIVE 2001/18/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil ».

Si le produit est un OGM, le Haut Conseil des Biotechnologies doit être saisi. Il émet alors 2 avis :

- Le premier sur demande du promoteur avant de soumettre sa demande d'essai clinique à l'ANSM concernant le classement du produit de thérapie génique et des différentes mesures de confinement à mettre en place lors de sa manipulation.

Le classement peut aller du risque le plus faible (groupe 1) jusqu'au risque le plus élevé (groupe 4) en fonction du risque d'exposition pour la santé humaine et du risque de dissémination pour l'environnement.

- Un deuxième avis demandé par l'ANSM lors de l'étude de la demande d'essai clinique afin d'obtenir un agrément des sites engagés dans l'étude et le temps estimé du confinement auquel le patient devra être soumis après la prise du produit.

3. Loi de bioéthique

Le règlement sur les MTI respecte les principes fondamentaux énoncés dans la loi de bioéthique du 7 juillet 2011 ³¹.

Les états membres peuvent avoir des législations différentes concernant par exemple l'utilisation de cellules animales ou encore l'utilisation de cellules souches embryonnaires. La réglementation des MTI s'applique sans préjudice des règles éthiques posées par chaque état.

La réglementation des MTI ne doit en aucun cas porter atteinte aux décisions prises par les états membres en ce qui concerne l'autorisation d'utiliser tel type de cellules humaines ou animales. Cela n'influence pas également les législations nationales concernant l'utilisation, la vente ou la distribution de ces produits.

L'obtention d'une AMM centralisée ne garantit pas la commercialisation du produit dans tous les états membres si cela entre en conflit avec les principes éthiques nationaux.

En France, la commercialisation peut tout simplement être interdite, ou les modalités d'utilisation ou de distribution modifiées afin de prendre en considération l'ensemble des principes contenu dans la loi de bioéthique.

³¹ LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique.

III. Les MTI en France

Dans cette partie, nous nous pencherons sur le marché des MTI en France, en nous attachant sur le type de produits développés, sur les acteurs principaux et sur les aires thérapeutiques majeures.

Dans un premier temps, nous dresserons une vue d'ensemble du marché. Nous listerons ensuite les produits ayant obtenu une AMM, avant d'analyser les aires thérapeutiques cibles de ces produits.

A. Vue d'ensemble sur le marché français

Le LEEM, avec l'aide de Mabdesign, a publié cette année une étude sur les MTI³². La France apparaît comme un acteur actif et dynamique dans la recherche et le développement des MTI en Europe.

La France se positionne à la deuxième place en Europe avec 100 programmes de recherche ou développement, juste derrière le Royaume Uni et ses 149 programmes. Le trio de tête est complété par l'Allemagne.

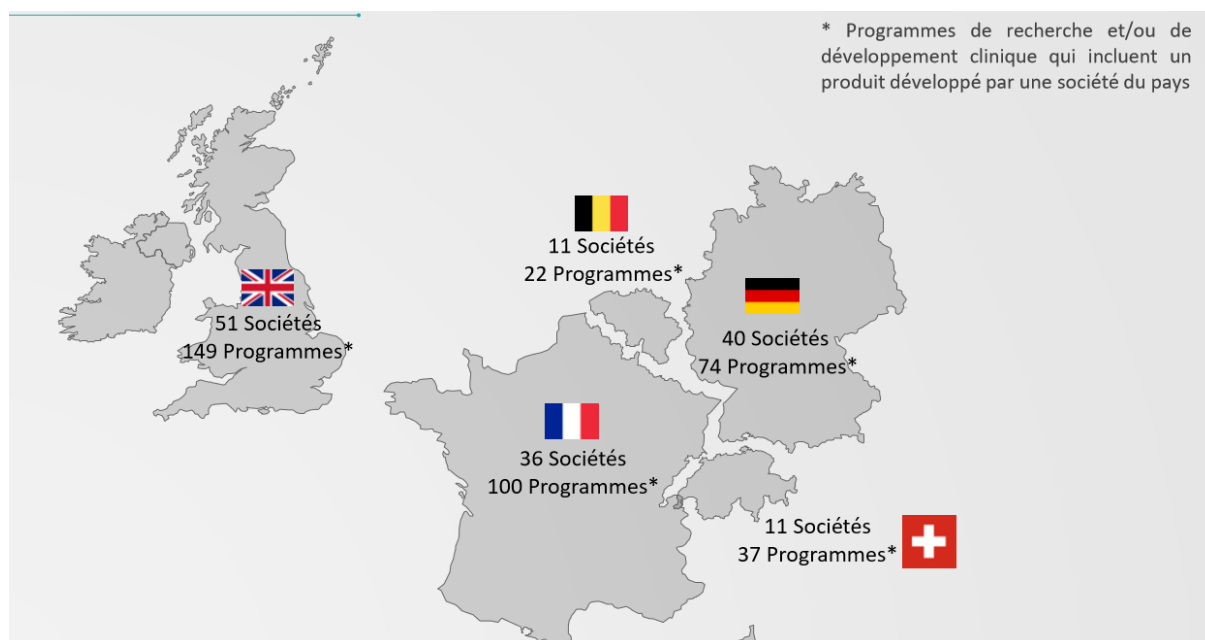


Figure 9 : La place de la France dans l'environnement européen (Etude LEEM- La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI))

Concernant les produits en développement, plus de 84 produits sont en cours de développement actuellement en France. On ne compte pas moins de 29 études cliniques (toutes phases confondues) ayant un promoteur français.

³² « La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ».

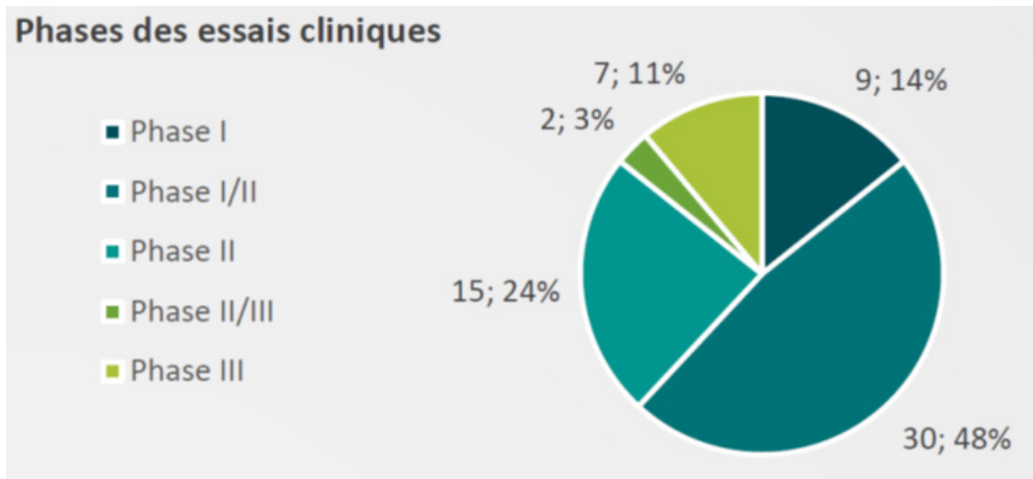


Figure 10 : Essais cliniques en cours dont le sponsor est une société française (Etude LEEM- La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI))

Les acteurs de la filière MTI sont nombreux en France : 36 structures se sont lancées dans le développement des MTI. Elles sont épaulées par d'autres sociétés comme des centres de recherche clinique. En tout, plus d'une centaine d'acteurs sont impliqués dans la recherche et le développement de ces produits.

La particularité de ce modèle réside dans le fait que la grande majorité de ces structures sont des petites et moyennes entreprises (ci-après PME) ou des entreprises de biotechnologie ; contrairement à ce que l'on peut voir généralement dans le monde du médicament où les leaders sont souvent les big-pharmas.

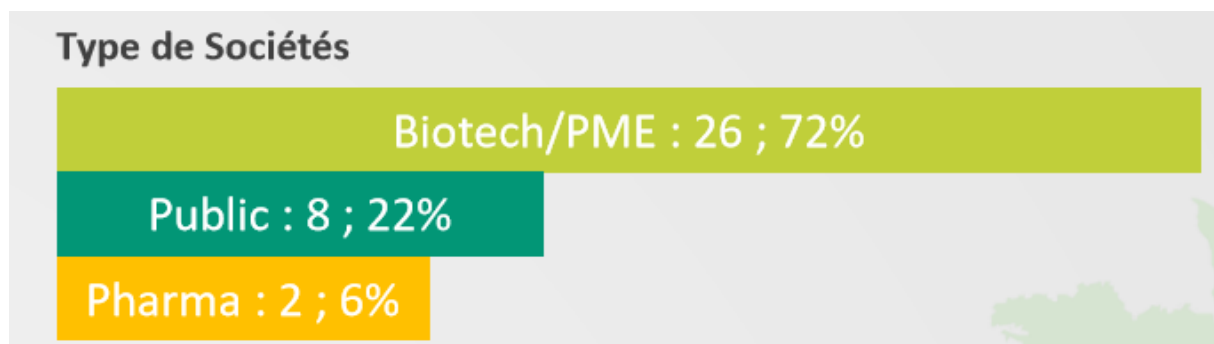


Figure 11 : Type de société impliqué dans le développement des MTI (Etude LEEM- La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI))

Ce type de structure est tout à fait adapté au développement de ces médicaments qui sont pour la plupart des produits de niche et qui n'intéressaient pas les grands groupes il y a plusieurs années. Cette tendance s'inverse complètement depuis peu, et les grands noms de l'industrie pharmaceutique ayant compris le potentiel de ces thérapeutiques, n'hésitent plus à collaborer étroitement avec ces sociétés de biotechnologie et lancent même pour certains leur propre programme de recherche dans ce domaine.

Ces structures se spécialisent essentiellement dans le développement des médicaments de thérapie cellulaire et des médicaments de thérapie génique.

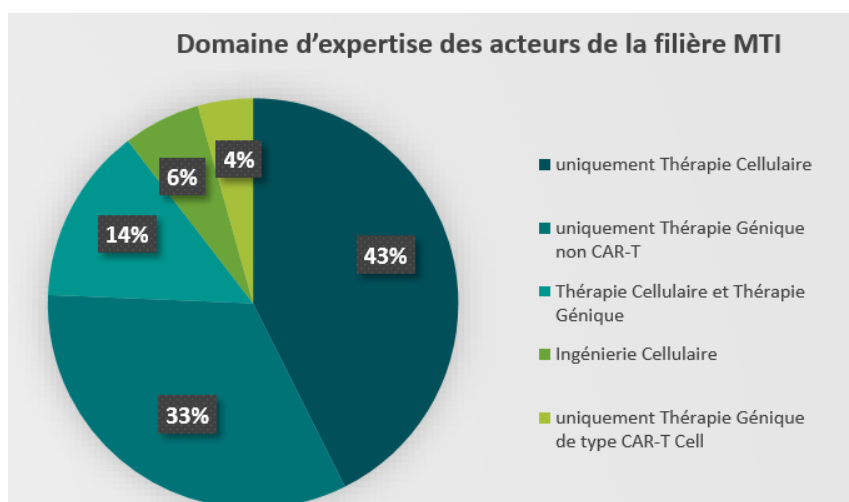


Figure 12 : Domaine d'expertise des acteurs de la filière de MTI en France (Etude LEEM- La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI))

D'après un état des lieux réalisé par l'ANSM en 2019, parmi les médicaments de thérapie innovante (MTI) fabriqués par les établissements publics, une grande majorité sont des médicaments de thérapie cellulaire³³.

Lorsqu'on s'intéresse à la phase de développement, on remarque que les produits sont pour plus de la moitié dans une phase encore assez précoce de leur développement (en phase I ou II).

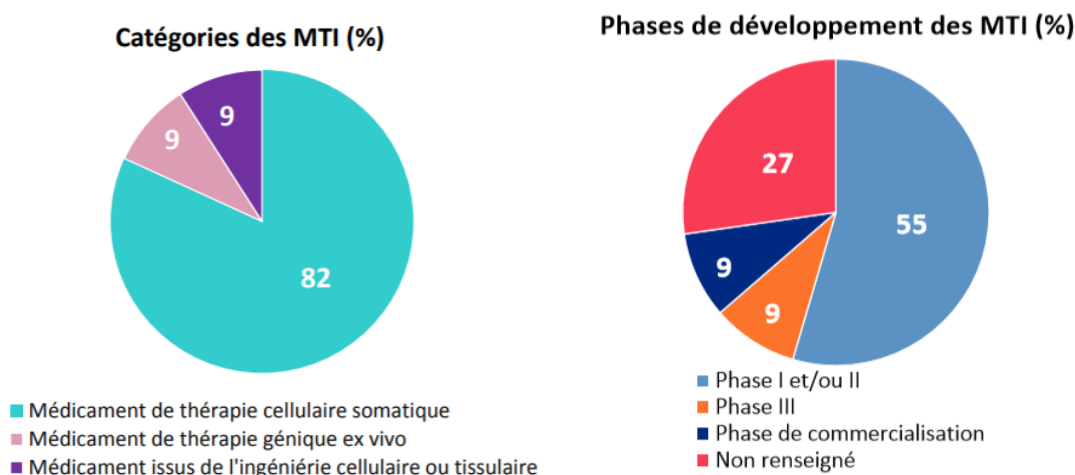


Figure 13 : Catégories des MTI préparés en 2019 par les établissements publics et phase de développement des MTI (Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics³⁴)

³³ « Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics ».

³⁴ « Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics ».

B. Les MTI bénéficiant d'une AMM en Europe

Les MTI doivent obligatoirement passer par une procédure d'autorisation centralisée. L'AMM octroyée est alors valable dans l'ensemble des pays européens.

Dans l'union européenne, depuis 2009, 15 MTI ont obtenu une AMM. Cependant, 5 AMM ont été retirées ; il reste donc 10 produits actuellement sur le marché en Europe.

La première AMM a été délivrée en 2009 au Chondrocelect, un médicament de thérapie cellulaire indiqué dans les anomalies cartilagineuses du condyle fémoral du genou. L'AMM a été abrogée en 2016 sur la demande du titulaire (TIGENIX).

Dans le tableau ci-dessous sont listés les MTI possédant actuellement une AMM en Europe :

Nom du produit	Date d'obtention de l'AMM	Catégorie	Indication
HOLOCLAR®	2015	Ingénierie tissulaire et cellulaire (cellules épithéliales cornéennes humaines autologues)	Déficiences graves des cellules souches limniques causées par des brûlures
IMLYGIC®	2015	Thérapie génique (virus herpès atténué avec insertion de séquences codantes pour du GM-CSF)	Mélanome non résectable ou métastatique (stade IIIB, IIIC et IVM1a) sans maladie osseuse, cérébrale, pulmonaire ou autre viscérale
STRIMVELIS®	2016	Thérapie génique (CD34+ avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase)	Déficit immunitaire combiné à un déficit en ADA, lorsqu'il n'y a pas de donneur intrafamilial de cellules souches compatibles HLA disponibles
SPHEROX®	2017	Ingénierie tissulaire et cellulaire (chondrocytes humains autologues cultivés ex vivo + matrice extracellulaire)	Réparation des défauts de cartilage articulaire symptomatique du condyle fémoral et de la rotule du genou
ALOFISEL®	2018	Thérapie cellulaire (Cellules stromales mésenchymateuses)	Fistule péri-anale complexe dans la maladie de Crohn

		allogéniques dérivées du tissu adipeux amplifiées ex vivo)	
YESCARTA®	2018	Thérapie génique (Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo)	Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne de traitement systémique ou plus chez l'adulte
KYMRIAH®	2018	Thérapie génique (Lymphocytes T autologues génétiquement modifiés ex vivo)	Traitement des LAL à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après 2e rechute ou plus chez l'enfant. Traitement du lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne de traitement systémique ou plus chez l'adulte
LUXTURNA®	2018	Thérapie génique (vecteur viral destiné au transfert de l'ADNc de la protéine de 65 kDa de l'épithélium pigmentaire rétinien humain)	Perte visuelle due à une dystrophie rétinienne héréditaire résultant de mutations bi-alléliques confirmées du gène RPE65 et possédant suffisamment de cellules rétiniennes viables.
ZYNTEGLO®	2019	Thérapie cellulaire (cellules souches prélevées sur les patients qui ont été génétiquement modifiées pour contenir un gène fonctionnel de la bêta-globine)	Traitement de la beta thalassémie chez les patients de plus de 12 ans nécessitant des transfusions sanguines régulières
ZOLGENSMA®	2020	Thérapie génique (contenant une copie fonctionnelle du gène SMN)	Traitement de l'amyotrophie spinale avec mutation du gène SMN

Ces produits ne sont pas tous disponibles sur le marché français. En effet, à la suite de l'obtention de l'AMM, le laboratoire doit engager une démarche de prise en charge (prix/remboursement).

Seuls 6 produits sont réellement disponibles actuellement en France (voir partie IV : accès au marché).

C. Aires thérapeutiques cibles

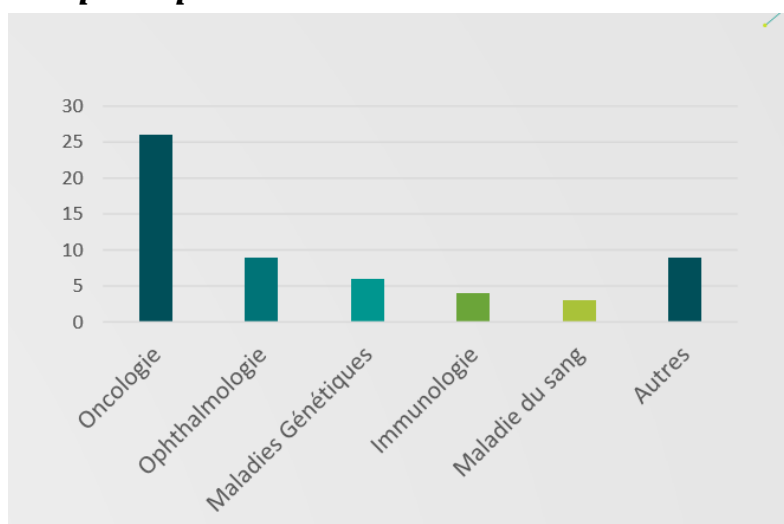


Figure 14 : Indication des essais cliniques actuellement en réalisation en France (Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics³⁵)

En France, l'oncologie reste le domaine thérapeutique majeur en ce qui concerne les essais cliniques (plus de 25% des essais en cours actuellement). L'ophtalmologie et les maladies génétiques complètent le trio de tête.

Ces résultats sont corroborés par les AMM attribuées pour les MTI : 3 produits ont une indication en cancérologie (IMLYGIC®, YESCARTA®, KYMRIAH®), 2 produits dans le domaine de l'ophtalmologie (HOLOCLAR®, LUXTURNA), et également 2 produits pour les maladies génétiques (STRIMVELIS®).

³⁵ « Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics ».

IV. La procédure d'enregistrement (règlement européen n°726/2004)

La procédure centralisée est obligatoire pour les MTI. Cette procédure est lourde et complexe. Pour pallier à cela, de nombreuses aides sont mises en place afin d'aiguiller au mieux les demandeurs. Ces différentes dispositions sont détaillées ci-dessous.

Premièrement, nous détaillerons le processus d'une procédure centralisée. Puis, nous aborderons les aides possibles lors de la procédure d'enregistrement.

A. La procédure centralisée

La procédure de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a pour but d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité de tous les médicaments à usage humain.

Pour ce faire, toutes les données de qualité, d'efficacité et de sécurité font l'objet d'un examen approfondi.

L'autorisation des MTI exige une évaluation selon la procédure centralisée décrite dans le règlement (CE) n° 726/2004 pour les MTI. Cette procédure permet la disponibilité du produit dans l'ensemble de l'UE sur la base d'une seule AMM.

Dans cette première partie, nous détaillerons les modalités de cette procédure.

1. Le comité des thérapies innovantes (CAT)

Le CAT a été créé suite au règlement (CE) n° 1394/2007 ³⁶ qui souhaitait la mise en place d'un comité pluridisciplinaire composé d'experts dans le domaine.

Le CAT est un comité intégré à l'agence européenne du médicament (EMA) qui est en charge d'évaluer la qualité, l'efficacité et la sécurité des MTI.

Le CAT est composé ³⁷ :

- D'un président
- De cinq membres du Comité des médicaments à usage humain (CHMP), avec leurs suppléants

³⁶ « RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 ».

³⁷ « CAT rules of procedure ».

- Un membre et un suppléant nommés par chaque État membre de l'UE qui n'est pas représenté par les membres et les suppléants nommés par le CHMP
- Un membre et un suppléant nommés par l'Islande et la Norvège
- Deux membres et deux suppléants représentant les organisations de patients nommés par la Commission européenne
- Deux membres et deux suppléants représentant les cliniciens désignés par la Commission européenne.

Tous les membres et les suppléants siègent au comité pour une période de trois ans renouvelable.

La mission principale de ce comité est de préparer un avis scientifique sur chaque demande d'AMM concernant les MTI, cet avis sera transmis au CHMP qui établira un avis final. Cet avis final sera transmis à la Commission européenne qui prendra la décision concernant l'attribution de l'AMM.

Le CAT intervient également :

- Dans les recommandations pour la classification de MTI
- Dans le processus d'avis scientifique
- Dans l'aide scientifique à l'élaboration de documents
- Toute autre demande où son expertise est sollicitée (conseil sur la mise en place de systèmes de suivi, conseils scientifiques ...)

En cas de besoin, le CAT peut faire appel à d'autres groupes d'experts (permanents ou temporaires) de l'EMA sur des points particuliers.

Les groupes d'experts fournissent des recommandations sur des questions scientifiques spécifiques à la demande du CAT.

Pour les aspects qualité du médicament, le CAT consulte le groupe de travail sur les produits biologiques.

2. La procédure de demande d'AMM

La procédure centralisée est obligatoire pour les MTI, tout comme pour d'autres catégories de produits ; comme par exemple les médicaments dérivés des biotechnologies, ou les médicaments contenant une nouvelle substance active pour le traitement du VIH (Règlement (CE) 726/2004 ³⁸).

³⁸ « RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 ».

En effet, au vu de leur particularité et de leur complexité, une évaluation pluridisciplinaire est nécessaire, effectuée par des spécialistes de toute la Communauté européenne.

Une AMM en procédure centralisée permet d'avoir une seule autorisation pour l'ensemble des pays européens. Le demandeur constitue un dossier avec les données de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Le CHMP (comité des médicaments à usage humain) émet un avis scientifique à la Commission européenne qui décidera d'accorder ou non l'AMM.

6 mois avant le dépôt du dossier, le demandeur est tenu de soumettre une demande d'éligibilité à la procédure centralisée.

Après acceptation, l'EMA désignera un rapporteur et un co-rapporteur (membres du CAT) pour procéder à l'évaluation scientifique du dossier³⁹.

Pour soutenir le CAT, un rapporteur et co-rapporteur du PRAC sont également nommés.

Les membres désignés tiennent une réunion de pré soumission avec le demandeur afin de pouvoir discuter des différents aspects de la demande.

Le CHMP émet un avis scientifique en 210 jours (sans prise en compte de l'arrêt du calendrier), la commission européenne rend alors sa décision en 67 jours.

Le calendrier type de la procédure se déroule en plusieurs étapes :

- J0 : Démarrage du calendrier
- J80 : Rapport d'évaluation CHMP et PRAC
- J100 : Commentaires Etats
- J120 : Liste de questions consolidée
- Arrêts de calendrier. 6 mois maximum au total
- J120 : Dépôt des réponses
- J150 : Rapport d'évaluation des réponses
- J170 : Commentaires
- J180 : Audition de la firme si besoin
- Arrêts de calendrier. 1 mois maximum

³⁹ « Procedural Advice on the Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Product in Accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007 ».

- J210 : Opinion finale du CHMP

La procédure commence le jour 1 avec la soumission électronique du dossier. Une validation administrative (présence de tous les modules et documents nécessaires) est alors effectuée.

A J80, le rapporteur et le co-rapporteur soumettent individuellement au CAT et au CHMP un rapport d'évaluation initiale, avec une liste de questions et une première évaluation du rapport bénéfice/risque.

Cette première évaluation est complétée par le rapport du PRAC qui se focalise sur le plan de pharmacovigilance et sur les mesures de management des risques.

Le CHMP, après avis du CAT et autres comités impliqués dans le processus, adopte une liste de questions consolidées envoyée au demandeur, en incluant les rapports émis par le rapporteur et le co-rapporteur (J114).

Un arrêt du calendrier est déclenché afin de fournir au demandeur un délai suffisant pour pouvoir répondre aux questions. Ce délai est de 90 jours, sachant que 90 jours supplémentaires peuvent être accordés en cas de besoin après justification préalable.

C'est la soumission des réponses du demandeur qui redémarre le calendrier à J115.

Le rapporteur et le co-rapporteur étudient les réponses apportées. A J150, un rapport est envoyé au CAT, au PRAC et CHMP, pour constituer éventuellement une liste de questions non résolues.

A J174, si toutes les objections ont été résolues, le CHMP peut alors émettre son avis. Dans le cas contraire, une liste de questions résiduelles ou une audition du demandeur peut être prévue. Un arrêt du calendrier de 30 jours peut être accordé à la firme pour qu'elle puisse répondre aux derniers points de blocage.

À J210, le CHMP rend son avis qui est envoyé à la commission européenne qui délivre ou non l'AMM.

Si un avis négatif est émis, le demandeur peut faire appel, ce qui oblige le CAT à réétudier le dossier sur la base des données déjà soumises précédemment.

Sur la base de cet avis, la commission européenne a 67 jours pour délivrer ou non l'AMM.

Dans tous les cas, dans un objectif de transparence, le rapport d'évaluation est publié sur le site de l'EMA.

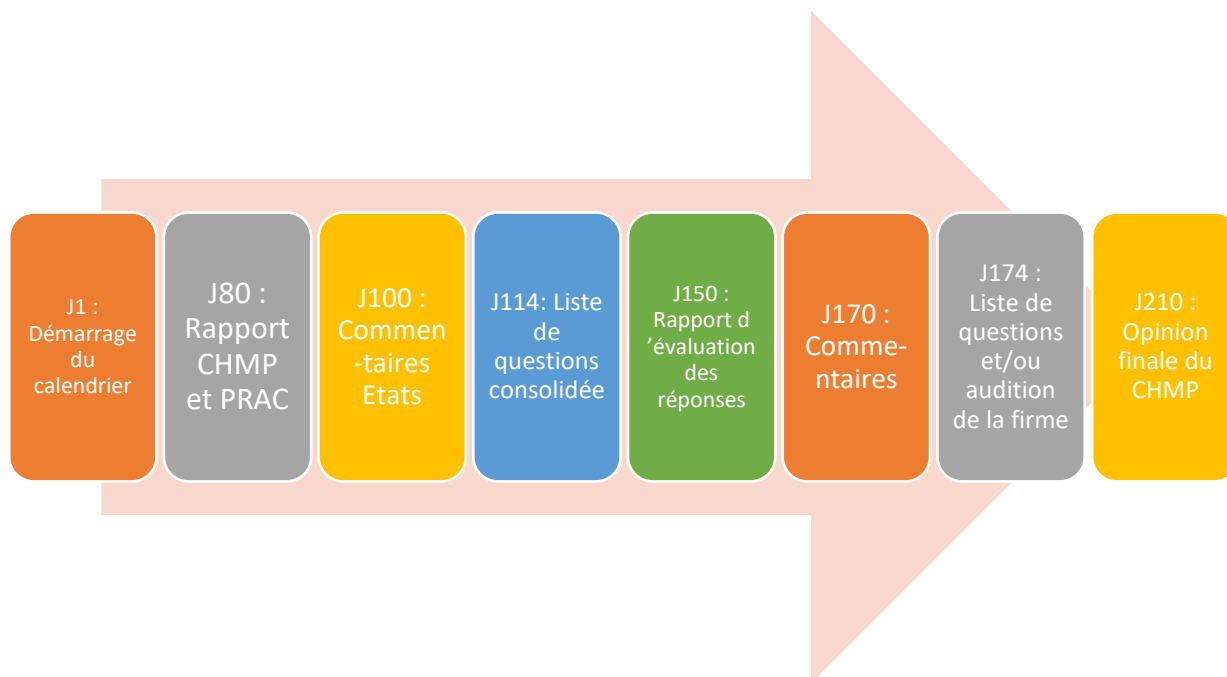


Figure 15 : calendrier de dépôt d'une demande d'AMM centralisée

3. Le statut de médicament orphelin

De nombreux MTI ont pour indication des maladies orphelines.

Sous certaines conditions, les MTI peuvent donc prétendre au statut de médicament orphelin. Ce statut a été introduit par le règlement (CE) 141/2000⁴⁰, complété par le règlement (CE) 847/2000⁴¹, qui établit les règles de désignation en tant que médicament orphelin.

Pour obtenir la désignation de médicament orphelin, un médicament doit répondre à un certain nombre de critères :

1. Traitement, prévention ou diagnostic de maladies rares, graves, entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique
2. La prévalence de la maladie ne dépasse pas 5 individus sur 10 000 dans l'UE (ou forte probabilité que la commercialisation du médicament ne

⁴⁰ « RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins ».

⁴¹ « RÈGLEMENT (CE) No 847/2000 DE LA COMMISSION du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin ».

génère pas un rendement suffisant pour justifier l'investissement nécessaire à son développement)

3. Il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de la maladie, ou si une telle méthode existe, le médicament en question doit apporter un bénéfice significatif aux patients concernés

Le développement de médicaments destinés à des maladies rares, et donc par définition à des populations réduites, a un intérêt commercial limité pour les laboratoires du fait du peu de retour sur investissement.

Cette désignation en tant que médicament orphelin permet de rendre plus attractif ce type de produit, en offrant plusieurs avantages :

- Exclusivité commerciale d'une durée de 10 ans à compter de l'octroi de l'AMM.
- Conseils scientifiques de l'EMA (aide à l'élaboration des protocoles, aide à la préparation du dossier de demande d'AMM)
- Accès à la procédure centralisée
- Exonération des redevances
- Financement d'une partie des recherches

4. Le plan d'investigation pédiatrique

Le plan d'investigation pédiatrique (PIP) a été introduit par le règlement pédiatrique règlement (CE) n° 1902/2006 ⁴² dans le but d'augmenter la disponibilité des médicaments pour les enfants.

Le PIP définit les études à mener chez les enfants afin de s'assurer de l'efficacité et de l'innocuité des produits dans la population pédiatrique, alors que les études sont menées la plupart du temps exclusivement chez l'adulte.

Tout nouveau produit est potentiellement soumis au PIP (sauf si une maladie ne touche que la population adulte, si le produit peut être considéré comme inefficace ou dangereux dans la population pédiatrique, ou si d'autres alternatives thérapeutiques existent).

Des mesures incitatives compensent la réalisation des études complémentaires demandées, comme par exemple une exclusivité commerciale de 2 ans

⁴² RÈGLEMENT (CE) No 1902/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie.

supplémentaires pour les médicaments orphelins ou encore un certificat complémentaire de protection de 6 mois ⁴³.

B. Aides lors la procédure d'enregistrement

Des dispositions particulières sont prévues pour aider les développeurs des MTI. Les différentes mesures sont détaillées ci-dessous.

1. Recommandation scientifique concernant la classification en tant que MTI

L'article 17 du règlement des MTI précise que toute entité élaborant un produit à base de gènes, de cellules ou de tissus, peut solliciter l'avis scientifique des autorités afin de déterminer si le produit entre ou non dans le champ des MTI.

Cette classification n'est pas toujours facile, en particulier dans le cas de cellules modifiées ou de produits combinés.

Cette procédure est également utilisée pour déterminer à quel type de MTI appartient le médicament afin de pouvoir respecter toutes les exigences spécifiques applicables à chaque type de produit.⁴⁴

L'agence émet ses recommandations dans un délai de 60 jours.

De nombreux produits aujourd'hui sur le marché sont passés par cette démarche comme par exemple le STRIMVELIS®. C'est un produit hématopoïétique à base de cellules autologues avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADNc du gène de l'adénosine désaminase. Il introduit un gène ADA fonctionnel codant pour une version fonctionnelle de l'enzyme. STRIMVELIS® a donc été classé comme MTI, plus particulièrement comme une thérapie génique car son effet thérapeutique provient directement de l'expression génétique de la séquence ADN recombinant.

2. Innovation Task Force

L'innovation task force (ITF) est un groupe pluridisciplinaire constitué d'experts compétents dans différents domaines (scientifique, réglementaire et juridique) ⁴⁵.

L'ITF offre une aide aux différents promoteurs sur les aspects innovants du développement du médicament. Ce groupe n'est pas exclusivement destiné aux MTI.

⁴³ « Focus sur les principales mesures du règlement pédiatrique européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

⁴⁴ « Procedural Advice on the Provision of Scientific Recommendation on Classification of Advanced Therapy Medicinal Products in Accordance with Article 17 of Regulation (EC) No 1394/2007 ».

⁴⁵ « Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF) ».

En effet, il peut apporter son aide pour tout projet innovant dans le monde du médicament (la nano médecine, les biomatériaux, la pharmacogénomique ...). Il arrive en général très en amont du projet (bien avant la demande d'un avis scientifique par exemple).

Contrairement aux procédures formelles d'aide à la classification des MTI ou les avis scientifiques, les réunions de l'ITF encouragent les échanges informels afin de compléter les procédures d'aide au développement déjà existantes.

Les objectifs de l'ITF sont les suivants :

- Mise en place d'une plateforme de discussion en particulier pour les micros, petites et moyennes entreprises (PME), les universitaires et les chercheurs, afin de les aiguiller sur les questions scientifiques, juridiques et réglementaires
- Suivre l'impact des thérapies émergentes sur les exigences scientifiques, juridiques et réglementaires actuelles en collaboration avec les comités de l'EMA
- Identifier le besoin d'expertise spécialisée à un stade précoce ;
- Accroître la sensibilisation et l'apprentissage en matière de thérapies et de technologies émergentes au sein de l'Agence.

Le recours à l'IFT est gratuit pour tout organisme ou personne développant des produits innovants. Ce sont essentiellement les PME qui sollicitent ce programme.

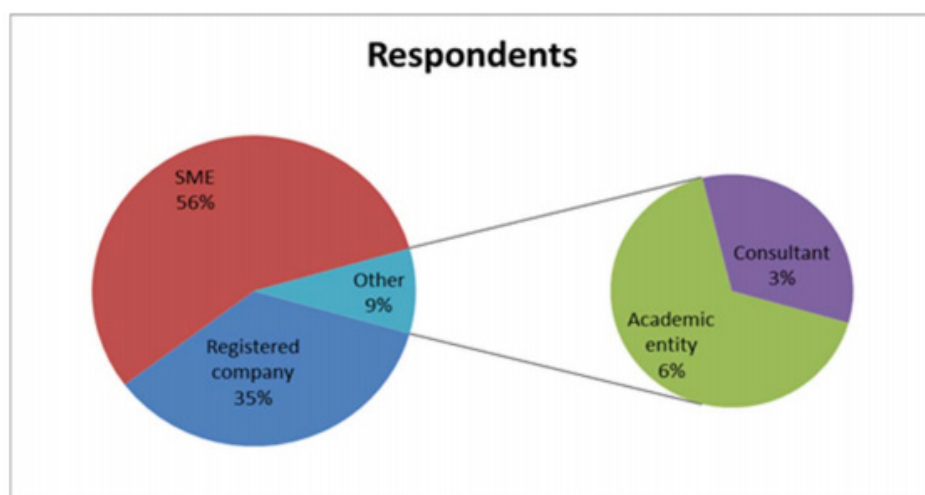


Figure 16 : Profil des sociétés ayant sollicité un ITF en 2018 ⁴⁶

⁴⁶ « Innovation Task Force and ITF briefing meetings: What can be gained ».

3. Avis scientifique

La procédure classique

La procédure d'avis scientifique a été mise en place par l'EMA afin de pouvoir orienter le demandeur sur le choix des méthodes et des plans d'études afin d'avoir des données fiables et solides sur la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament.

Les avis scientifiques sont assurés par le CHMP en collaboration avec le groupe de travail des avis scientifiques (SAWP)⁴⁷.

Cela permet entre autres de s'assurer que le design des études réalisées est pertinent, afin dans un premier temps d'éviter que des patients ne participent à des études qui ne produiront pas de données utiles, mais aussi d'éviter des objections majeures lors de l'évaluation du dossier.

Le demandeur fait une demande d'avis scientifique en ayant identifié au préalable les points de blocage et les solutions envisagées. L'EMA donne ensuite son avis sur les propositions du développeur.

En général, les questions posées portent sur les aspects qualité (fabrication, essais), sur les aspects non cliniques (tests toxicologiques) et les aspects cliniques (pertinence des études, plan de gestion des risques). Les questions sur la méthodologie sont aussi très courantes (analyse de données, méthodologie statistique).

Cet avis n'a pas vocation à être une pré-évaluation du dossier et n'est pas juridiquement contraignant.

Lors de la phase de développement, les avis scientifiques ne sont pas publiés. Les informations sont rendues publiques après l'obtention de l'AMM.

La procédure de « consultation parallèle »

Depuis juillet 2017, en parallèle de cette procédure, l'EMA propose également une procédure d'avis scientifique appelé « consultation parallèle »^{48 49}, qui implique le réseau européen d'évaluation des technologies de la santé (EUnetHTA) et les organismes nationaux de prise en charge (prix/remboursement).

⁴⁷ « Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party (SAWP) ».

⁴⁸ « Guidance on Parallel Consultation ».

⁴⁹ « Parallel Consultation with Regulators and Health Technology Assessment Bodies ».

Cette consultation a pour but d'aider les développeurs à générer des données pertinentes pour faciliter l'évaluation du produit par les organismes nationaux de prise en charge, et pouvoir éventuellement obtenir un remboursement.

La consultation peut avoir lieu avant ou après la mise sur le marché.

Elle facilite le travail du demandeur qui devait auparavant contacter chaque organisme responsable de la prise en charge dans chaque pays.

Là également, l'avis scientifique n'a pas vocation à être une pré-évaluation du dossier et n'est pas juridiquement contraignant.

L'avis scientifique porte seulement sur la manière dont les études doivent être menées afin de fournir des preuves fiables et pertinentes.

Le respect d'un avis scientifique peut, d'une certaine manière, faciliter l'évaluation du dossier car les données fournies pour supporter la demande sont probablement plus complètes et appropriées.

Cependant, c'est bien l'évaluation du dossier d'AMM, indépendamment de l'avis scientifique, qui déterminera si le bénéfice du médicament est suffisant par rapport au risque et si le produit peut donc bénéficier d'AMM et le cas échéant d'une prise en charge par la collectivité.

Redevance

Le prix des avis scientifiques est assez important et varie en fonction du type d'avis demandé (de 44,400€ to 89,000€) ⁵⁰.

Afin de soutenir l'innovation, des réductions s'appliquent à certains demandeurs.

La réduction de base est de 65% pour tout organisme développant des MTI (quel que soit le demandeur).

De plus, le prix de l'avis scientifique est réduit de 90% pour les PME (depuis le 19 juin 2020 : exonération totale si le demandeur est un organisme universitaire ⁵¹).

⁵⁰ « Explanatory note general fees payable EMA ».

⁵¹ « Scientific Advice and Protocol Assistance ».

4. Certification de la qualité et des données non cliniques

Cette procédure de certification est définie à l'article 18 du règlement (CE) n°1394/2007 ⁵² .

Elle ne concerne que les micro-entreprises et les PME ⁵³. Ces entreprises représentent une partie importante des développeurs de MTI et n'ont pas forcément toutes les compétences en interne pour assurer les premières phases du développement.

La certification permet donc une première évaluation par la CAT à une phase très précoce du développement sur la base des données qualité et des données non cliniques. Elle permet de soulever des points de blocage ou d'attention, afin de guider ces sociétés dans la bonne direction et d'éviter les objections majeures lors de l'évaluation du dossier.

Après l'avis du CAT, l'EMA peut délivrer une attestation certifiant que les données fournies sont conformes aux référentiels en vigueur pour la demande d'une AMM.

La procédure d'évaluation dure 90 jours.

⁵² « RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 ».

⁵³ « Procedural Advice on the Certification of Quality and Non-Clinical Data for Small and Medium Sized Enterprises Developing Advanced Therapy Medicinal Products ».

V. Mesures incitatives et dispositions dérogatoires

Afin d'accélérer et de faciliter le développement de ces thérapeutiques, plusieurs dispositifs ont été mis en place par l'EMA que ce soit dans le cadre de l'AMM, ou dans le cadre d'un accompagnement plus poussé. Ces mesures sont développées ci-dessous.

Nous verrons ici tout d'abord la procédure d'évaluation accélérée. Puis nous aborderons le cas des d'AMM conditionnelle et d'AMM sous circonstance exceptionnelle, avant de détailler les dispositifs d'adaptive pathway et PRIME. Nous terminerons en développant les aides possibles pour les PME.

A. Evaluation accélérée

La procédure d'évaluation accélérée est décrite à l'article 14, du règlement (CE) n° 726/2004 ⁵⁴.

Cette procédure permet de réduire le délai d'instruction d'une demande d'autorisation centralisée par l'EMA de 210 jours (sans prendre en compte les phases d'arrêt du calendrier) à 150 jours ⁵⁵.

Pour être éligible, un produit doit présenter « un intérêt majeur pour la santé publique et l'innovation thérapeutique ». Il n'y a pas de définition légale de produit constituant « un intérêt thérapeutique majeur pour la santé publique et l'innovation ». Cela est évalué au cas par cas par CHMP sur justification du demandeur (répondre à un besoin médical non couvert par exemple).

Le demandeur fait une demande à l'EMA d'évaluation accélérée 3 mois au minimum avant l'introduction de la demande officielle. Une réunion préalable peut être également sollicitée par le demandeur afin de présenter ses données et son plan de gestion des risques (6 à 7 mois avant).

Un rapporteur est également désigné et transmet un rapport sur la légitimité de la demande à l'évaluation accélérée sur la base des éléments et des justifications présentés par le demandeur.

Le CHMP rend par la suite son avis sur l'acceptation ou non de la demande.

Un seul MTI a pu bénéficier de cette procédure, il s'agit de ZYNTGLO®.

⁵⁴ « RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 ».

⁵⁵ « Guideline on the Scientific Application and the Practical Arrangements Necessary to Implement the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 ».

B. AMM conditionnelle

Une autorisation conditionnelle peut être accordée à certains produits afin de les rendre disponibles plus rapidement dans un intérêt de santé publique, malgré le manque de données complètes ^{56 57}.

Cette autorisation est valable 1 an (renouvelable), cependant le titulaire s'engage à débiter ou poursuivre les études nécessaires afin de fournir les données requises.

Si une autorisation de mise sur le marché conditionnelle est accordée, les obligations spécifiques et les délais pour leur réalisation seront spécifiés dans l'autorisation de mise sur le marché.

Par la suite, si le produit remplit toutes ces obligations spécifiques, une AMM classique valable 5 ans (avec par la suite un renouvellement illimité) peut être accordée.

Pour être éligible, les produits doivent :

- Traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou mettant la vie en danger, ou destinés à être utilisés dans des situations d'urgence
- Avoir un rapport bénéfice/risque positif
- Le bénéfice pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché doit être supérieur aux risques dus au manque de données
- Couvrir un besoin médical non satisfait
- Le demandeur s'engage par la suite à fournir des données complètes

Un rapport de 2016 de l'EMA dresse un bilan très positif de ce dispositif ⁵⁸.

Sur les 30 produits ayant reçu une AMM conditionnelle, aucune n'a dû être suspendue.

Sur ces 30 médicaments :

- 24 produits sont destinés à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ;
- 14 produits sont des médicaments orphelins ;

⁵⁶ « Guideline on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use ».

⁵⁷ « Conditional Marketing Authorisation ».

⁵⁸ « Conditional Marketing Authorisation - How Early Access to Medicines Has Helped Patients from 2006 to 2016 ».

- 3 sont destinés à faire face à une menace de santé publique.

Une AMM conditionnelle est convertie en AMM classique au bout d'environ 4 années.

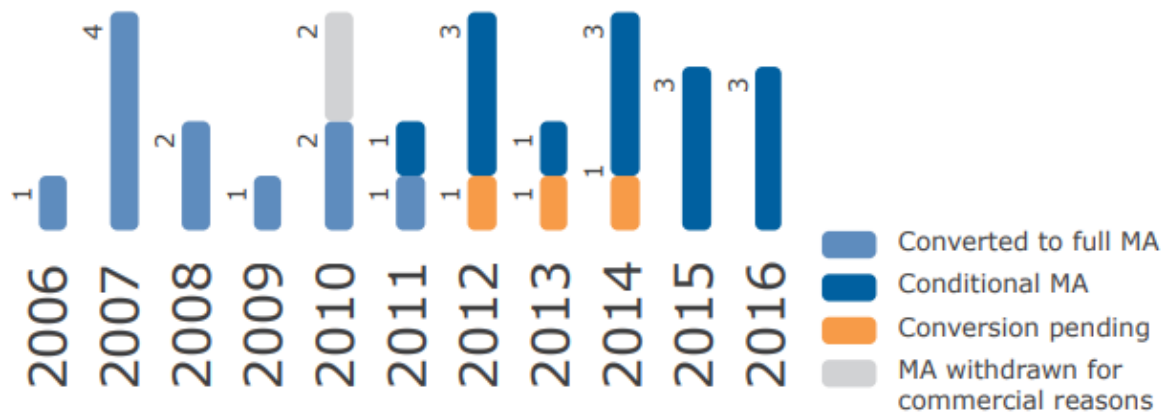


Figure 17 : nombre d'AMMs conditionnelles de 2006 à 2016. ⁵⁹

Concernant les MTI, 3 produits ont pu en bénéficier (HOLOCLAR®, ZYNTEGLO® et ZOLGENSMA®)

C. AMM sous circonstance exceptionnelle

Dans certains cas, le demandeur ne peut fournir toutes les données nécessaires sur l'efficacité et la sécurité pour soutenir sa demande d'AMM car :

- Il serait contraire aux principes généralement acceptés de l'éthique médicale de faire les études qui seraient nécessaires à l'obtention de telles données ;
- Les indications auxquelles le produit en question est destiné sont rares et la population cible est très restreinte ;
- Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, il n'est pas possible de fournir des informations complètes.

Dans ce cadre précis, l'EMA peut accorder une AMM sous circonstance exceptionnelle conformément à l'article 14 (8) du règlement (CE) n° 726/2004⁶⁰.

⁵⁹ « Conditional Marketing Authorisation - How Early Access to Medicines Has Helped Patients from 2006 to 2016 ».

⁶⁰ « European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure ».

AMM conditionnelle	AMM sous circonstance exceptionnelle
A démontrer un B/R positif, basé sur des données scientifiques à compléter dans le futur	Les données scientifiques ne peuvent être fournies pour des raisons valables
Autorisation pour 1 an renouvelable	Revue annuellement pour réévaluer le B/R
Peut devenir une AMM classique sous réserve de fournir les données nécessaires	Ne conduira pas normalement à une AMM classique

Figure 18 : Différences entre l'AMM conditionnelle et l'AMM sous circonstance exceptionnelle ⁶¹

D. *Adaptive pathways* ⁶²

Ce système a été mis en place par l'EMA afin de faciliter l'accès à certains produits ou les essais cliniques à grande échelle sont impossibles ou dangereux et où les besoins médicaux sont élevés. Il s'appuie sur différents outils déjà mis en place dans l'UE, comme l'usage compassionnel ou l'approbation conditionnelle ⁶³.

Il se base sur 3 principes :

- Le développement par étape :
 - L'autorisation sera donnée pour une population restreinte puis élargie au besoin
 - Une approbation conditionnelle basée sur des données précoces permettant de confirmer le rapport bénéfice/risque
- L'implication précoce des autorités et des patients
- Le suivi des données en vie réelle pour étoffer les données des études cliniques.

Dans le futur, l'adaptive pathways devrait aussi inclure les organismes payeurs ainsi que la mise en place de réunions supplémentaires d'aide à la soumission. Cette procédure est encore en phase pilote, il est donc difficile d'évaluer son efficacité. D'après les dernières données disponibles (qui datent de 2016), sur les 20 produits sélectionnés, 7 sont dans la phase d'avis scientifiques.

⁶¹ « European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure ».

⁶² « Final Report on the Adaptive Pathways Pilot ».

⁶³ « Guidance for Companies Considering the Adaptive Pathways Approach ».

Submitted proposals	Stage I discussions	Stage II discussions	Advice requests submitted
62	20	18	6 HTA/SA 1 SA

Figure 19 : Bilan des demandes d'adaptive paythway de 2014 à 2016⁶⁴

E. PRIME

Prime est un programme qui pousse les industriels à développer des produits pour les besoins médicaux non satisfaits. Pour être éligible à ce programme, un médicament doit être susceptible de bénéficier aux patients dont les besoins médicaux ne sont pas satisfaits, sur la base de données cliniques précoces⁶⁵.

Un peu comme l'adaptative pathways, il se base sur les dispositifs d'accès précoces déjà existants dans l'UE :

- Dispositifs de dialogues précoces : conseils scientifiques, aide au design pour les études cliniques
- Evaluation accélérée

L'avantage majeur de ce programme est que l'agence s'occupe du suivi du produit dans sa globalité en :

- Nommant un rapporteur
- Désignant un point de contact en charge du dossier
- Organisant les réunions d'orientation pour le développement et la stratégie réglementaires
- Fournissant des avis scientifiques
- Aidant lors de la demande d'évaluation accélérée

Tout cela facilite grandement le travail du développeur du produit, tout en fluidifiant le processus. Ce dispositif est très utilisé par les développeurs de MTI, en particulier dans le domaine de la cancérologie.

⁶⁴ « Final Report on the Adaptive Pathways Pilot ».

⁶⁵ « European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme ».

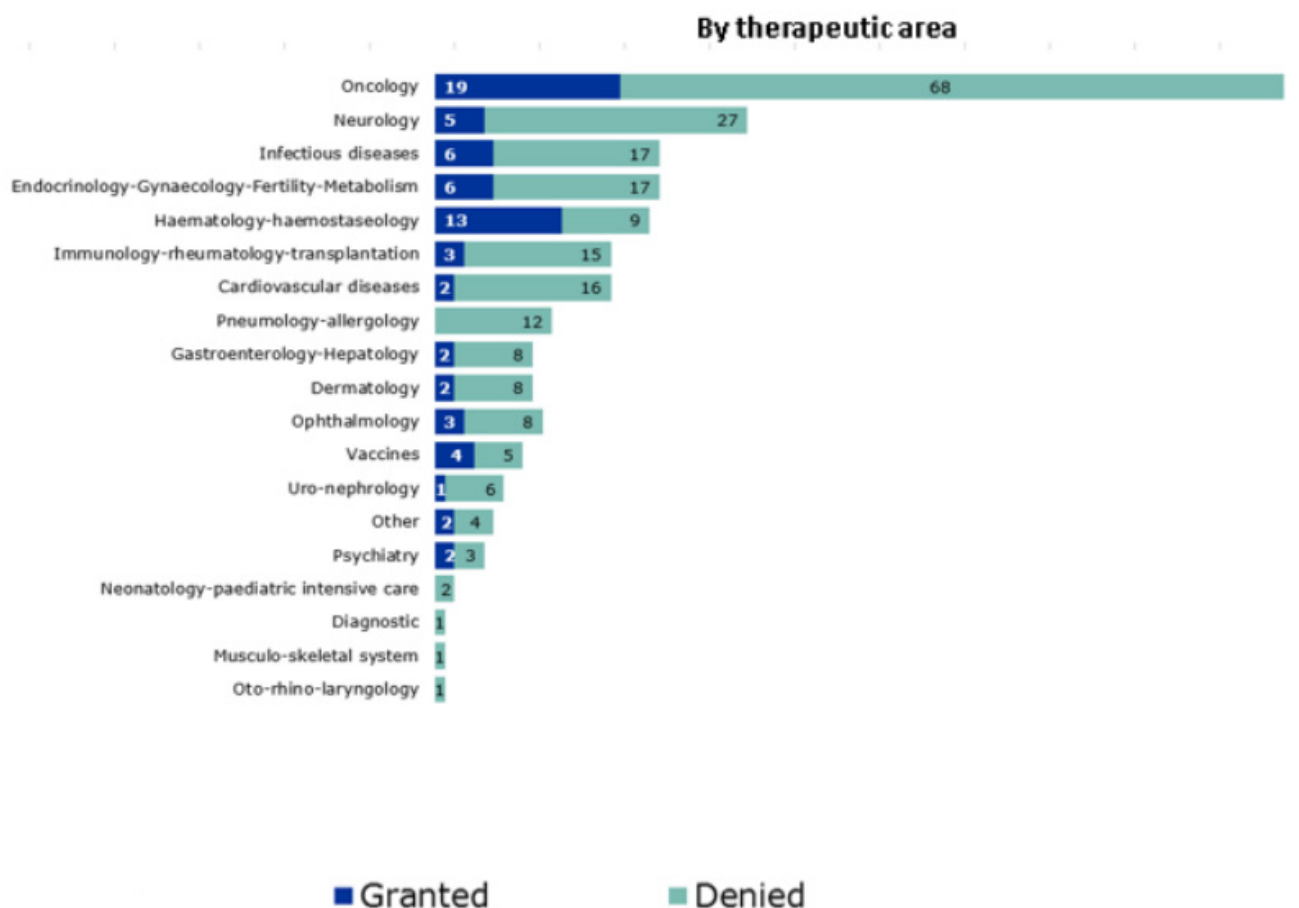


Figure 20 : aires thérapeutiques des produits dont une demande de programme PRIME a été faite au 23 juillet 2020 66

Ce dispositif est très utilisé pour les MTI ; en effet 4 MTI actuellement sur le marché sont passés par le programme PRIME. Il s'agit de YESCARTA®, KYMRIA®⁶⁶, ZYNTEGLO®, ZOLGENSMA®.

Actuellement, 23 MTI sont éligibles à ce programme et sont en cours de développement ⁶⁷.

F. Aides aux petites et moyennes entreprises

De nombreuses réductions de taxe sont prévues dans le cas de développement des MTI afin de soutenir leur développement. Ces aides sont d'autant plus importantes pour les structures académiques ou pour les petites et moyennes entreprises.

Nous développerons juste après les 2 types d'aide possibles pour les PME ; d'une part les aides pour le volet administratif et réglementaire et d'autre part les aides financières.

⁶⁶ « Recommendations on Eligibility to PRIME Scheme ».

⁶⁷ « List of products granted eligibility prime EMA ».

1. Assistance administrative et réglementaire

Elles reçoivent une aide précoce afin de les aiguiller sur les différents systèmes auxquels elles sont éligibles grâce principalement au bureau des PME.

Une assistance via téléphone, email ou même grâce à des réunions physiques est envisageable. Un bureau des PME est mis en place et peut fournir une aide.

Parmi les différentes aides possibles, on compte :

- Réunion de formation
- Aide aux designs des études précliniques et cliniques
- Avis scientifiques
- Mise en relation avec des experts européens
- Réunion de pré-soumission
- Aide à la classification, innovative task force, PRIME
- Aide à la traduction de l'AMM dans toutes langues officielles de l'UE

La proportion des PME qui développent des MTI est assez importante. Ainsi, les PME représentent plus de 60 % des avis scientifiques demandés dans le cadre de développement des MTI.

2. Réductions financières

De nombreuses baisses de taxes sont prévues (en général 90%), pouvant aller jusqu'à la suppression totale de la redevance.

Ces réductions sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Procédure	Incitations financières
Avis scientifique	100% de réduction pour les produits orphelins
	90% de réduction pour les PME
	100% de réduction pour les produits éligibles à prime
	90% de réduction pour les médicaments vétérinaires
Inspection (pré-autorisation)	Réduction et report de 90% des frais

	100% de réduction pour les médicaments orphelins
Demande d'AMM	Report de la redevance jusqu'à la fin de la procédure d'AMM
	Exonération de la redevance lorsque les conseils de l'EMA sont suivis et que la demande d'AMM n'aboutit pas
	Réduction de 100% pour les médicaments orphelins
Services administratifs	Réduction de 100%
Services scientifiques	90% de réduction pour les produits non orphelins
	100% de réduction pour les médicaments orphelins
Inspection	90% de réduction
Pharmacovigilance	Exonération des frais pour les microentreprises
	40% de réduction pour les PME

Figure 21 : résumés des réductions applicables aux PME's dans le cadre du développement des MTI (traduis du site de l'EMA) ⁶⁸

Toutes ces mesures permettent de soutenir et d'inciter au développement des MTI qui est le plus souvent perçu comme long, fastidieux et particulièrement coûteux.

On estime que grâce à ces mesures, le développement de MTI a augmenté dans l'UE, même si cela n'aboutit pas toujours à l'obtention de l'AMM.

G. Usage compassionnel

L'usage compassionnel prévu par l'article 83 du règlement 728/2004 permet l'utilisation d'un médicament n'ayant pas d'AMM dans des conditions spécifiques,

⁶⁸ « Supporting SMEs ».

pour des pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitements satisfaisants et pour des patients ne pouvant pas participer à des essais cliniques.

Cependant, l'EMA ne fournit pas de cadre juridique à l'usage compassionnel qui est directement régulé par les états membres.

Nous détaillons ci-dessous l'usage compassionnel tel qu'il est pensé et régulé en France.

1. L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Au terme de l'article du code de santé publique (CSP) Art L. 5121-8⁶⁹ et L. 5121-9-1⁷⁰ du, l'usage compassionnel prend la forme de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) « *ne font pas obstacle à l'utilisation, à titre exceptionnel, de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée* »

De plus, l'efficacité et la sécurité du produit doivent être fortement présumées par les résultats des essais cliniques.

Il existe 2 types d'ATU :

- ATU de cohorte : sur demande du laboratoire pour des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées. La demande d'AMM doit avoir été déposée où l'entreprise doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé.
- ATU nominative : sur la demande d'un médecin pour un patient nommé ne pouvant pas participer aux essais cliniques. Elles sont accordées si l'efficacité et la sécurité des médicaments sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

L'autorisation est accordée pour l'ANSM pour un an maximum (renouvelable).

Les produits ne sont disponibles que dans le circuit hospitalier.

Depuis 2019, une ATU de cohorte est également possible pour les produits ayant déjà une AMM, dans le cadre d'une extension d'indication.

⁶⁹ « Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance ».

⁷⁰ « Article L5121-9-1 - Code de la santé publique - Légifrance ».

Conformément aux dispositions de l'article Article L5121-12 du CSP ⁷¹ ; dans le cadre des ATU de cohorte et pour certaines ATU nominative, des protocoles d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) sont mis en place. Ce PUT permet de fixer les conditions de suivi des patients traités (données cliniques sur l'efficacité, les effets indésirables ...).

L'avantage de ce dispositif est que le produit est directement pris en charge par la sécurité sociale via le fond de financement de l'innovation thérapeutique.

Le laboratoire fixe librement son prix.

Cependant, conformément à l'article Article L162-16-5-1 du code de sécurité sociale ⁷² (CSS) si le chiffre d'affaires du produit est supérieur à 30 millions, le montant de l'indemnité est maximum de 10 000 euros par patient.

Si lors de la fixation du prix (après obtention de l'AMM), le prix obtenu est inférieur au prix revendiqué lors de l'ATU, le laboratoire devra reverser la différence.

Ce dispositif, maintes fois amendé, existe depuis 1994 et a permis l'accès précoce à de nombreux traitements innovants dont des MTI. Ainsi, 4 MTI ont pu bénéficier d'une ATU de cohorte ces dernières années :

- YESCARTA® : arrêt de l'ATU en décembre 2018
- KYMRIAH® : arrêt de l'ATU en mars 2019
- LUXTURNA® : arrêt de l'ATU en avril 2019
- ZOLGENSMA® : ATU en cours actuellement

BILAN DES ATU NOMINATIVES					
	2014	2015	2016	2017	2018
Octrois d'ATUn	25 521	24 791	27 095	22 295	21 633
Médicaments mis à disposition par an	208	219	205	253	217
Patients inclus	18 831 <i>dont 12 822 en initiation de traitement</i>	17 829 <i>dont 12 175 en initiation de traitement</i>	19 625 <i>dont 14 029 en initiation de traitement</i>	16 621 <i>dont 11 390 en initiation de traitement</i>	15 987 <i>dont 11 342 en initiation de traitement</i>

Figure 22 : Bilan des ATU nominatives de 2014 à 2018 ⁷³

⁷¹ « Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance ».

⁷² « Article L162-16-5-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ».

⁷³ « Rapport d'activité ANSM 2018 ».

BILAN DES ATU DE COHORTE					
	2014	2015	2016	2017	2018
Nouvelles substances ayant obtenu une ATUc	25	13	10	11	20
Médicaments sous ATUc ayant obtenu l'AMM	24	12	9	8	16
Patients nouvellement inclus	12 111	10 216	11 909	8 250	5 642

Figure 23 : Bilan des ATU de cohorte de 2014 à 2018.³⁷

Ainsi, en 2018, plus de 20 000 patients ont pu bénéficier d'un traitement sous ATU.

2. Le post-ATU

Comme institué dans le L.162-16-5-2 du CSS ⁷⁴, le dispositif post ATU prend le relais du système d'ATU.

Le dispositif d'ATU prend fin lorsque le produit a eu son AMM dans un délai d'un à trois mois.

Afin de maintenir l'accessibilité du produit et ne pas priver les patients d'un traitement, sous réserve que le titulaire dépose dans un délai maximum d'un mois une demande de prise en charge du médicament, le médicament peut entrer dans un dispositif de post-ATU.

Ce dispositif permet au produit d'être toujours pris en charge en relais de l'ATU, cela au prix librement fixé encore à ce stade par l'industriel.

Dans le cas de l'ATU de cohorte, de nouveaux patients peuvent être inclus dans le dispositif (il faut que l'indication du traitement soit mentionnée dans l'AMM). Ce n'est pas le cas pour les ATUs nominatives dont la prise en charge est garantie seulement si le traitement a été initié pendant l'ATU ⁷⁵.

⁷⁴ « Article L162-16-5-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ».

⁷⁵ DGOS ;DGS, « Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et dispositif post-ATU ».

KYMRIAH® et YESCARTA® ont pu bénéficier de ce dispositif jusqu'à leur inscription sur la liste des produits remboursables. LUXTURNA® bénéficie actuellement de ce système dans l'attente de son inscription en liste en sus.

Ce dispositif semble porter ses fruits, car les produits sous ATU sont disponibles en moyenne 210 jours avant l'obtention de l'AMM.

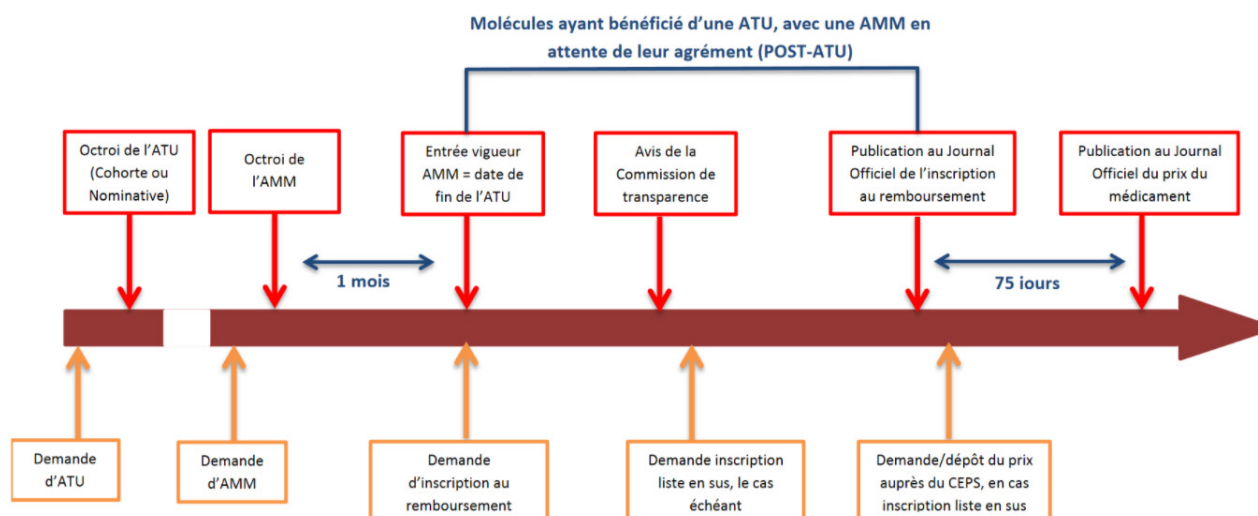


Figure 24 : Circuit d'un produit bénéficiant d'une ATU⁷⁶

⁷⁶ « Les Comptes de la Sécurité Sociale - septembre 2017 ».

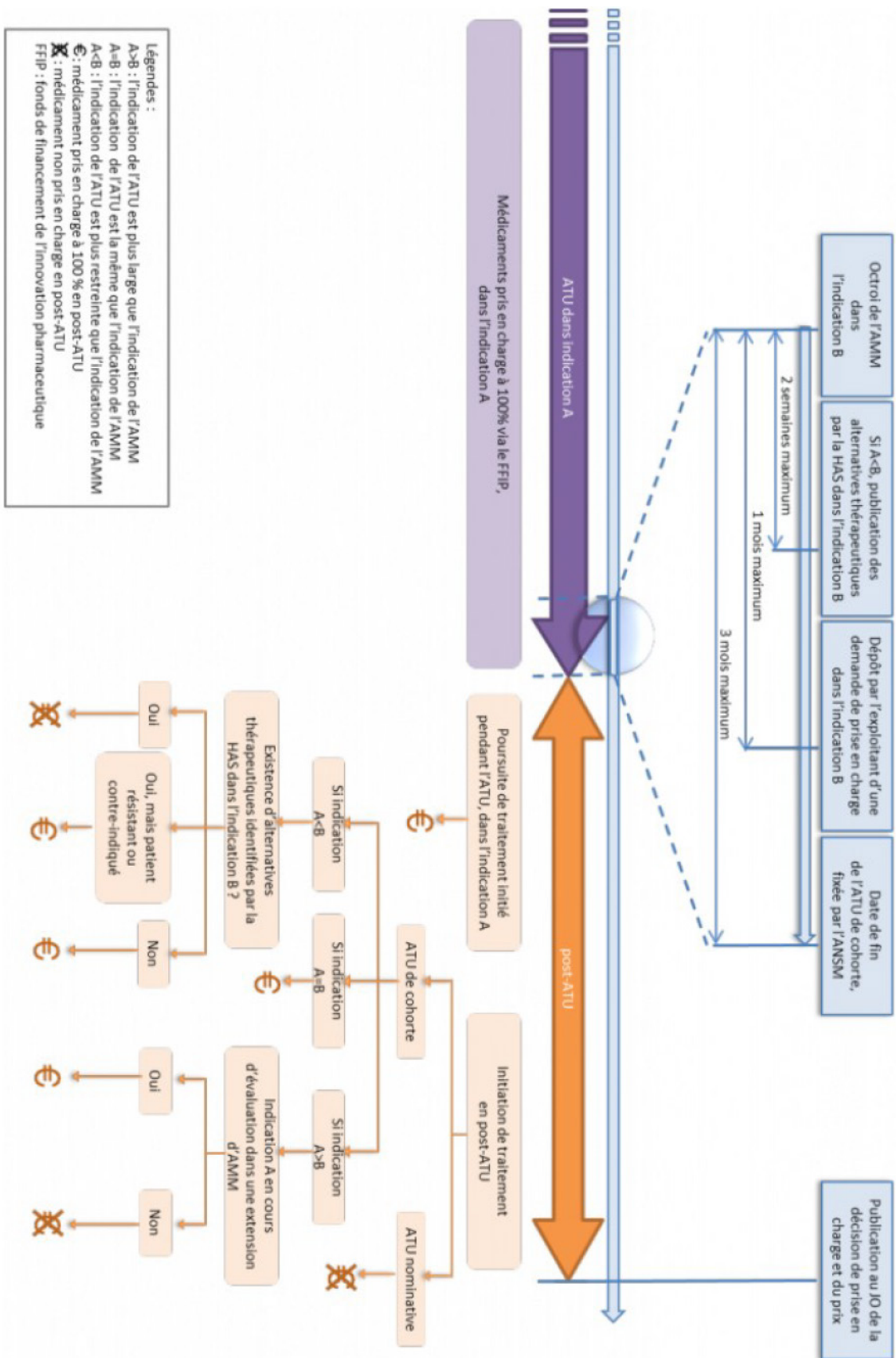


Figure 25 : Modalités de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments en ATU et en post-ATU ⁷⁷

⁷⁷ « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce ».

VI. L'accès au marché en France

Dès l'octroi de l'AMM, le demandeur peut solliciter la prise en charge de son produit en demandant son inscription sur une liste de remboursement.

- Pour les médicaments dans le circuit ville, le laboratoire devra solliciter l'inscription sur la liste ville ;
- Pour les médicaments dans le circuit hospitalier, le laboratoire devra solliciter nécessairement une inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités. Cette seule inscription ne conduira toutefois qu'à un financement du médicament concerné dans le cadre des forfaits hospitaliers, largement insuffisant en général pour absorber le coût des médicaments innovants. C'est alors une inscription sur la liste en sus que le laboratoire devra solliciter pour son produit. Si le médicament a vocation à être rétrocédé par les établissements de santé à des patients ambulatoires, c'est l'inscription sur la liste de rétrocession qui devra également être sollicitée.

Toutes ces démarches impliqueront nécessairement une évaluation préalable par la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé (HAS).

Par ailleurs, pour les médicaments qui seront inscrits sur la liste ville, la liste en sus ou la liste de rétrocession, leur prix fera l'objet d'une convention entre le laboratoire et le comité économique des produits de santé (CEPS).

Ainsi, en France, plusieurs entités interviennent dans ce processus complexe. Une grande partie du travail est effectuée par la Haute Autorité de Santé (HAS), en particulier via la commission de la transparence et la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). L'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) intervient également.

La décision finale revient au Ministère de la santé.

Afin d'appréhender au mieux ce processus complexe, nous détaillerons dans un premier temps les modalités de fixation du SMR et de l'ASMR. Puis nous aborderons le dispositif de remboursement et de fixation du prix. Nous poursuivrons en détaillant le processus d'évaluation anticipé, le processus de prise en charge conditionnel et le projet EUnetHTA. Pour clôturer cette partie, un bilan des spécialités prises en charge en France est réalisé.

A. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR)

La première étape consiste à déterminer le service médical rendu (SMR), ainsi que sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR). C'est la Commission de la Transparence (faisant partie intégrante de la HAS) qui évalue le dossier avec l'ensemble des données scientifiques disponibles afin de déterminer le SMR et l'ASMR.

Conformément à l'article R163-3 du CSS ⁷⁸ ; le SMR est évalué en fonction de :

- La gravité de l'affection
- L'efficacité et les effets indésirables
- Le caractère curatif, préventif ou symptomatique
- La place dans la stratégie thérapeutique
- L'intérêt en matière de santé publique

Le SMR est alors évalué selon 4 niveaux : important, modéré, faible, insuffisant et sert à déterminer si le médicament est éligible à un remboursement, ainsi que le taux de remboursement.

L'ASMR se divise, quant à lui, en 5 niveaux ⁷⁹ :

- Progrès thérapeutique majeur : ASMR I
- Progrès thérapeutique important : ASMR II
- Progrès thérapeutique modéré : ASMR III
- Progrès thérapeutique mineur : ASMR IV
- Absence d'amélioration : ASMR V

L'ASMR est évalué en fonction du progrès thérapeutique du produit par rapport aux autres alternatives thérapeutiques éventuellement disponibles sur le marché, du besoin thérapeutique et de l'impact sur la qualité de vie. Il est essentiellement utilisé pour la fixation du prix.

B. Le remboursement

Les MTI sont conditionnés à un usage hospitalier. Nous développerons tout d'abord les caractéristiques de la liste des médicaments agréés aux collectivités, puis à la liste en sus, pour terminer par la liste de rétrocession.

⁷⁸ « Article R163-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ».

⁷⁹ « Article R163-18 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ».

L'UNCAM se base sur le SMR pour fixer le taux de remboursement.

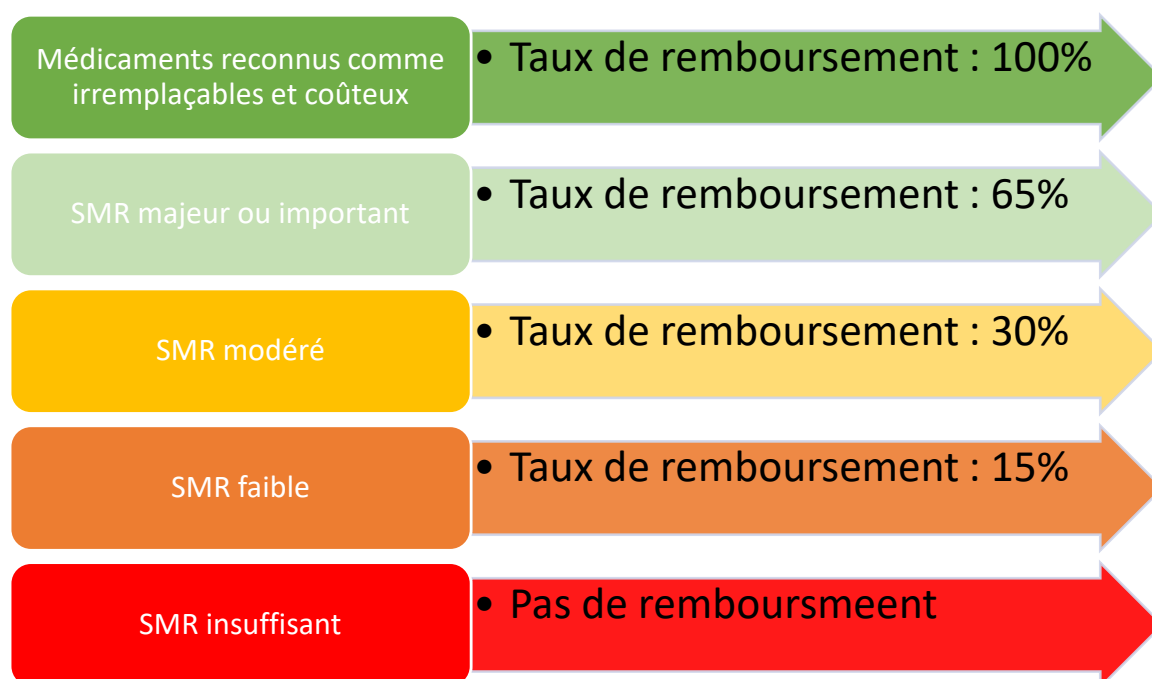


Figure 26 : SMR et taux de remboursement

Un arrêté ministériel est publié précisant l'accès au remboursement ainsi que la fixation du taux par le directeur général de l'UNCAM.

Il pourra par la suite être distribué en officine, ou dans des établissements de santé selon les différentes modalités en vigueur (médicaments agréés aux collectivités, liste en sus, liste de rétrocession).

1. La liste des médicaments agréés aux collectivités

Les MTI sont réservés principalement à l'usage hospitalier.

Le laboratoire demande alors une inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

L'inscription sur cette liste permet son achat, sa fourniture et son utilisation par les établissements de santé ainsi que sa prise en charge par l'assurance maladie.

Le financement des médicaments à l'hôpital se fait via les groupes homogènes de séjour (GHS) dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Ce type de financement permet de couvrir de façon forfaitaire le tarif des prestations d'hospitalisation (frais d'hospitalisation, actes réalisés et médicaments).

Les coûts des médicaments utilisés lors de l'hospitalisation doivent alors entrer dans ce GSH.

Pour le MTI, qui sont la plupart du temps très coûteux, la prise en charge via ce système n'est pas possible. Pour pallier ce dysfonctionnement, la liste en sus a été mise en place.

2. Liste en sus

Conformément à l'article L.162-22-7⁸⁰ du CSS ; la liste en sus est un dispositif dérogatoire qui permet la prise en charge des médicaments innovants et coûteux afin de garantir équitablement à chaque patient l'accès à l'innovation.

Les modalités d'inscription sur cette liste sont précisées par le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016⁸¹. Afin de pouvoir prétendre à l'inscription sur cette liste, il faut :

- SMR majeur ou important
- ASMR majeur (I), important (II) ou modéré (III)
 - Il peut être mineur (IV) si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent.
 - Il peut être mineur (IV) ou absent (V) lorsque les comparateurs sont déjà inscrits sur la liste en sus
- L'administration se fait majoritairement au cours d'une hospitalisation
- Le coût moyen estimé de traitement n'est pas compatible avec les tarifs des séjours concernés (coût supérieur à 30% du tarif de prestation)⁸²

Depuis 2014, l'inscription sur cette liste se fait indication par indication thérapeutique.

Pour émettre son avis, le ministère chargé de la santé et de la sécurité sociale se base sur l'avis de la commission de la transparence, sur les éléments de l'étude d'impact financier, mais également sur les prix pratiqués en Allemagne, Royaume-Uni, Italie, et en Espagne.

Un prix de remboursement est ensuite fixé après négociation avec le CEPS.

3. Liste de rétrocession

La liste de rétrocession correspond à une liste de médicaments disposant d'une AMM qui peuvent être délivrés au public par des pharmacies à usage intérieur (PUI) à des patients en ambulatoire. Cela concerne notamment des médicaments qui ont

⁸⁰ « Article L162-22-7 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ».

⁸¹ « Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance ».

⁸² « Nouvelle gestion de la liste en sus des spécialités pharmaceutiques ».

des dispositions particulières en matière de dispensation et qui nécessitent un suivi particulier.

Un avis de prix de cession est délivré par le CEPS (après négociation avec le laboratoire dans le cadre d'un processus conventionnel), ainsi qu'un taux de remboursement par l'UNCAM.

Pour finir, la Direction de la sécurité sociale (DSS) et la Direction générale de la santé (DGS) émettent un arrêté de prise en charge au titre de la rétrocession.

C. Le prix

Nous verrons ci-dessous, les modalités de fixation du prix en France ; ainsi que les caractéristiques du prix européen.

1. En France

Pour les produits destinés aux marchés hospitaliers, n'étant ni sur la liste de rétrocession, ni sur la liste en sus, le prix est fixé librement par le laboratoire.

Dans les autres cas, un prix doit être fixé par le CEPS après négociation avec l'industriel.

Pour les produits ayant un chiffre d'affaires prévisionnel égal ou supérieur à 20 millions d'euros, une analyse d'impact budgétaire est demandée au laboratoire afin que le CEPS puisse estimer l'impact de la prise en charge du produit par l'assurance maladie (avis d'efficience) ⁸³.

Pour pouvoir fixer le prix, le CEPS se base sur l'avis de la commission de la transparence et plus particulièrement sur l'ASMR, sur le prix des médicaments qui ont la même indication, sur le nombre de patients potentiels, sur le volume des ventes prévu, sur le prix pratiqué dans les autres pays de l'UE et le cas échéant sur l'avis d'efficience rendu par la CEESP.

En effet, rappelons que pour les médicaments innovants avec un ASMR de I à III ayant un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie, la Commission évaluation économique et de santé publique (CEESP) intervient afin d'émettre un avis d'efficience.

Le rapport se base sur un ratio entre le coût du traitement et le nombre d'année de vie supplémentaire en bonne santé.

⁸³ HAS, « Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement ».

Tout cela permet d'éclairer le CEPS afin de déterminer un prix juste qui pourra être assumé par la collectivité.

Après négociation avec l'industriel, en cas d'accord, le prix public est publié au journal officiel. A défaut d'accord, le CEPS peut fixer d'autorité le prix, pratique toutefois extrêmement rare, un accord étant en général trouvé, parfois au prix de longues discussions et de concession du laboratoire par rapport à ses prétentions initiales.

2. Prix européen

Ce prix européen consiste à accorder un prix fabricant hors taxe qui ne peut être inférieur au prix le plus bas pratiqué dans les pays suivants : Royaume Uni, Italie, Espagne et Allemagne.

Cette garantie d'un prix européen s'applique à tous les produits ayant un ASMR entre I et III. Le médicament doit avoir bénéficié d'un avis d'efficacité sans réserve majeure.

Ce prix est garanti pour une durée de 5 ans.

Ce prix ne concerne que le prix facial (prix officiel inscrit au JO), et des remises peuvent être négociées par le CEPS avec les industriels. Le montant des remises est tenu secret, et donc le prix « réel » ou prix net du médicament n'est pas connu par le grand public.

D. Procédures d'évaluation anticipée « fast-tracking »

Cette procédure est réservée aux médicaments « présumé innovant » afin de pouvoir rendre un avis rapidement juste après l'obtention de l'AMM.

La première étape consiste à faire qualifier le produit comme innovant par le bureau de la commission de la transparence.

Un médicament est présumé innovant si :

- Il constitue une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie
- Il est susceptible d'apporter un progrès cliniquement pertinent
- Il répond à un besoin encore non couvert ou mal couvert ⁸⁴

Après avoir obtenu cette qualification, l'industriel dépose un dossier de prise en charge avant l'avis positif du CHMP afin de permettre une évaluation précoce du

⁸⁴ « PROCEDURES D'EVALUATION ANTICIPEE « FAST-TRACKING ».

dossier. En cas d'obtention de l'AMM, il devra par la suite déposer un dossier de prise en charge final avec la notification de l'AMM française.

E. Prise en charge conditionnel

Il n'est pas toujours aisé de rendre un avis pour certains médicaments innovants du fait du peu de données disponibles et de certaines incertitudes concernant leur efficacité et leur tolérance en population réelle. La complexité de la prise en charge résulte du fait que les MTI ciblent la plupart du temps des maladies rares n'ayant pas d'autres traitements auxquels on pourrait les comparer.

De plus, certains MTI n'ont qu'une AMM conditionnelle, voire une AMM sous circonstances exceptionnelles.

Afin de ne pas retarder l'accès à l'innovation pour les médicaments traitant des maladies graves avec un besoin médical non couvert, l'HAS a mis en place depuis 2015, un dispositif de prise en charge temporaire conditionnel.

Ces produits feront l'objet d'une réévaluation dans un délai maximum de 3 ans et devront fournir des résultats d'études plus poussées ou des données issues du suivi des patients (utilisation en vie réelle).

Dans le cas de résultats peu probants, le remboursement peut être suspendu et le prix fixé ne sera plus d'actualité. Des remboursements pourront même être demandés au laboratoire.

F. Le projet EUnetHTA

L'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) est un réseau européen d'évaluation des produits de santé.

Au niveau européen la directive 89/105/CEE⁸⁵ pose les grands principes en matière de prise en charge.

Chaque état fixe ses dispositions particulières en matière de prise en charge. Ce réseau permet donc de mutualiser au niveau européen les informations afin de soutenir et de faciliter les politiques publiques de chaque état.

Pour les médicaments innovants, ce projet propose à l'industriel de rencontrer plusieurs institutions européennes responsables de la prise en charge dans leur pays

⁸⁵ « Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie ».

respectif. Ce dialogue précoce s'effectue en parallèle du dépôt de la demande d'AMM. Cela permet par la suite une évaluation plus rapide et pertinente par chaque état.

G. Spécialités remboursées en France

Nom du produit	SMR ASMR	Remboursement	Prix	Spécificités
HOLOCLAR®	SMR important ASMR IV	Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital (liste des collectivités) Taux de remboursement : 65%	NA	Déficience grave des cellules souches limbiques causée par des brûlures
IMLYGIC®	X			Remboursement non demandé
STRIMVELIS®	X			Remboursement non demandé
SPHEROX®	SMR insuffisant	Avis défavorable au remboursement		
ALOFISEL®⁸⁶	SMR important ASMR IV	Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital (liste des collectivités) Inscription liste en sus	55 134€	
YESCARTA®⁸⁷	SMR important ASMR III	Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital (liste des collectivités) Usage réservé à un nombre restreint de centres qualifié à l'usage des CAR T Inscription liste en sus	333 867 €	Avis d'efficience Recueil de données à mettre en place pour les patients traités en France (à déposer annuellement à l'HAS)
KYMRIAH®⁸⁸	SMR important ASMR IV (indication lymphome) ASMR III (indication leucémie)	Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital (liste des collectivités) Usage réservé à un nombre restreint de	303 916€	Avis d'efficience Recueil de données à mettre en place pour les patients traités en France (à déposer

⁸⁶ « Base des médicaments et informations tarifaires ».

⁸⁷ « OMÉDIT Centre - Catalogue ».

⁸⁸ « OMÉDIT Centre - Catalogue ».

		centres qualifié à l'usage des CAR T Inscription liste en sus		annuellement à l'HAS)
LUXTURNA®	SMR important ASMR II	Financé via le système post ATU Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital (liste des collectivités) → dans l'attente de l'inscription en liste en sus et de fixation du prix	X	Suivi des patients traités par LUXTURNA® demandé (réévaluation dans 5 ans)
ZOLGENSMA®				ATU de cohorte en cours
ZYNTGLO®	SMR important ASMR III	Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital (liste des collectivités) → dans l'attente de l'inscription en liste en sus et de fixation du prix		AMM conditionnelle Prise en charge temporaire

Seuls les produits sous ATU (ou post ATU) ou en liste en sus⁸⁹ sont réellement accessibles en France (car pris en charge par la collectivité). En France, cela concerne les spécialités suivantes : ALOFISEL® ; YESCARTA® ; KYMRIAH® LUXTURNA® et ZOLGENSMA®

HOLOCLAR® est remboursable mais il n'est pas inscriptible sur la « liste en sus ». Son prix d'environ 95 000 euros est alors incompatible avec son utilisation en pratique (prix beaucoup trop élevé pour faire partie du GHS).

IMLYGIC® et STRIMVELIS® ne sont pas non plus accessibles sur le sol français car ils ne sont pas dans un dispositif d'accès précoce et les laboratoires n'ont pas fait de demande de prise en charge auprès de l'HAS.

⁸⁹ DGOS_Michel.C et al., « Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus ».

SPHEROX® ; ayant eu un SMR insuffisant, a reçu un avis défavorable au remboursement en Juin 2020 ⁹⁰. L'HAS explique cela un rapport bénéfice/risque mal établi et par la présence d'alternatives chirurgicales dans l'indication demandée.

⁹⁰ « Comission de la transparence - SPHEROX ».

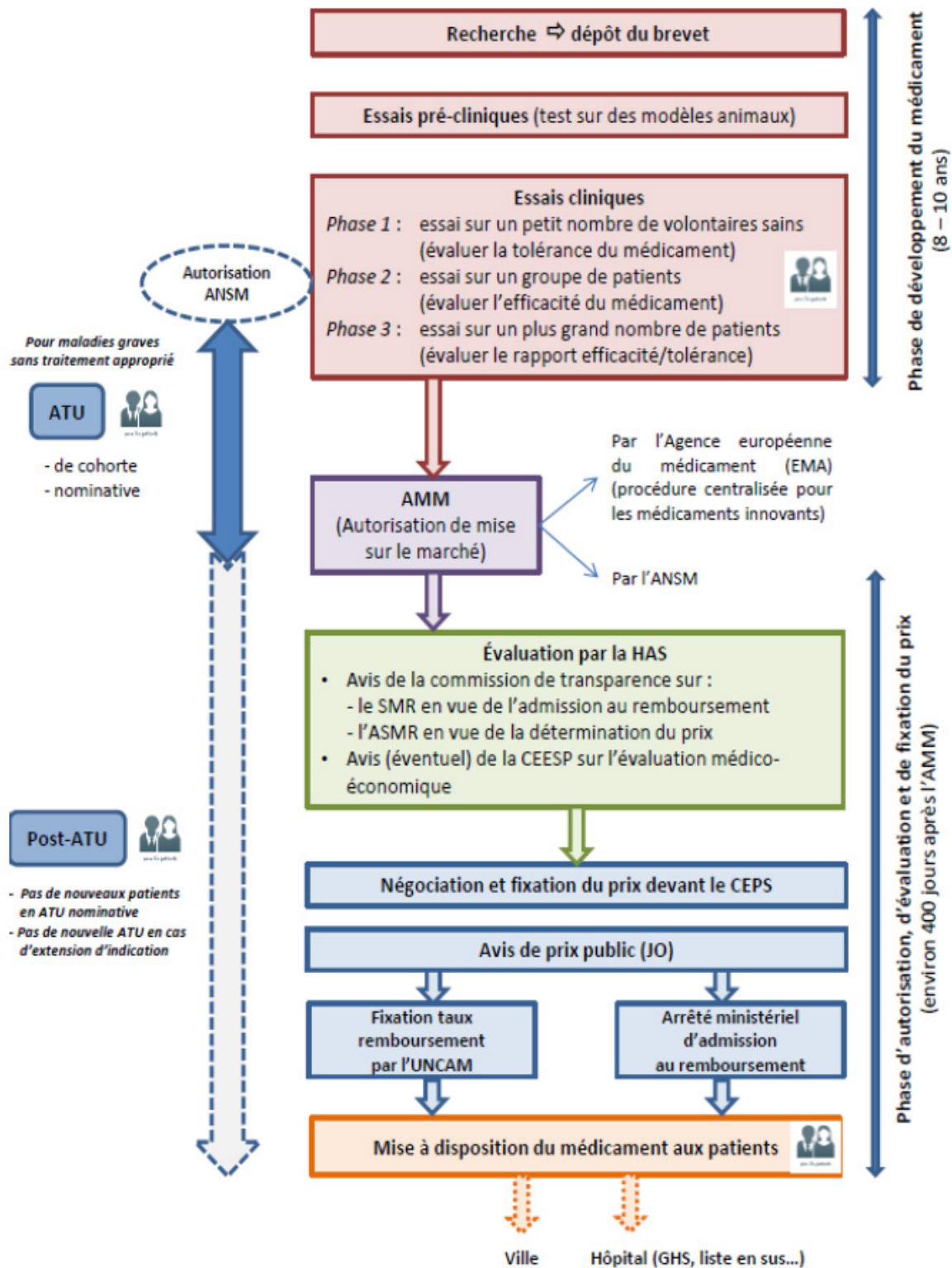


Figure 27 : Le parcours d'accès au marché d'un médicament en France ⁹¹

⁹¹ « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce ».

VII. **Les limites du système français**

Dans cette dernière partie, nous aborderons les limites de notre système national.

Dans un premier temps, nous aborderons les problèmes rencontrés lors de la phase de prise en charge, nous poursuivrons en abordant le problème des prix des MTI.

Nous terminerons en développant les déficiences du système compassionnel.

A. Les limites du système de prise en charge

Premièrement, nous aborderons la question des délais administratifs. Puis nous traiterons la pertinence du système actuel d'évaluation du SMR et de l'ASMR ; ainsi que des règles d'inscription en liste en sus. Nous terminerons en détaillant les mesures prises par l'HAS dans son plan d'action pour l'innovation, et en présentant les premiers résultats.

1. Délais administratifs importants

Après l'obtention de l'AMM, il reste l'étape indispensable de prise en charge du produit.

Si nous ne prenons pas en compte le dispositif d'ATU, la France arrive en queue de peloton pour l'accès au marché, avec un délai moyen de fixation du prix et du remboursement de 498 jours.

Le délai de 180 jours fixé au niveau européen par la directive 89/105/CEE⁹², n'est malheureusement respecté que dans peu de pays.

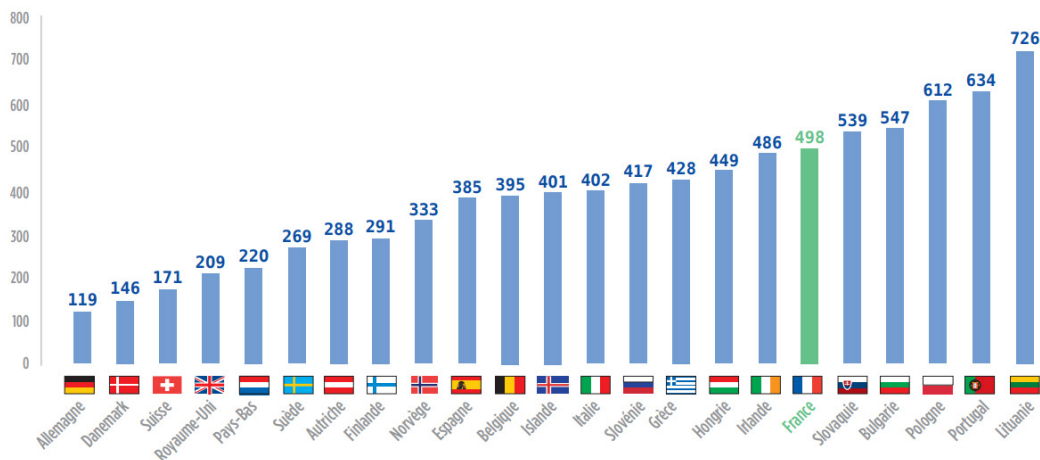
L'Allemagne apparaît comme le pays ayant les délais les plus courts pour l'accès au marché. En effet, pour les médicaments innovants, le prix est fixé librement par l'industriel pour la première année de commercialisation dans l'attente de la procédure de fixation du prix/remboursement. Les produits sont ainsi rapidement disponibles après l'obtention de l'AMM.

⁹² « Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie ».

52 **DÉLAIS MOYENS D'ACCÈS AU MARCHÉ***

(prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte des produits ayant été sous ATU/post-ATU)

Source : Patients W.A.I.T. Indicator - EFPIA** - Avril 2019



* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché entre 2015 et 2017 ; évaluation du délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation.
 ** EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

Figure 28 : Délai moyen d'accès au marché en Europe ⁹³

Ce délai n'est pas réduit pour les médicaments sous ATU (environ 361 jours à partir du dépôt du dossier par les industriels).

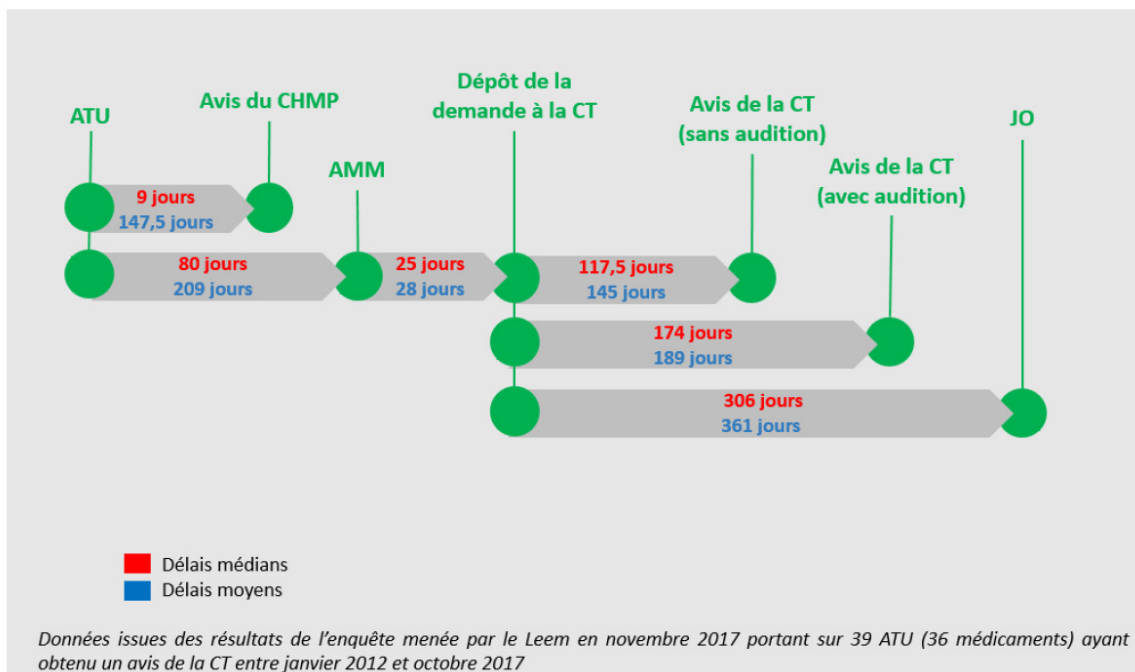


Figure 29 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU. ⁹⁴

⁹³ « LEEM - bilan économique 2019.pdf ».

⁹⁴ « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ».

Ce qui peut expliquer ce ralentissement est l'augmentation du nombre de dossiers déposés chaque année par les industriels (qui a quasiment doublé depuis 2010).

Graphique 31 – Nombre de dossiers déposés par les industriels

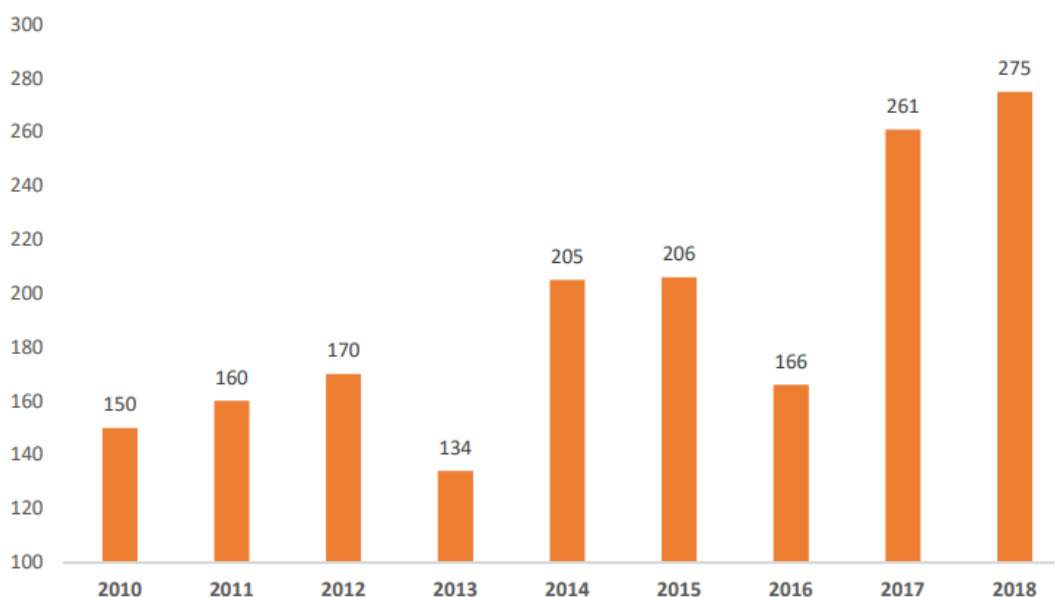


Figure 30 : nombre de dossiers déposés par les industriels à l'HAS ⁹⁵

Le ralentissement majeur et qui est spécifique aux produits innovants est dû aux manques de données fournies par les industriels pour supporter leur demande. En effet, avec toutes les procédures de dérogation facilitant l'obtention de l'AMM, les AMMs sont délivrées de plus en plus rapidement par l'EMA sur la base de données scientifiques parfois simplement préliminaires. L'évaluation n'est donc pas facile et suscite de nombreuses réserves. De plus, le coût de ces traitements est très important et a un impact sur les finances publiques.

Ces produits arrivant souvent comme des innovations importantes, il est très difficile de trouver un comparateur pertinent.

Même si des lourdeurs persistent, il est important de signaler que depuis 2018, la HAS a considérablement réduit ses délais et travaille à mettre en place des outils pour fluidifier le processus.

Ainsi, dans le dernier rapport d'activité de la HAS de 2018, on peut voir que le délai moyen de traitement d'une demande est passé à 253 jours en moyenne (au lieu de 424 jours).

⁹⁵ « CEPS rapport d'activité 2018 ».

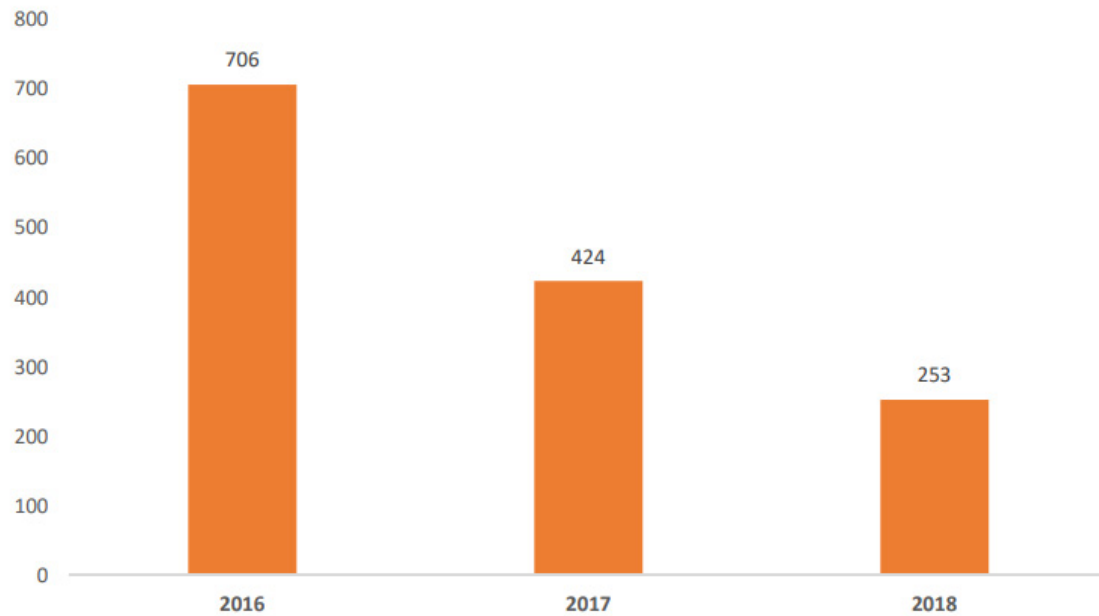


Figure 31 : Délai moyen en jour de l’instruction d’un dossier par la HAS et le CEPS ⁹⁶

De plus, des rencontres précoces avec les industriels ou des processus d’évaluation anticipée sont mis en place. Malheureusement, ces dispositifs sont encore trop peu utilisés par les industriels.

2. Pertinence de l’évaluation du SMR et de l’ASMR

Malgré une AMM européenne, certains produits se retrouvent après évaluation de la HAS avec un SMR ou ASMR assez faible.

Cela a été le cas de SPHEROX®, qui a eu un SMR insuffisant en juin 2020, l’excluant d’office de toute forme de prise.

La HAS a des critères très rigoureux pour la détermination du SMR et de l’ASMR ⁹⁷. Ces critères ne sont probablement plus adaptés aux produits innovants.

La HAS émet très souvent des réserves sur le design des études et sur la robustesse des données fournies par le demandeur (en particulier en matière d’efficacité et de tolérance). Or tous ces éléments ont fait l’objet d’une étude poussée lors de la demande d’AMM.

⁹⁶ « CEPS rapport d’activité 2018 ».

⁹⁷ « Doctrine de la commission de la transparence ».

De plus, au vu de la population restreinte dans les pathologies traitées, il est la plupart du temps scientifiquement impossible pour les industriels de fournir des données plus complètes.

Le fait que l'EMA accorde plus fréquemment des AMM conditionnelles, basées sur des données préliminaires, met la HAS dans une position difficile. Ne disposant pas de tous les éléments pour effectuer une évaluation correcte, la HAS a du mal à se positionner.

Concernant l'ASMR, les MTI actuellement sur le marché ont obtenu des ASMR III (progrès thérapeutique modéré), voir IV (progrès thérapeutique mineur).

Ces dernières années, l'HAS n'a octroyé d'un seul ASMR de niveau I (pour le vaccin contre Ebola).

Cependant, tous les MTI (sauf IMLYGIC® et SPHEROX®) ont obtenu la désignation de médicament orphelin. Ils répondent donc par définition à un besoin thérapeutique établi, sans alternative adéquate sur le marché.

Cette désignation en tant que médicament orphelin prouve bien qu'un besoin non couvert existe, il n'a cependant pas permis d'améliorer l'ASMR de ces produits.

La notion de « comparateur clinique pertinent »⁹⁸, élément majeur lors de l'évaluation de l'ASMR ; n'est également pas très applicable aux produits innovants. En effet, ces produits arrivent la plupart du temps comme des innovations de rupture, il est alors difficile d'envisager un comparateur pertinent.

Un autre point à prendre en compte est que, du fait de la spécificité des maladies traitées, la HAS n'a pas forcément toutes les compétences en interne pour l'évaluation. Pour des raisons de lien / conflit d'intérêt, la HAS ne fait pas toujours appel aux spécialistes de ces maladies rares en France (ces spécialistes, peu nombreux, ont déjà été consultés la plupart du temps par l'industriel lors du développement du produit).

Le processus de fixation du SMR et ASMR reste donc peu prédictible et opaque. Cela est d'autant plus important qu'ils conditionnent l'inscription sur la liste en sus, essentielle pour garantir une prise en charge.

⁹⁸ « Doctrine de la commission de la transparence ».

Le rapport de l'institut Montaigne⁹⁹ et le rapport du Sénat¹⁰⁰ sur l'innovation en 2018 s'accordent sur ce sujet et proposent de revoir ce modèle afin de le rendre plus prévisible et de l'adapter au mieux aux produits innovants.

Le rapport de Dominique Polton de 2015¹⁰¹ préconisait de remplacer le SMR et l'ASMR, par un nouvel indicateur unique « la valeur thérapeutique relative ». Cet indicateur se baserait sur :

- la quantité d'effet (d'efficacité, tolérance et qualité de vie)
- la gravité de la maladie,
- la pertinence de l'effet,
- la qualité de la démonstration,
- la place dans la stratégie thérapeutique.

Un groupe de travail a été créé en 2018 pour étudier le sujet. Ce nouvel indicateur n'est qu'au stage de projet.

3. Critères d'inscription à la liste en sus trop limitant

Au regard du prix important des MTI, ces derniers ne peuvent être supportés par les GHS.

Les produits doivent être inscrits en liste en sus pour être pris en charge. Cependant, l'inscription sur cette liste est définie par le décret n° 2016-349 du 24 mars 2016¹⁰², qui impose 4 critères cumulatifs (voir partie IV.b.2 de cette thèse) qui ne sont pas forcément pertinents.

En effet, l'inscription sur cette liste fait appel à l'ASMR, qui est normalement utilisée pour la fixation d'un prix et n'entre pas dans le cadre du remboursement.

De plus, les produits ayant une ASMR IV ne sont pas systématiquement inscrits sur la liste en sus et doivent apporter des preuves supplémentaires, ce qui peut encore allonger le délai de traitement de la demande de prise en charge.

En cas d'ASMR IV, la notion de « comparateur pertinent » entre en jeu. Ce comparateur doit être inscrit sur la liste en sus.

⁹⁹ « Institut Montaigne innovation en santé : soignons nos talents ».

¹⁰⁰ « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ».

¹⁰¹ « Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments ».

¹⁰² « Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance ».

Or, pour des médicaments innovants, il est très difficile de trouver des produits équivalents du fait particulièrement de leur mécanisme d'action ou de leur méthode d'administration très spécifiques. Le choix d'un comparateur est donc un point sensible.

Le Sénat, dans la proposition 12 de son rapport sur l'innovation¹⁰³ envisage de :

- « Réformer la liste en sus : revoir les critères d'inscription et de radiation afin de déverrouiller l'accès pour les produits avec une amélioration de service médical rendu (ASMR) IV »

4. Plan d'action pour les médicaments innovants de l'HAS

Consciente de ces lacunes, la HAS a mis en place un plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovant en janvier 2020¹⁰⁴.

Ce plan se concentre sur 6 actions majeures :

1. Rendre des avis conditionnels : afin d'accorder une prise en charge dérogatoire (maximum 3 ans) en attendant des données plus complètes.
2. Suivre les médicaments en vie réelle pour vérifier les promesses initiales : par exemple lors des ATUs.
3. Renforcer l'agilité de la HAS pour mieux accompagner l'innovation
 - Se concentrer sur des évaluations à forte valeur ajoutée : arrêt de la réévaluation systématique tous les 5 ans qui surcharge l'HAS, pour se concentrer sur l'évaluation et la réévaluation des nouveaux médicaments
 - Développer les rencontres précoces pour accompagner les développements cliniques : 21 rencontres précoces ont été réalisées en 2018 (6 demandes pour les MTI), l'HAS souhaite renforcer ce dispositif.
 - Promouvoir les procédures d'évaluation accélérées (« fast-tracking ») : cette procédure est encore trop peu sollicitée par les industriels
 - Améliorer l'efficacité collective : en augmenter le nombre de réunions de la commission de la transparence chaque année, en priorisant certains dossiers (notamment ceux ayant bénéficié d'une ATU)

¹⁰³ « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ».

¹⁰⁴ « HAS : plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants ».

4. Impliquer systématiquement les patients et usagers : avec l'inclusion de représentants d'association de patients lors des commissions.
5. Renforcer la transparence
 - Sur les délais : avec la création d'un indicateur de suivi des demandes publié sur le site de l'HAS
 - Sur les études post-inscription ¹⁰⁵ : publication de la liste des médicaments soumis à une étude supplémentaire (5 MTI sont sur cette liste ALOFISEL®, KYMRIA® ; YESCARTA® ; LUXTURNA®, ZYNTEGLO®)
6. Renforcer la coopération européenne pour mutualiser les savoirs : en passant par le réseau EUnetHTA, dont la HAS est un membre actif.

En juin 2020, la HAS a publié les premières conclusions de la mise en place de ce plan d'action ¹⁰⁶.

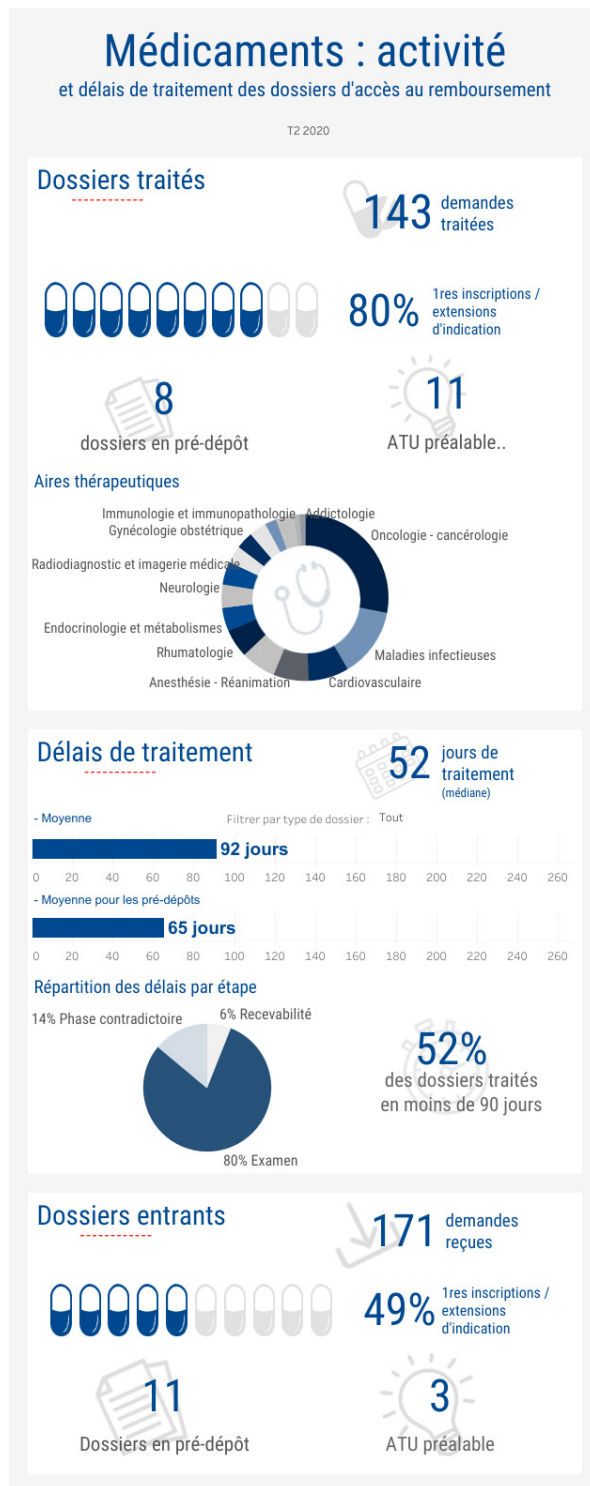
Le bilan est favorable et plutôt encourageant :

- Augmentation du nombre de dépôts en procédure accélérée : 22 évaluations en 2020 contre 16 en 2019
- Transparence et amélioration du délai d'évaluation actualisé tous les trimestres sur le site de l'HAS ¹⁰⁷
- La qualité de vie des patients devient un critère majeur d'évaluation de l'ASMR
- Revue de 3 évaluations conditionnelles (2 produits ont vu leur SMR dégradé car ils n'ont pas fourni les résultats des études demandées, 1 produit a vu son ASMR passer de IV à III grâce à des données fournies montrant l'augmentation de survie des patients)

¹⁰⁵ « Les études post-inscription pour les médicaments ».

¹⁰⁶ « Point d'avancement du plan médicaments ».

¹⁰⁷ « Comprendre l'évaluation des médicaments "https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments#toc_1_6" ».



B. Le prix des MTI

L'évolution rapide des prix des médicaments innovants suscite de nombreuses inquiétudes de la part des institutions, mais également des professionnels de santé et des patients. Deux oncologues ont même lancé une pétition pour dénoncer le prix de certains traitements innovants. Ils dénoncent le prix des thérapies ciblées qui sont en moyenne 10 fois plus chères qu'une chimiothérapie classique.

De plus, les industriels sont très regardants concernant la fixation du prix en France, car il peut influencer sur le prix dans les autres pays de l'UE.

En France, les prix obtenus pour les MTI sont déjà assez élevés. C'est le prix de la thérapie génique YESCARTA® qui est le plus important : 330 000 euros par injection par patient.

Ce genre de prix se généralise en Europe et dans le monde ; KYMRIA® et YESCARTA® sont commercialisés aux Etats-Unis respectivement à un prix de 475 000 et 373 000 dollars.

Ce coût peut être éventuellement absorbé pour une population restreinte (400 patients français pour le traitement YESCARTA®), mais cela ne pourra pas être le cas si la population est plus importante, ce qui n'est pas à exclure du fait des demandes d'extension d'indications très fréquentes pour les MTI.

Cette situation ne risque pas de s'améliorer car d'après une estimation du LEEM¹⁰⁹ ; les coûts cumulés pour les traitements thérapies géniques et cellulaires devraient atteindre de près de 10 milliards d'euros sur la période 2019-2024.

Plusieurs dispositifs sont mis en place pour essayer de contrôler cette hausse constante des prix (contrat de performance, remises en fonction du chiffre d'affaires...).

Il est difficile en France d'établir le coût des dépenses associées aux MTI, cependant on remarque depuis plusieurs années une augmentation assez importante des dépenses pour les produits sous liste en sus.

(en milliards d'euros)

¹⁰⁸ « Comprendre l'évaluation des médicaments ».

¹⁰⁹ « Les médicaments innovants sont-ils vraiment si chers ? »

Année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Dépenses	2,437	2,685	2,575	2,523	2,713	2,839	2,975	3,008
Evol. (%)	-	+ 10,2	- 4,1	- 2,0	+ 7,5	+ 4,6	+ 4,8	+ 1,1

Source : DGOS – données ATIH

Figure 33 : Evaluation des dépenses pour la liste en sus ¹¹⁰

Il est important de réguler ce système car le prix de ces traitements ne doit pas conduire à écarter des malades de ce dispositif d'accès précoce au soin.

Le rapport du Senat¹¹¹ sur l'innovation envisage plusieurs pistes intéressantes :

- Prix en fonction de l'indication
- Révision du prix en fonction de l'efficacité en vie réelle
- Enveloppe globale annuelle par pathologie (enveloppe à adapter en fonction des pathologies afin d'intégrer les produits innovants).
- Baisse de prix lors de la sortie de la liste en sus pour que le produit puisse intégrer le GHS. Dans ce cas, il faut également penser à revaloriser le GHS.

C. Les faiblesses du système de l'usage compassionnel

Le système ATU a fait ses preuves depuis des années en France, permettant un accès rapide à certains traitements. On peut citer l'exemple des traitements pour l'hépatite C, où des patients français ont pu être traités plus rapidement que leurs homologues dans l'UE grâce à l'ATU.

Cependant, depuis plusieurs années, ce système semble connaître quelques limites.

Dans un premier temps, nous aborderons les lacunes en matière de suivi des patients, puis le problème du coût grandissant de ce dispositif. Nous terminerons en pointant les dysfonctionnements dans le système de remboursement rétroactif et d'accès aux patients.

1. Le suivi des patients

Malgré la mise en place d'un PUT pour une grande partie des ATU (en tout état de cause pour les ATU de cohorte), le suivi des patients en ATU est peu efficace.

Les industriels et les prescripteurs respectent peu les contraintes en matière de suivi, en documentant au minimum les PUT ou avec des données peu exploitables ¹¹².

¹¹⁰ « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ».

¹¹¹ « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ».

¹¹² « HAS : plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants ».

L'ATU constitue la première utilisation du produit en vie réelle. A ce titre, les données générées permettent donc d'étoffer le dossier d'AMM, en particulier pour les MTI, où les essais cliniques sont menés la plupart du temps sur un nombre limité de patients. Ces données pourraient également être utilisées pour l'évaluation de la HAS.

Pour pallier cela, un arrêté du 30 avril 2019¹¹³ subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie au recueil et à la transmission de certaines informations relatives à sa prescription, des registres obligatoires pour l'utilisation des thérapies géniques sont mis en place. Ce registre concerne les MTI YESCARTA® et KYMRIAH®. Dans ce cadre, si le laboratoire ne fournit pas les données de vie réelle, le remboursement du produit n'est plus assuré.

2. Le coût du dispositif

Tout d'abord, sur le plan financier, le dispositif coûte de plus en plus cher à la collectivité.

Outre le fait que le nombre de produits inclus dans une ATU depuis 2013 a connu une forte hausse, la nature des produits bénéficiant d'une ATU a également fortement changé.

Cette charge s'explique par l'arrivée dans le dispositif de médicaments innovants dont le prix est relativement élevé.

L'exemple le plus parlant est celui du ZOLGENSMA®, MTI actuellement sous ATU, dont le prix attendrait presque 2 millions d'euros. 6 patients auraient été traités pour le moment en France.

De plus, ce prix est fixé librement par le laboratoire sans concertation avec les pouvoirs publics (sauf dans le cas des ATU d'extension).

Ainsi, le budget des ATU qui plafonnait à 110 millions d'euros par an, atteint à 1 milliard d'euros en 2014 et 2016.

Les MTI constituent un poste de dépense important dans l'enveloppe des ATU.

En 2016, Keytruda® représentait à lui seul 13% des dépenses.

¹¹³ « Arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie.pdf ».

Rang	Libellé UCD	Date d'entrée en vigueur sous ATU	Indemnité ATU (HT)	Croissance de la dépense (M€)	Dépense (M€)	Part de la dépense
1	Opdivo <i>Traitement anti-cancéreux (mélanome, poumon, rein)</i>	déc.-14	1425€ et 570€	209,7	257,0	54,6%
2	Darzalex <i>Traitement du myelome (maladie de la moelle osseuse)</i>	avr.-16	538 € et 2152 €	42,9	42,9	9,1%
3	Entyvio <i>Traitement de la Maladie de Chron ou de Rectocolite hémorragique</i>	mai-14	2 900 €	28,6	51,4	10,9%
4	Keytruda <i>Traitement anti-cancéreux (mélanome, poumon, rein)</i>	août-14	1 785 €	24,5	61,1	13,0%
5	Blinicyto <i>Traitement de la Leucémie aiguë</i>	oct.-14	2 826 €	10,0	10,0	2,1%
Total des 5 premiers médicaments sous ATU				315,8	422,4	89,7%
Total des médicaments sous ATU				326,9	470,7	100,0%

Note de lecture : Opdivo, ayant obtenu une ATU fin décembre 2014 a connu une croissance de sa dépense de 210M€ entre 2015 et 2016. En 2016, il représente 55% de la dépense totale des médicaments sous ATU. L'indemnité fixée par le laboratoire exploitant s'élevait à 1425€.

Figure 34 : Top 5 des dépenses des médicaments sous ATU en 2016 ¹¹⁴

En 2018, le total des dépenses pour les médicaments facturés sous ATU / Post ATU a progressé de 5,7% pour atteindre 867 M€.

De plus, les dépenses devraient augmenter dans les années à venir en particulier à cause des MTI, qui revendent des prix de plus en plus élevés.

3. Le remboursement rétroactif

Le dispositif de régulation qui a été mis en place avec un remboursement des sommes perçues au-dessus du CA de 30 millions avec un plafonnement à 10 000 euros par an / par patient est aussi critiqué.

En effet, ce seuil de 10 000 euros apparaît comme assez bas en fonction du prix des nouveaux traitements qui arrivent sur le marché. Dépassant le plafond, les industriels pourraient alors hésiter à utiliser ce dispositif.

De même, le montant des remboursements rétroactifs est calculé par rapport au prix net de référence (après remises) et non plus par rapport au prix facial (prix inscrit au tarif). Le prix net n'est pas public car la somme des remises négociées est sous le couvert du secret des affaires.

Les sommes en cas de remboursement sont donc beaucoup plus élevées en prenant le prix net comme base de calcul, ce qui pourrait mettre à mal certains petits laboratoires qui auraient du mal à provisionner une telle somme.

Les sommes reversées par les laboratoires sont en constante augmentation depuis 2009.

¹¹⁴ « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ».

	2009	...	2015	2016	2017	2018(p*)
Reversements (remises produits et ATU, clauses de sauvegarde W et L)	236 M€		980 M€	1 280 M€	1 473 M€	1 872 M€

Figure 35 : reversement de remises produits et ATU entre 2009 et 2018 ¹¹⁵

4. L'accès au traitement sous ATU

Un rapport du Leem de 2019¹¹⁶ estime que le système ATU ne touche que 10% de la population cible d'un traitement.

Cela s'explique premièrement par un défaut d'information des professionnels de santé qui ne sont pas forcément au courant des alternatives thérapeutiques en cours de développement. En effet, on constate d'importantes disparités entre un patient suivi dans un centre dit de « référence » pour une pathologie et un patient soigné dans un autre centre hospitalier.

Deuxièmement, alors que les ATU nominatives concernent presque 3 fois plus de patients que les ATU de cohortes, les initiations de traitement ne sont pas remboursées après l'obtention de l'AMM (pas d'accès au dispositif de post ATU).

Cela peut constituer une perte de chance importante pour les patients qui n'ont pas accès au traitement, tant qu'il n'a pas obtenu de prix/remboursement, ce qui peut prendre plusieurs mois.

Dans les années à venir, tous ces problèmes pourraient remettre en cause ce modèle d'accès précoce à l'innovation.

¹¹⁵ « LEEM - bilan économique 2019.pdf ».

¹¹⁶ « LEEM - bilan économique 2019.pdf ».

Conclusion

Les MTI bousculent depuis quelques années le monde médical. Ils sont en plein développement et constituent pour la plupart une innovation de rupture.

Ces produits, du fait de leur mécanisme d'action, de leur mode d'administration ou encore de leur profil de sécurité, sont très complexes. Leurs coûts de recherche et de développement sont donc aussi élevés.

Du fait de toutes ces caractéristiques, ces produits sont spécifiquement règlementés au niveau européen.

L'industrie des MTI est constituée principalement de petites sociétés de biotechnologie et de structures académiques.

De nombreux dispositifs sont mis en place afin de faciliter et favoriser l'innovation. Les développeurs de produits peuvent se faire accompagner du début à la fin de leur projet, et pour une somme modique pour les PME (aide à la classification, aide au design des études précliniques et cliniques, avis scientifique...)

L'exemption hospitalière qui prend la forme en France des MTI-PP, a pour but d'assouplir un peu le dispositif et permet donc la fabrication des MTI pour un patient donné sans d'AMM.

Le système d'usage compassionnel français est très performant, et est même souvent cité en exemple chez nos homologues européens. Il est cependant encore perfectible afin d'assurer un accès équitable à chaque patient.

Si tout est mis au niveau européen pour accélérer la mise à disposition de ces thérapies, la France pêche un peu lors de la phase de prise en charge.

Les délais pour obtenir un prix et un remboursement sont assez importants et retardent la disponibilité de ces thérapies de plusieurs mois. Cela débouche parfois même sur une non prise en charge.

De plus, le prix de plus en plus important des MTI remet en cause à long terme le système de financement français et fait courir un risque important de soutenabilité à l'assurance maladie.

Malgré leur coût élevé, ces thérapies constituent une alternative très intéressante dans certaines pathologies (en particulier dans les maladies rares et les cancers) ou elles améliorent considérablement la qualité de vie ou augmentent la survie drastiquement.

La France a tous les éléments pour assurer avec succès un accès aux thérapies innovantes à ses patients. Cependant, elle doit anticiper dès aujourd'hui la recrudescence des thérapies innovantes afin de préserver l'équilibre fragile entre les exigences en matière d'efficacité et de sécurité, l'accès équitable à ces produits et la maîtrise budgétaire.

De nombreuses attentes et espérances sont formulées de la part des industriels, mais également des professionnels de santé et des patients. Dans l'attente du PFLSS 20 dans lequel on espère avoir des mesures importantes pour soutenir l'innovation, l'ANSM a lancé en septembre 2020 « son guichet innovation et orientation »¹¹⁷. Cette plateforme en ligne permettra d'engager un dialogue précoce entre l'ANSM et les porteurs d'un projet innovant.

¹¹⁷ « Un Guichet unique pour accompagner l'innovation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ».

Bibliographie

- « Arrêté du 30 avril 2019 subordonnant la prise en charge d'un médicament par l'assurance maladie.pdf », s. d.
- « Article L162-16-5-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028394214/2014-01-01.
- « Article L162-16-5-2 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033715562/2018-01-01.
- « Article L162-22-7 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033715025/2016-12-25.
- « Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006689890/2007-02-27.
- « Article L5121-9-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000021941984/2010-02-26.
- « Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/2020-10-01.
- « Article R163-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006746700/1999-10-30.
- « Article R163-18 - Code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 15 septembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042270966/2020-08-28.
- « Base des médicaments et informations tarifaires ». Consulté le 15 septembre 2020. http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it//fiche/index_fic_ucd.php?p_code_cip=9448564&p_site=AMELI&p_homol_retro=retro&p_homol_taa=taa.
- « CAT rules of procedure ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/cat-rules-procedure_en.pdf.
- « CEPS rapport d'activité 2018 ». Consulté le 9 septembre 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2018_20191122.pdf.
- Code de la santé publique - Article L4211-9-1, L4211-9-1 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 26 avril 2020.
- Code de la santé publique - Article L4211-9-2, L4211-9-2 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 26 avril 2020.
- Code de la santé publique - Article L5124-1, L5124-1 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 26 avril 2020.
- Code de la santé publique - Article L5124-9-1, L5124-9-1 Code de la santé publique § (s. d.). Consulté le 26 avril 2020.
- « Commission de la transparence - SPHEROX ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18126_SPHEROX_PIC_INS_AvisDef_CT18126.pdf.
- Haute Autorité de Santé. « Comprendre l'évaluation des médicaments ». Consulté le 15 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments.
- European Medicines Agency. « Conditional Marketing Authorisation ». Text, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>.
- « Conditional Marketing Authorisation - How Early Access to Medicines Has Helped Patients from 2006 to 2016 », s. d., 1.
- « Décision du 1 OCT, 2019 relative à la présentation des demandes d'autorisation d'ouverture et de modification des autorisations initiales des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, à l'exception des établissements relevant du ministre chargé des armées », s. d.
- « Décret n° 2016-349 du 24 mars 2016 relatif à la procédure et aux conditions d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale - Légifrance ». Consulté le 14 septembre 2020. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032291186/>.

- DGOS ;DGS. « Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) et dispositif post-ATU ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 14 septembre 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>.
- DGOS_Michel.C, DICOM_Jocelyne.M, DGOS_Michel.C, et DICOM_Jocelyne.M. « Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus ». Ministère des Solidarités et de la Santé, 15 septembre 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/la-liste-en-sus/article/referentiel-des-indications-des-specialites-pharmaceutiques-inscrites-sur-la>.
- « Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie ». Consulté le 14 septembre 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0105&from=FR>.
- « DIRECTIVE 2001/18/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil ». Consulté le 29 mai 2020. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0018:20080321:FR:PDF>.
- « DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ». Consulté le 7 mars 2020. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_fr.pdf.
- « DIRECTIVE 2004/23/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 relative à l'établissement de normes de qualité et de sécurité pour le don, l'obtention, le contrôle, la transformation, la conservation, le stockage et la distribution des tissus et cellules humains ». Consulté le 7 mars 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004L0023&from=EN>.
- « Directive 2009/41/CE du Parlement Européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés (refonte) Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE », s. d., 23.
- « Doctrine de la commission de la transparence ». Consulté le 15 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf.
- « Essais cliniques de médicaments (dont les médicaments de thérapie innovante) déposés dans le cadre de la procédure Fast-Track auprès de l'ANSM ». Consulté le 25 avril 2020. https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/0db3a9b6880a8e7282b13a34392948be.pdf.
- « Etat des lieux de la fabrication des médicaments de thérapie innovante (MTI) par les établissements publics ». Consulté le 12 avril 2020. https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/c31b286ae3892e7d3f25fd2bd5e123c2.pdf.
- « European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-guidance-applicants-seeking-access-prime-scheme_en.pdf.
- « European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure ». Consulté le 3 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en-0.pdf.
- « Explanatory note general fees payable EMA ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/explanatory-note-general-fees-payable-european-medicines-agency-1-september-2020_en.pdf.
- Fialaire-Legendre, Anne. « MTI, MTI-PP, Tissus-Cellules », s. d., 29.
- « Final Report on the Adaptive Pathways Pilot », s. d., 23.
- « Focus sur les principales mesures du règlement pédiatrique européen - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 14 septembre 2020.

- <https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-en-pediatrie/Reglementation-relative-aux-medicaments-pediatriques/Liens-utiles/Focus-sur-les-principales-mesures-du-reglement-pediatrique-europeen>.
- « Guidance for Companies Considering the Adaptive Pathways Approach », s. d., 6.
- « Guidance on Parallel Consultation », s. d., 24.
- « Guide d'aide à la saisie des données Rapport d'activités MTI-pp, MTI expérimentaux », s. d.
- « Guide des bonnes pratiques de fabrication », s. d.
- « Guideline on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf.
- « Guideline on the Scientific Application and the Practical Arrangements Necessary to Implement the Procedure for Accelerated Assessment Pursuant to Article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004 », n° 726 (s. d.): 8.
- « Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ». Consulté le 2 mai 2020. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf.
- « Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ». Consulté le 24 avril 2020. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.
- HAS. « Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement », s. d., 2.
- « HAS : plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants ». Consulté le 15 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan_daction_pour_les_medicaments_innovants_27.01.2020.pdf.
- « Innovation Task Force and ITF briefing meetings: What can be gained ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-innovation-task-force-itf-itf-briefing-meetings-what-can-be-gained-european-medicines_en.pdf.
- « Institut Montaigne innovation en santé : soignons nos talents ». Consulté le 15 septembre 2020. <https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/innovation-en-sante-soignons-nos-talents-rapport.pdf>.
- « La France et les Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ». Consulté le 12 avril 2020. <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-02/Etude-La-France-et-les-MTI-Synthese.pdf>.
- « La médecine régénérative ». Consulté le 22 mai 2020. <https://www.leem.org/la-medecine-regenerative>.
- « La thérapie génique ». Consulté le 22 mai 2020. <https://www.leem.org/la-therapie-genique>.
- « LEEM - bilan économique 2019.pdf », s. d.
- « LEEM: les essais cliniques en 12 questions ». Consulté le 14 septembre 2020. <https://www.leem.org/sites/default/files/questions%20sur%20les%20essais%20cliniquesVF.pdf>.
- « Les Comptes de la Sécurité Sociale - septembre 2017 », s. d., 331.
- « Les différentes procédures de gestion des essais cliniques de catégorie 1 portant sur les médicaments de thérapie innovante - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 14 septembre 2020. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Les-differentes-procedures-de-gestion-des-essais-cliniques-de-categorie-1-portant-sur-les-medicaments-de-therapie-innovante/(offset)/2).
- Haute Autorité de Santé. « Les études post-inscription pour les médicaments ». Consulté le 15 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113800/fr/les-etudes-post-inscription-pour-les-medicaments.
- « Les médicaments de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP, Exemption hospitalière) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 8 mars 2020. [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-prepare-ponctuellement-MTI-PP-Exemption-hospitaliere/(offset)/5).

- « Les médicaments innovants sont-ils vraiment si chers ? » Consulté le 15 septembre 2020. <https://www.leem.org/100-questions/les-medicaments-innovants-sont-ils-vraiment-si-chers>.
- « List of products granted eligibility prime EMA », s. d.
- « Liste des Etablissements ou Organismes exerçant des activités portant sur « Les Médicaments de Thérapie Innovante Préparés Ponctuellement » autorisés par l'ANSM Article L.4211-9-1 du code de la santé publique ». Consulté le 12 avril 2020. https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/79249c2d26d5087b9299a34628b6ca56.pdf.
- LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique, 2011-814 § (2011).
- « Mandate, objectives and rules of procedure of the Scientific Advice Working Party (SAWP) ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-objectives-rules-procedure-scientific-advice-working-party-sawp_en.pdf.
- « Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF) ». Consulté le 14 septembre 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/mandate-european-medicines-agency-innovation-task-force-itf_en.pdf.
- « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce ». Consulté le 8 septembre 2020. <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>.
- « Nouvelle gestion de la liste en sus des spécialités pharmaceutiques ». Consulté le 27 juillet 2020. https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/24619/document/nouvelle-gestion-liste-en-sus_assurance-maladie.pdf.
- « OMÉDIT Centre - Catalogue ». Consulté le 15 septembre 2020. http://www.omedit-centre.fr/portail/pratiques-et-usages,573,1235.html?TSC_T=Listes%20en%20sus&TSC_mode=catalog&target=_self&TSC_menu=2.
- European Medicines Agency. « Parallel Consultation with Regulators and Health Technology Assessment Bodies ». Text, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/parallel-consultation-regulators-health-technology-assessment-bodies>.
- Haute Autorité de Santé. « Point d'avancement du plan médicaments : la HAS dresse un premier bilan positif ». Consulté le 15 septembre 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190738/fr/point-d-avancement-du-plan-medicaments-la-has-dresse-un-premier-bilan-positif.
- « Procedural Advice on the Certification of Quality and Non-Clinical Data for Small and Medium Sized Enterprises Developing Advanced Therapy Medicinal Products », s. d., 19.
- « Procedural Advice on the Evaluation of Advanced Therapy Medicinal Product in Accordance with Article 8 of Regulation (EC) No 1394/2007 », n° 1394 (s. d.): 18.
- « Procedural Advice on the Provision of Scientific Recommendation on Classification of Advanced Therapy Medicinal Products in Accordance with Article 17 of Regulation (EC) No 1394/2007 », n° 1394 (s. d.): 10.
- « PROCEDURES D'ÉVALUATION ANTICIPEE « FAST-TRACKING » ». Consulté le 3 août 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fast_track_22072019.pdf.
- « Rapport d'activité ANSM 2018 », s. d.
- « Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments ». Consulté le 16 septembre 2020. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments-2.pdf.
- « Recommendations on Eligibility to PRIME Scheme », s. d., 4.
- « RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins ». Consulté le 14 septembre 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141&from=FR>.
- « RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 ». Consulté le 14 septembre 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726&from=FR>.
- « RÈGLEMENT (CE) No 847/2000 DE LA COMMISSION du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament

- orphelin ». Consulté le 14 septembre 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0847&from=FR>.
- « RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 ». Consulté le 7 mars 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=FR>.
- RÈGLEMENT (CE) No 1902/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 décembre 2006 modifiant le règlement (CE) no 1901/2006 relatif aux médicaments utilisés en pédiatrie (s. d.).
- « RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE ». Consulté le 25 avril 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=FR>.
- European Medicines Agency. « Scientific Advice and Protocol Assistance ». Text, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>.
- « Sénat: rapport d'information sur l'accès précoce et l'innovation en matière de produits de santé ». Consulté le 9 septembre 2020. <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf>.
- European Medicines Agency. « Supporting SMEs ». Text, 17 septembre 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/supporting-smes>.
- « Un Guichet unique pour accompagner l'innovation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». Consulté le 15 septembre 2020. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Un-Guichet-unique-pour-accompagner-l-innovation>.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : BOUKHENNANE

Prénom : Nagma

Titre de la thèse : Les médicaments de thérapie innovante : un nouvel arsenal thérapeutique. Réglementation ; accès au marché et limites du système français

Mots-clés : Médicament de thérapie innovante ; réglementation, autorisation de mise sur le marché, usage compassionnel, accès au marché

Résumé : Les médicaments de thérapie innovant sont des médicaments à usage humain qui proviennent de gènes, de tissus ou de cellules. Ces produits sont principalement régulés par le règlement européen 1394/2007.

Ces produits apportent des alternatives thérapeutiques importantes dans le domaine de la cancérologie ou des maladies génétiques.

Une autorisation de mise sur le marché centralisée est nécessaire. Pour soutenir le développement de ces thérapeutiques, de nombreuses mesures et aides sont mises en place au niveau européen et également au niveau national.

L'accès au marché des produits est favorisé par un système d'usage compassionnel français performant, cependant des améliorations doivent être réalisées lors du processus de fixation du prix/remboursement.

Membres du jury :

Président : ((Mme Anne-Catherine PERROY ; Professeur des Universités Faculté de Pharmacie Lille)

Assesseur(s) : ((Mr Claude DEBEAUVOIS ; pharmacien responsable Carelide)
(Mme Anne -marie RASO ; pharmacien Carelide)