

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 4 Novembre 2020
Par Mme MAAGAG Fatima**

**L'accès précoce aux médicaments en France : les modifications
majeures de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation apportées par les récentes
lois de financement de la sécurité sociale.**

Membres du jury :

Président : Mme le Professeur Anne Catherine PERROY, Docteur en pharmacie,
Faculté de pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Mme le Professeur Anne Catherine PERROY,
Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mr le Professeur Éric SERGHERAERT, Docteur en pharmacie,
Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme KABDANI Sarah, interne en pharmacie - Filière IPR,
EFS Hauts de France Normandie - site de Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 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

Au **Professeur Anne-Catherine Perroy**, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de présider ma soutenance de thèse qui clôture mon cursus universitaire. Merci pour vos conseils, vos encouragements et votre disponibilité tout au long de la rédaction de cette thèse.

Au **Professeur Éric Sergheraert**, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre bienveillance et votre soutien durant mes années universitaires et notamment durant l'année de master AREIPS.

À **Sarah Kabdani**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je garde d'excellents souvenirs de nos fous rires et de tous les moments que nous avons partagés durant nos années d'études de pharmacie.

À **mes parents**, merci pour votre soutien inconditionnel pendant ces longues années d'études. Merci de m'avoir donné les moyens de réussir et de devenir la femme indépendante que je suis aujourd'hui. Vous m'avez tellement apporté, je ne vous remercierai jamais assez.

À **mes sœurs, Darifa et Naïma**, merci d'être toujours présentes et de me soutenir dans tout ce que j'entreprends. Plus que de simples sœurs, vous avez toujours été mes meilleures amies.

À **mes frères, Nasser, Jamel**, pour votre gentillesse et pour avoir toujours été là pour moi. À **Aziz**, pour avoir les meilleures références cinématographiques : tu seras toujours le « titi » de mon « gros minet ».

À **Miriam**, pour ton soutien et tes encouragements qui m'ont été précieux tout au long de la rédaction de ma thèse. Mon expérience à Francfort n'aurait pas été la même sans toi.

Abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATUc	Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATUn	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
CBNPC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CE	Commission Européenne
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CIOMS	Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CMS	Concerned Member State (État membre concerné)
CPP	Comité de Protection des Personnes
CCPPRB	Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale
CSP	Code de la Santé Publique
CT	Commission de la Transparence
DCP	Decentralised Procedure (Procédure décentralisée)
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
FFIP	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjours
HAS	Haute Autorité de Santé
JORF	Journal Officiel de la République Française
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MIGAC	Missions d'Intérêt Général et d'Aide à la Contractualisation

MRP	Mutual Recognition Procedure (Procédure de reconnaissance mutuelle)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONDAM	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie
PFHT	Prix Fixe Hors Taxe
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT	Protocole d'Utilisation Thérapeutique
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS	Reference Member State (État membre de référence)
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SMR	Service Médical Rendu
TFR	Tarif Forfaitaire de Responsabilité
UE	Union Européenne
UNCAM	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Table des matières

INTRODUCTION	16
Partie 1 : L'accès des médicaments au marché.....	17
1.1. La procédure de droit commun d'accès au marché.....	17
1.1.1. Recherche et Développement.....	17
1.1.1.1. La recherche cognitive	18
1.1.1.2. Le développement préclinique.....	18
1.1.1.3. Le développement clinique	19
1.1.2. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).....	21
1.1.2.1. Définition.....	21
1.1.2.2. Les différentes procédures d'enregistrement des médicaments	22
1.1.3. La fixation du taux de remboursement et du prix du médicament	24
1.1.3.1. Les avis des commissions de la Haute Autorité de Santé	25
1.1.3.2. Le remboursement du médicament.....	28
1.1.3.3. La fixation du prix du médicament.....	31
1.1.4. Les limites de la procédure de droit commun.....	35
1.1.4.1. Une longue procédure d'AMM	35
1.1.4.2. Une longue procédure de fixation du taux de remboursement et du prix du médicament.....	35
1.2. Les voies d'accès précoce.....	36
1.2.1. Les essais cliniques	36
1.2.1.1. Les fondements éthiques de la recherche clinique.....	37
1.2.1.2. L'évolution de la réglementation relative aux essais cliniques.....	37
1.2.2. La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)	41
1.2.2.1. Définition et cadre réglementaire.....	41
1.2.2.2. Les conditions d'élaboration	43
1.2.2.3. Les conditions de prise en charge	44
1.2.3. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation.....	44
1.2.3.1. Définition et cadre réglementaire.....	44
1.2.3.2. Les conditions d'octroi d'une ATU	46
1.2.3.3. Le dispositif post-ATU.....	47
Partie 2 : L'évolution de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation depuis la LFSS pour 2017	49
2.1. Les différentes catégories d'Autorisation Temporaire d'Utilisation.....	49
2.1.1. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte	49
2.1.2. L'Utilisation Temporaire d'Utilisation nominative	51
2.2. Le dispositif post-ATU.....	52
2.2.1. L'origine expérimentale du dispositif post-ATU.....	53

2.2.2.	La pérennisation du dispositif post-ATU avec la LFSS pour 2014.....	53
2.2.3.	Les modalités de vente et de financement du dispositif post-ATU	55
2.2.4.	L'accès direct au post-ATU	55
2.3.	La prise en charge des médicaments sous ATU	57
2.3.1.	Les modifications du financement des médicaments sous ATU et post-ATU apportées par la LFSS pour 2017.....	57
2.3.2.	La prise en charge des voies d'accès précoce créées par la LFSS pour 2019	58
2.3.3.	Les nouvelles règles de financement apportées par la LFSS pour 2020	60
2.4.	La notion de continuité de traitement	61
2.5.	Les limites de l'ATU	61
2.5.1.	Un dispositif coûteux.....	61
2.5.2.	Une restriction de l'accès aux ATU nominatives	62
2.5.3.	Une ATU d'extension d'indication perfectible	63
Partie 3 : Quelques cas pratiques.....		64
3.1.	Exemple du KEYTRUDA® (pembrolizumab).....	64
3.1.1.	AMM initiale : mélanome avancé	64
3.1.2.	L'ATU de cohorte du pembrolizumab	66
3.1.3.	Les extensions d'indication du Keytruda®	68
3.2.	LYNPARZA® (olaparib) pour le traitement de certains cancers gynécologiques	71
3.2.1.	Première ATU de cohorte et AMM initiale de l'olaparib.....	71
3.2.2.	Les ATU d'extension d'indication du Lynparza®	73
CONCLUSION		77

INTRODUCTION

Créé par le décret du 8 juillet 1994 sur la base des dispositions de l'article 21 de la loi du 8 décembre 1992, le dispositif d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) a été conçu comme un mécanisme temporaire et dérogatoire d'accès précoce visant à répondre aux situations d'impasse thérapeutique pour les patients atteints de pathologies graves ou rares.

En France, depuis sa création, l'ATU a permis un accès rapide des patients atteints de maladies graves et sans alternative thérapeutique, à des médicaments innovants plusieurs mois avant leur autorisation de mise sur le marché, ce qui constitue un gain de chance considérable. Ce dispositif ambitieux et pionnier a propulsé la France au premier rang en termes de prise en charge de l'innovation au sein du système de santé. Ce dispositif présente d'autant plus d'intérêt qu'il permet de passer outre les lenteurs de l'accès au marché des médicaments par la voie de droit commun.

Si l'ATU repose sur un socle de principes toujours d'actualité, ce dispositif nécessite toutefois des évolutions et adaptations. Face au challenge des innovations de rupture, il est en effet apparu nécessaire de consolider ce modèle d'accès précoce. Ainsi, les règles qui encadrent ce dispositif évoluent afin d'améliorer continuellement les modalités d'accès aux thérapies innovantes mais aussi de garantir les meilleures conditions de prise en charge par l'assurance maladie au vu de l'impact de ces médicaments sur la santé publique. Cette évolution se fait au travers de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) votée chaque année par le Parlement.

C'est notamment le cas de la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 qui met fin à l'impossibilité de mettre en œuvre une ATU en cas d'extension d'indication, ce qui était à l'origine d'importantes pertes de chance pour les patients.

Cette thèse se décline en trois parties. La première partie détaille la mise à disposition des patients de médicaments, qui peut suivre soit une procédure dite de « droit commun », soit une procédure dérogatoire accélérée pour le cas des médicaments innovants (1). La deuxième partie de cette thèse expose les évolutions majeures du cadre réglementaire du dispositif d'ATU en s'attardant notamment sur l'ouverture de l'ATU aux cas d'extension d'indication (2). Enfin, la troisième partie présente des études de cas qui illustrent l'importance de l'accès précoce aux thérapies innovantes (3).

Partie 1 : L'accès des médicaments au marché

Cette première partie décrit les deux voies d'accès des médicaments au marché en France. Elle développe tout d'abord la procédure générale d'accès au marché, voie suivie pour la grande majorité des médicaments, qui prend généralement plus d'une dizaine d'années pour aboutir à la commercialisation des médicaments et donc à leur mise à disposition des patients (1.1). Dans un second temps, sont présentées les voies d'accès précoce dont l'ATU fait notamment partie (1.2).

1.1. La procédure de droit commun d'accès au marché

Afin d'accéder au marché en France, un médicament va suivre un parcours constitué de nombreuses étapes rigoureusement réglementées afin d'assurer l'efficacité et la sécurité du médicament qui à terme, sera mis à disposition des patients. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) octroyée par les autorités de santé est un prérequis primordial à l'accès au marché.

Cette partie explicite chaque étape de la procédure de droit commun en présentant d'abord les étapes de recherche et développement (1.1.1) qui, lorsqu'elles sont concluantes, aboutissent sur une procédure de demande d'AMM. La procédure d'AMM, élément clé de la voie d'accès au marché de droit commun, est développée dans un second temps (1.1.2), suivie par la procédure de fixation du prix et du taux de remboursement du médicament (1.1.3). Enfin, cette partie expose les limites de la procédure de droit commun (1.1.4).

1.1.1. Recherche et Développement¹

La recherche et le développement d'un médicament se déclinent en trois grandes phases. Chacune de ces phases est décrite dans cette partie, en commençant par la recherche cognitive (1.1.1.1) à laquelle succèdent les étapes de développement préclinique (1.1.1.2) et clinique (1.1.1.3).

¹ Recherche de médicaments [en ligne] Les entreprises du médicament [cité 5 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.leem.org/recherche-de-medicaments>

1.1.1.1. La recherche cognitive

La **recherche cognitive** est la première étape de recherche et développement. Elle a pour objectif la découverte de candidats médicaments qui seront évalués lors des étapes de développement préclinique et clinique.

Dans un premier temps, des milliers de molécules chimiques sont mises en contact *in vitro* avec une cible thérapeutique afin de sélectionner les molécules qui démontrent les effets les plus intéressants, notamment celles qui sont les plus sélectives de la cible. C'est la phase de **criblage** ou screening.

Par la suite, est réalisée une phase d'**optimisation** des caractéristiques physico-chimiques des composés les plus spécifiques et sélectifs afin de les rendre administrables *in vivo*.

Ces deux phases itératives vont permettre d'obtenir les molécules les plus prometteuses, qui seront alors testées au cours du développement préclinique. Seule une partie de ces dernières sera ensuite évaluée lors du développement clinique.

Le dépôt de brevet s'effectue au début des étapes de développement, dès lors qu'une molécule d'intérêt est identifiée, afin de protéger la propriété intellectuelle pour une durée de 20 ans. Il peut être prolongé pour une durée maximale de 5 ans lorsque les conditions d'obtention d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP) sont satisfaites.

1.1.1.2. Le développement préclinique

Le développement préclinique a pour objectif l'évaluation de l'activité, de la toxicité et du comportement *in vivo* d'un candidat médicament sélectionné lors des phases de recherche cognitive dans des systèmes vivants non humains. Les études précliniques sont principalement menées sur l'animal selon des bonnes pratiques qui garantissent le traitement éthique des animaux de laboratoire.

Pendant les études précliniques, les candidats médicaments sont évalués sur le plan pharmacologique, pharmacocinétique et également toxicologique. Les **études de pharmacologie** vont permettre de valider le mécanisme d'action et de mesurer l'activité du candidat médicament dans des modèles expérimentaux de la maladie, *in vitro* et *in vivo* chez l'animal. Les **études de pharmacocinétique** ont pour but d'étudier le devenir du composé dans un organisme vivant. Ces études modélisent l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme, et enfin l'élimination du candidat médicament dans un système vivant. Les **études de toxicologie** visent quant à elles, à définir les organes cibles et les doses toxiques du candidat médicament pour un organisme vivant.

Ces études constitutives du dossier de demande d'AMM, permettent de déterminer les potentiels effets indésirables chez l'Homme et les doses qui seront administrées lors du développement clinique.

1.1.1.3. Le développement clinique

Les essais cliniques ont pour objectif d'étudier et de prouver l'efficacité et la sécurité du candidat médicament chez l'Homme en vue de l'obtention de l'AMM. Ces études sont menées sur des volontaires, sains ou malades.

Les essais cliniques sont encadrés par une réglementation stricte qui garantit un suivi médical étroit et la protection des sujets de l'étude. En Europe, ces études nécessitent une autorisation des autorités de santé pour pouvoir être initiées.

De surcroît, les essais cliniques doivent respecter les **Bonnes Pratiques Cliniques**² (BPC). Les BPC, définies par la décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain, sont un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique. Elles sont reconnues au plan international et doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.

² ICH E6 (R2): Guideline for good clinical practice - EMA/CHMP/ICH/135/1995 - Committee for Human Medicinal Products - 1 December 2016

Parmi les études cliniques, on distingue les études de phase 1, 2 et 3, dont les résultats sont nécessaires à l'obtention d'une AMM ainsi que les études cliniques de phase 4 qui elles, sont réalisées une fois l'AMM obtenue et le produit sur le marché.

Les **études de phase 1** visent à étudier la tolérance et la pharmacocinétique du médicament. Ces études sont réalisées sur un petit effectif de volontaires sains. Les **études de phase 2** ont pour but de déterminer la dose minimale efficace du médicament et ses effets indésirables. C'est lors de la phase 2 que sera déterminée la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimales. Enfin les **études de phase 3 ou études pivotales** vont permettre d'évaluer l'efficacité et le rapport bénéfice/risque du médicament. Ces études se déroulent sur un très grand nombre de volontaires malades chez qui l'on va comparer l'efficacité du candidat médicament à un traitement de référence ou à un placebo. Cette phase dure souvent plusieurs années et est déterminante pour l'obtention d'une AMM dans l'indication étudiée.

Les **études de phase 4** se déroulent après la mise sur le marché. Elles ont pour objectif de suivre l'utilisation du médicament à long terme, dans les conditions réelles d'utilisation, ce qui permet de détecter des effets indésirables qui n'auraient pas été identifiés durant les études précédentes.

En moyenne, un médicament nécessite 12 à 13 ans pour être mis sur le marché, à disposition des patients. Les différentes étapes de développement d'un médicament menant à sa commercialisation ainsi que les délais nécessaires pour chacune de ces étapes sont illustrés ci-après dans la figure 1.

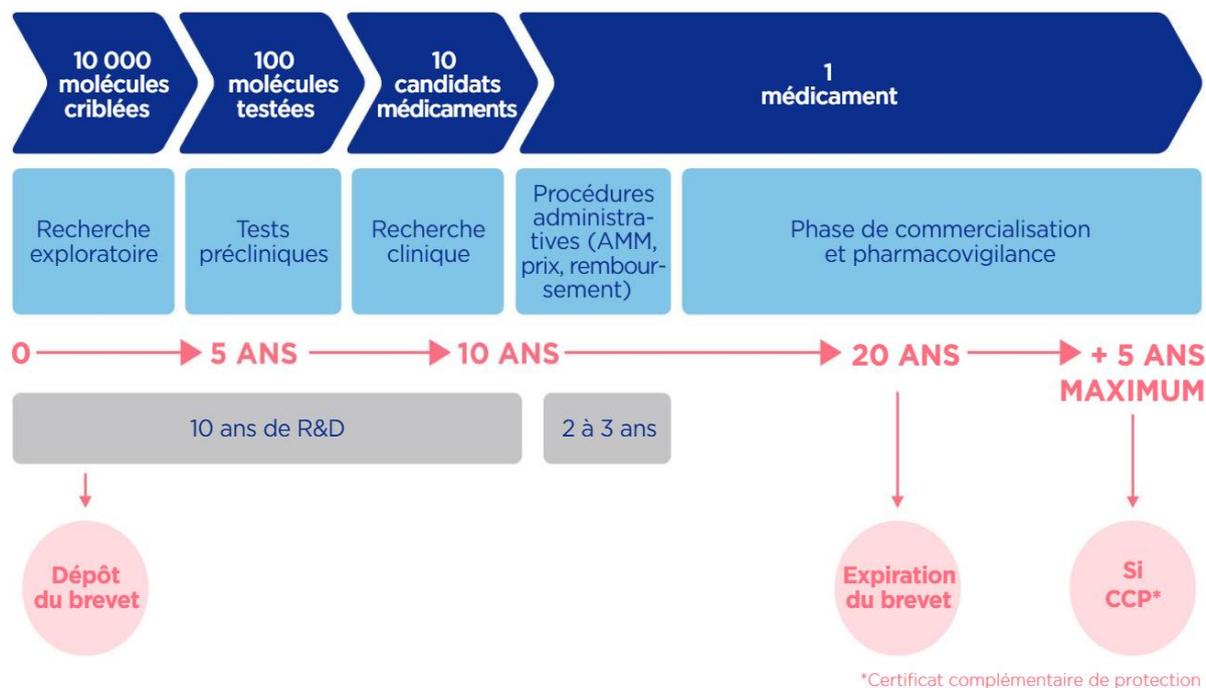


Figure 1 : De l'idée au produit : genèse d'un médicament

Source : les entreprises du médicament (leem)

1.1.2. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cette partie définit tout d'abord l'AMM qui est un prérequis à la mise sur le marché de médicaments (1.1.2.1), puis présente les différentes procédures européennes qui permettent l'obtention de cette AMM (1.1.2.2).

1.1.2.1. Définition

L'AMM est un préalable obligatoire à la commercialisation d'un médicament en Europe. Cette obligation découle de l'article 6 de la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain : « *Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un État membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet État membre [...]* ». Cet article est transposé en droit français à l'article L. 5121-8 du Code de la Santé Publique (CSP).

Pour satisfaire à cette exigence, les laboratoires pharmaceutiques sollicitent une AMM en déposant un dossier regroupant les données obtenues durant les phases de

recherche et développement auprès des autorités de santé. Ces dernières octroient une AMM sur la base de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité, et plus particulièrement de la balance bénéfice/risque du médicament, cela au-delà de sa qualité pharmaceutique.

Au niveau européen, la Commission Européenne (CE) octroie une AMM après évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) des données fournies par les laboratoires pharmaceutiques dans le dossier d'AMM. En cas de procédure nationale, en France, c'est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) qui est chargée de l'examen et de l'approbation des demandes d'AMM.

1.1.2.2. Les différentes procédures d'enregistrement des médicaments

En France et en Europe, un laboratoire pharmaceutique peut recourir à quatre procédures différentes en vue d'obtenir une AMM³ :

- **La procédure centralisée**

Cette procédure se fonde sur le règlement (CE) no 726/2004 du parlement européen et du conseil établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments du 31 mars 2004. Elle permet l'obtention d'une AMM unique, valable dans tous les États membres de l'Union Européenne (UE). La procédure centralisée est obligatoire pour :

- les médicaments dérivés des biotechnologies,
- les médicaments innovants à usage vétérinaire,
- les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active et destinés au traitement du VIH, des maladies virales, des cancers, des maladies neurodégénératives, du diabète et des maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires,
- et les médicaments désignés comme médicaments orphelins.

³ Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe [en ligne] Les entreprise du médicament - Chapitre 4 - La réglementation du médicament [cité 15 mai 2020].

Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>

La procédure centralisée peut également s'appliquer de manière optionnelle aux médicaments contenant une nouvelle substance active ou présentant un intérêt au niveau communautaire.

Par le biais de son comité des médicaments à usage humain (CHMP), l'EMA a pour rôle d'évaluer tout dossier d'enregistrement déposé selon la procédure centralisée.

- **La procédure de reconnaissance mutuelle (MRP)**

La MRP est une procédure communautaire prévue par la directive 2004/27/CE du parlement européen et du conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Le principe de cette procédure est la reconnaissance de l'évaluation d'un État membre de l'UE appelé « État membre de référence » (RMS), par les autres États membres où le médicament est destiné à être mis sur le marché, que l'on nomme « États membres concernés » (CMS). Dans une première phase dite nationale, le RMS évalue le dossier d'AMM et rédige un rapport d'évaluation qui sera transmis aux CMS pour commentaire, lors de la phase de reconnaissance mutuelle.

- **La procédure décentralisée**

Comme la MRP, cette procédure est définie par la directive 2004/27/CE susmentionnée. Le principe de la procédure décentralisée est similaire à celui de la MRP mais on identifie toutefois deux différences majeures. Premièrement, cette procédure est uniquement possible si aucune AMM n'a été accordée antérieurement dans l'UE. Deuxièmement, contrairement à la MRP, le dossier est soumis simultanément au RMS et aux CMS. Le dossier sera dans un premier temps évalué par le RMS qui par la suite, rédigera et communiquera un rapport d'évaluation aux CMS.

- **La procédure nationale**

Cette procédure concerne les spécialités pharmaceutiques présentant un intérêt local ou pour lesquelles la commercialisation n'est envisagée que dans un seul État membre. Le dossier d'AMM nationale sera évalué par l'agence de santé nationale de l'État membre sollicité par le laboratoire pharmaceutique.

Depuis 1998, dès lors qu'une AMM a déjà été octroyée dans l'UE, toute demande d'AMM dans un autre État membre de l'UE n'est possible que selon une procédure de reconnaissance mutuelle.

Indépendamment de la procédure choisie par le laboratoire pharmaceutique, l'AMM est octroyée pour une durée de cinq ans, renouvelable une fois sur demande et valable ensuite sur une durée indéterminée mais susceptible d'être remise en cause à tout moment en fonction des données de pharmacovigilance.

Une AMM est toujours accompagnée :

- du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) destiné aux professionnels de santé et qui précise notamment : la dénomination du médicament, la composition qualitative et quantitative, la forme pharmaceutique, les indications thérapeutiques validées, les contre-indications, les précautions d'emploi et les effets indésirables ;
- de la notice pour le patient qui présente l'essentiel des informations du RCP dans un vocabulaire accessible aux patients ;
- de l'étiquetage qui comprend notamment des informations nécessaires pour identifier le médicament (ex. nom du médicament et de la substance active, dosage, forme pharmaceutique) et d'autres informations concernant son utilisation (ex. date de péremption, conditions de conservation, pictogramme conduite automobile).

1.1.3. La fixation du taux de remboursement et du prix du médicament

Suite à l'obtention d'une AMM, si le titulaire des droits d'exploitation souhaite que son médicament soit remboursé, il doit déposer auprès des Ministres une demande d'inscription au remboursement qui sera évaluée par la Haute Autorité de Santé (HAS), et un dossier de fixation de prix auprès du Comité économique des produits de santé (CEPS). S'il ne demande pas le remboursement du médicament, le laboratoire pharmaceutique est libre de fixer lui-même le prix de son médicament. Dans le cas contraire, commence alors un long processus d'évaluation et de discussion entre les autorités de santé et le laboratoire pharmaceutique en vue de

l'admission des médicaments au remboursement par l'assurance maladie et de la fixation de leur prix.

Cette partie développe tout d'abord le rôle de la HAS et l'intérêt de l'évaluation scientifique de ses commissions (1.1.3.1), puis elle expose les modalités de prise en charge des médicaments remboursables (1.1.3.2). Enfin, cette partie décrit le rôle du CEPS dans la fixation du prix des médicaments (1.1.3.3).

1.1.3.1. Les avis des commissions de la Haute Autorité de Santé

La HAS est une autorité publique indépendante qui a pour but le développement de la qualité sanitaire, sociale et médico-sociale au bénéfice des personnes. Elle est composée de plusieurs commissions dont la Commission de la Transparence (CT) et la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEESP). Ces commissions rendent des avis scientifiques aux pouvoirs publics, recommandations qui seront prises en compte dans le cadre de la décision de remboursement par les Ministres compétents et par le CEPS dans le cadre de la discussion sur la fixation du prix des médicaments⁴.

Chargée de l'évaluation scientifique et médico-économique des médicaments, la CT rend un avis, indication par indication, sur le **Service Médical Rendu (SMR)** et sur l'**Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** du médicament. Cet avis est transmis au CEPS et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM).

Le SMR est le critère qui permet d'apprécier le bien-fondé du remboursement d'un médicament. L'appréciation du SMR repose d'une part sur la gravité de la pathologie ainsi que son impact sur la morbidité et mortalité mais aussi sur des critères intrinsèques au médicament⁵.

⁴ Comprendre l'évaluation des médicaments [en ligne] Article HAS - Mis en ligne le 18 juin 2019 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments

⁵ Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [en ligne] Article HAS - Mis en ligne le 16 avril 2013 [cité 20 mai 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr

Selon l'article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale, le service médical rendu par un médicament dans une indication donnée s'apprécie au regard de cinq déterminants :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle le médicament est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament ;
- l'intérêt de santé publique du médicament.

En se fondant sur ces critères, la CT attribue un niveau de SMR suffisant (important, modéré ou faible) ou insuffisant pour justifier le remboursement du médicament par l'assurance maladie.

La CT peut conclure à un SMR insuffisant notamment dans l'une des hypothèses suivantes⁶ :

- le médicament entraîne une « *perte de chance avérée pour le patient ou ne pouvant être écartée au regard des comparateurs cliniquement pertinents* » ;
- le médicament vise un « *symptôme peu grave d'une maladie bénigne et non évolutive, dont la démonstration d'efficacité est de faible niveau de preuve et/ou dont la tolérance est médiocre* » ;
- la place du médicament dans la stratégie thérapeutique est jugée absente ou non établie.

La CT estime le SMR suffisant lorsqu'un médicament fait la démonstration d'une efficacité cliniquement pertinente et d'un profil de tolérance acceptable avec un niveau de preuve suffisant au regard du contexte clinique. Le niveau de SMR suffisant est modulé, au regard des alternatives disponibles et du contexte clinique, par la qualité de la démonstration et/ou la quantité d'effet et les effets indésirables.

En vertu de l'article R. 163-18 du Code de la sécurité sociale, l'avis de la CT comporte une appréciation de l'ASMR. L'ASMR est un critère utilisé par les pouvoirs publics pour la fixation du prix du médicament remboursable. Il correspond à l'évaluation du progrès apporté par le médicament dans le traitement d'une

⁶ HAS. Évaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement - Septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf

pathologie donnée par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles. L'ASMR mesure ainsi la valeur ajoutée du médicament, notamment en terme d'efficacité et de tolérance.

Lors de son évaluation, la CT s'appuie sur cinq déterminants pour apprécier l'ASMR d'un médicament⁷ :

1. le choix des médicaments de comparaison considérés comme cliniquement pertinents et disponibles ;
2. la qualité de la démonstration du progrès apporté qui comprend notamment la qualité méthodologique de l'étude ainsi que la pertinence du critère de jugement clinique et sa significativité ;
3. la quantité d'effet en termes d'efficacité clinique, de qualité de vie et de tolérance au regard de la robustesse de la démonstration ;
4. la pertinence clinique de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;
5. le besoin médical au regard de la gravité de la maladie.

En se fondant sur ces critères, la CT définit cinq niveaux d'appréciation de l'ASMR⁷ :

- **ASMR I ou majeure**, en cas de bouleversements thérapeutiques pour lesquels tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT ;
- **ASMR II ou importante** et **ASMR III ou modérée**, pour des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert. La valorisation de cette efficacité peut être modulée positivement par un gain substantiel en qualité de vie et/ou tolérance ;
- **ASMR IV ou mineure**, lorsque le progrès est de faible ampleur par rapport aux alternatives thérapeutiques. Elle reflète une démonstration et/ou une quantité d'effet (efficacité, qualité de vie, tolérance) qui ne sont pas idéales au vu du contexte médical ;
- **ASMR V ou inexistante** traduisant l'absence de progrès.

⁷ HAS. Évaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement - Septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf

Dès lors qu'un laboratoire pharmaceutique sollicite une ASMR de niveau I à III pour un médicament susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie au sens de l'article R. 161-71-3 du Code de la sécurité sociale, la CEESP émet un avis sur l'**efficience prévisible ou constatée** de la prise en charge par l'assurance maladie. Cet **avis d'efficience** se fonde sur l'analyse comparative, entre les différentes alternatives thérapeutiques médicalement pertinentes, du rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus ou observés pour la santé et la qualité de vie des personnes concernées. L'évaluation de l'efficience des produits de santé par la HAS a été introduite par la LFSS pour 2012 et le décret n° 2012-1116 du 2 octobre 2012. L'avis définitif du CEESP est communiqué au CEPS et permet de fournir des éléments d'éclairage économique pour la fixation du prix des médicaments^{8,9}.

1.1.3.2. Le remboursement du médicament

Créée par la loi de réforme de l'assurance maladie d'août 2004, l'UNCAM fixe le taux de remboursement des médicaments sur la base du SMR attribué par la CT¹⁰ :

- un **SMR majeur** donne accès à un taux de remboursement de 65% ;
- un **SMR modéré** donne accès à un taux de remboursement de 30% ;
- un **SMR faible** donne accès à un taux de remboursement de 15% ;
- un **SMR insuffisant** ne justifie pas la prise en charge du médicament par l'assurance maladie.

La décision finale d'inscription d'un médicament au remboursement revient aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et est publiée au Journal officiel.

En France il existe plusieurs listes de prise en charge des médicaments :

- La **liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux** concerne les médicaments destinés à être dispensés à l'officine. Cette liste, mentionnée à l'article L. 162-17 du Code de la sécurité sociale et fixée par arrêté ministériel,

⁸ Code de la sécurité sociale - Article R. 161-71-3

⁹ Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement - HAS, Mars 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf

¹⁰ Remboursement des médicaments et tiers payant [en ligne] Ameli - Mis en ligne le 23 avril 2020 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>

précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement des médicaments.

Les médicaments dispensés à l'officine sur prescription médicale et inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux sont remboursés selon un taux fixé par l'UNCAM sur la base du SMR. De surcroît, l'article R. 322-2 du Code de la sécurité sociale prévoit l'application d'un taux de remboursement de 100% pour les médicaments reconnus comme irremplaçables et particulièrement coûteux.

Les taux de remboursement s'appliquent soit sur la base du prix limite de vente fixé réglementairement, soit sur la base d'un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR). Le TFR est un tarif de référence destiné à prendre en charge, sur la base d'un tarif unique, des produits équivalents en termes d'efficacité c'est-à-dire des médicaments princeps et leurs génériques. Le TFR est calculé à partir du prix des médicaments génériques les moins chers¹¹.

- **La liste des spécialités agréées aux collectivités publiques** répertorie les médicaments dont l'achat, la fourniture, la prise en charge et l'utilisation sont possibles au sein des établissements hospitaliers. Cette liste, mentionnée à l'article L. 5123-2 du CSP, est établie par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Elle précise les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge des médicaments.

- **La liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation (dite « liste en sus »)**
Au sein des établissements de santé, le coût des médicaments administrés aux patients est pris en charge selon les principes de la tarification à l'activité. Chaque séjour hospitalier est classé dans un ensemble défini comme homogène en termes de contenu médical et de mobilisation de ressources, appelé Groupe Homogène de Malades (GHM). À chaque GHM correspond un Groupe Homogène de Séjours (GHS) qui constitue le pendant tarifaire du GHM. Le GHS est facturé en remboursement des prestations d'hospitalisation

¹¹ Remboursement des médicaments et tiers payant [en ligne] Ameli - Mis en ligne le 23 avril 2020 [cité 25 mai 2020].
Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>

mobilisées lors du séjour du patient. Certaines spécialités pharmaceutiques dispensées dans les établissements de santé sont prises en charge par l'assurance maladie, pour certaines de leurs indications thérapeutiques, en sus des tarifs d'hospitalisation, lorsqu'elles sont inscrites sur la liste en sus. Cette liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale et précise les seules indications concernées, conformément à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale¹². L'inscription sur la liste en sus d'une ou plusieurs indications d'une spécialité est subordonnée au respect de l'ensemble des conditions suivantes¹³ :

- l'administration de la spécialité, dans la ou les indications considérées, est susceptible d'être effectuée majoritairement au cours d'hospitalisations ;
- le niveau de SMR, dans la ou les indications considérées, est majeur ou important ;
- le niveau d'ASMR, dans la ou les indications considérées, est majeur (ASMR I), important (ASMR II) ou modéré (ASMR III). Cependant, il peut être mineur (ASMR IV) si l'indication considérée présente un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent. Il peut également être mineur (ASMR IV) ou inexistant (ASMR V) lorsque les comparateurs pertinents sont déjà inscrits sur la liste en sus.
- il existe un rapport supérieur à 30 % entre, d'une part, le coût moyen du traitement dans l'indication considérée par hospitalisation et, d'autre part, les tarifs de la majorité des prestations dans laquelle la spécialité est susceptible d'être administrée dans l'indication considérée.

Le respect de ces conditions est présumé pour les spécialités génériques ou médicaments biosimilaires pour lesquelles le médicament de référence est inscrit sur la liste en sus dans la/les indication(s) concernée(s) ; les nouveaux dosages ou les nouvelles présentations de spécialités déjà inscrites sur la liste en sus dans la/les indication(s) concernée(s) ; et les spécialités bénéficiant d'une autorisation d'importation parallèle lorsque la

¹² Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 25 mars 2016 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>

¹³ Décret no 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 - Publié au JORF n°0072 du 25 mars 2016

spécialité correspondante disposant d'une AMM en France est inscrite sur la liste dans la/les indication(s) concernée(s).

▪ La liste des spécialités rétrocédables

Cette liste arrêtée par décision ministérielle, répertorie les médicaments qui, dans l'intérêt de la santé publique, peuvent être vendus au public par certains établissements de santé ou groupements de coopération sanitaire disposant d'une pharmacie à usage intérieur. Ces médicaments peuvent faire l'objet d'une délivrance à domicile¹⁴.

La figure 2 ci-dessous résume les différentes étapes d'évaluation en vue de l'accès au remboursement et de la fixation du prix des médicaments.

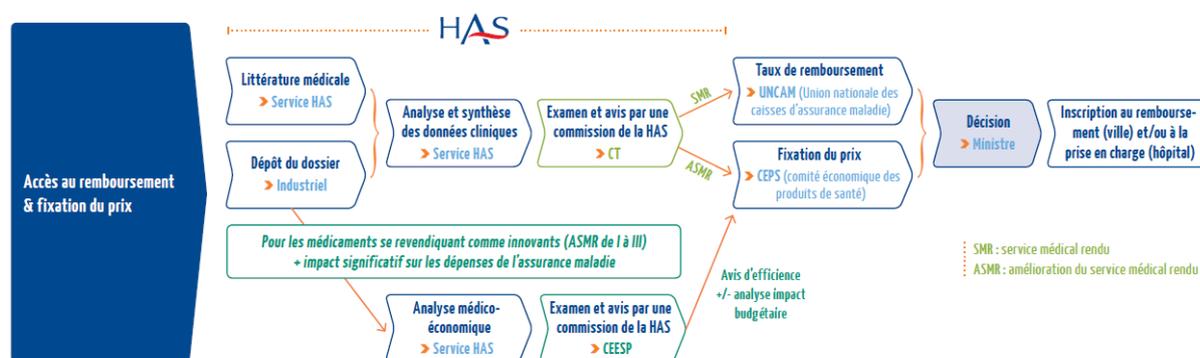


Figure 2 : Evaluation des médicaments en vue de leur remboursement

Source : Haute Autorité de Santé

1.1.3.3. La fixation du prix du médicament

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. L'article L. 162-17-3 du Code de la sécurité sociale décrit les missions du CEPS : sa mission principale est de fixer le prix des médicaments pris en charge par l'assurance maladie¹⁵. Dans l'exercice de ses fonctions, le CEPS met en œuvre les orientations des ministres, qui visent notamment à assurer le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie (ONDAM) fixé annuellement par la loi de financement de la sécurité sociale.

¹⁴ Code de la santé publique - Article L. 5126-6

¹⁵ CEPS (Comité économique des produits de santé) [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 29 juillet 2020 [cité 15 août 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>

La fixation du prix des médicaments s'inscrit dans un cadre juridique complexe, dans le respect de l'ONDAM, de la satisfaction des besoins de santé publique et de l'égalité de traitement des médicaments. Elle repose sur des négociations menées par le CEPS avec les laboratoires pharmaceutiques titulaires de l'AMM de médicaments remboursables par l'assurance maladie. Les délais de négociations souvent longs, reflètent l'écart qui peut exister entre les revendications tarifaires des entreprises et l'objectif de maîtrise de la dépense par les pouvoirs publics. La négociation repose sur la revendication de prix de l'industriel qui doit être cohérente avec l'évaluation obtenue dans l'avis définitif de la CT et, le cas échéant celui de la CEESP. En cas d'échec de la négociation, le CEPS peut fixer le prix de manière unilatérale¹⁶.

Les règles de fixation du prix des médicaments remboursables sont définies par l'article L. 162-16-4 du Code de la sécurité sociale. Elles s'appliquent aux médicaments remboursables délivrés à l'officine, rétrocédés ou pris en charge en sus des prestations hospitalières. La fixation du prix de vente public « *tient compte principalement de l'ASMR, le cas échéant des résultats de l'évaluation médico-économique, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament* »¹⁷.

Le CEPS détermine un coût de référence qui repose sur une comparaison de valeur entre le nouveau produit et certains des médicaments utilisés dans la prise en charge d'une indication donnée, et leurs coûts réels pour l'assurance maladie. Pour cela, le CEPS utilise les comparateurs médicamenteux cités comme « comparateurs cliniquement pertinents » dans l'avis de la CT ou le comparateur explicitement retenu pour définir l'ASMR du produit. Dans certains cas, il est possible qu'il n'y ait pas de comparateur cliniquement pertinent. Cette situation peut être rencontrée dans le cas des maladies rares, de traitements de dernière ligne ou encore lorsque l'alternative thérapeutique n'est pas un médicament. Deux possibilités peuvent alors être considérées par le CEPS¹⁶ :

- le coût de traitement de la ligne thérapeutique précédente, quand elle existe ;

¹⁶ Comité économique des produits de santé: Rapport d'activité 2018 [en ligne] CEPS, Novembre 2019 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>

¹⁷ Code de la sécurité sociale - Article L. 162-16-4

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

Le CEPS propose un « prix fixe hors taxe » (PFHT) ou « prix net » en se fondant sur le coût de traitement de référence qu'il module en fonction de l'ASMR en appliquant¹⁸ :

- une décote en cas d'ASMR de niveau V
- une surcote en cas d'ASMR de niveau I, II, et III
- une valeur identique en cas d'ASMR de niveau IV

En fonction du niveau d'ASMR obtenu, un « prix facial » peut être négocié en se distinguant du « prix net » par l'application de mécanismes de remises conformément à l'article L. 162-18 du Code de la sécurité sociale. Pour les médicaments d'ASMR I, II, III, et éventuellement IV, le CEPS négocie des clauses contractuelles qui peuvent être de différents types¹⁸ :

- remises à la première boîte
- clauses de volumes : les remises versées par le laboratoire vont dépendre du volume de ventes prévisibles dans les populations cibles
- clauses de coût de traitement journalier, de posologie, ou de durée de traitement
- clauses de bon usage
- clauses de capping ou financement forfaitaire qui désignent le reversement de 100% du chiffre d'affaires au-delà d'un montant négocié et fixé ;
- clauses de performance ou de résultats, également appelées contrats « satisfait ou remboursé » qui reposent sur les résultats cliniques des patients traités.

La négociation des remises prend également en compte l'accord-cadre conclu entre le CEPS et « les entreprises du médicament », qui constitue un cadre de référence pour la fixation des prix des médicaments en France. Ces accords-cadres ajoutent aux dispositions législatives et réglementaires du Code de la sécurité sociale, un

¹⁸ Comité économique des produits de santé: Rapport d'activité 2018 [en ligne] CEPS, Novembre 2019 [cité 10 juin 2020].
Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>

ensemble de stipulations conventionnelles qui font de la fixation des prix des médicaments une politique partagée avec les entreprises¹⁹.

De surcroît, les médicaments apportant une ASMR de niveau I, II et III, bénéficient de la garantie de prix européen définie par les accords-cadres depuis 2003, lorsque l'efficience est établie par la CEESP. Cette garantie consiste à accorder un PFHT qui ne peut être inférieur au plus bas prix pratiqué par un panel de quatre autres pays européens : Allemagne, Espagne, Italie et Royaume-Uni.

Le prix facial initialement fixé peut être baissé par convention ou par décision du CEPS en fonction²⁰:

- de l'ancienneté de l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ou l'entrée sur le marché de médicaments génériques ou biosimilaires ;
- du prix net de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique ;
- du prix d'achat constaté de la spécialité et des médicaments à même visée thérapeutique par les établissements de santé ou les distributeurs en tenant compte des remises et avantages commerciaux ;
- du coût net du traitement médicamenteux pour la sécurité sociale lorsque la spécialité est utilisée avec d'autres médicaments ;
- des montants remboursés, prévus ou constatés, par l'assurance maladie obligatoire pour le médicament concerné et ceux à même visée thérapeutique ;
- de prix ou de tarifs inférieurs dans d'autres pays européens présentant une taille totale de marché comparable ;
- si le médicament fait l'objet d'une importation parallèle au sens de l'article L. 5124-13 du CSP ou d'une distribution parallèle au sens de l'article L. 5124-13-2 du même code.

¹⁹ Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2017 - La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficience et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer - Cour des comptes, Septembre 2017. Disponible sur : <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>

²⁰ Comité économique des produits de santé: Rapport d'activité 2018 [en ligne] CEPS, Novembre 2019 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>

1.1.4. Les limites de la procédure de droit commun

Bien qu'elle permette la mise sur le marché de médicaments dont la qualité, l'efficacité et la sécurité sont confirmés, la procédure de droit commun présente tout de même des limites exposées dans cette partie, à savoir, la lenteur des procédures d'AMM (1.1.4.1) et de fixation de prix et taux de remboursement (1.1.4.2).

1.1.4.1. Une longue procédure d'AMM

Le directeur général de l'ANSM se prononce dans un délai de deux-cent-dix jours à compter de la présentation d'un dossier de demande complet pour les demandes d'AMM selon une procédure nationale²¹. Pour les demandes selon une procédure d'AMM centralisée, les délais d'instruction sont de deux-cent-soixante-dix-sept jours pour obtenir la décision de la Commission Européenne auxquels peuvent s'ajouter jusqu'à sept mois d'arrêt d'horloge en cas de questions reçues aux jours J+120 et J+180 de la procédure d'évaluation. À ce stade de la procédure de droit commun, les essais cliniques évaluant les bénéfices et les risques pour les patients sont terminés et les résultats sont disponibles. Pour les médicaments innovants répondant à un besoin médical important, ces délais peuvent avoir un impact crucial sur la santé des malades.

1.1.4.2. Une longue procédure de fixation du taux de remboursement et du prix du médicament

Bien que limitées par l'article R. 163-9 du Code de la sécurité sociale qui prévoit un délai de cent quatre-vingts jours à compter de la réception de la demande par le ministre chargé de la sécurité sociale pour rendre une décision relative à l'inscription du médicament sur les listes de remboursement, les négociations avec les différents organismes intervenant dans la fixation du taux de remboursement et du prix du médicament peuvent parfois durer plus d'un an. Ces négociations ayant lieu après l'obtention de l'AMM, elles retardent d'autant plus la mise à disposition des médicaments aux patients et leurs accès aux traitements.

²¹ Code de la santé publique - Article R. 5121-35

D'un point de vue éthique, il est difficilement concevable de faire patienter des personnes souffrant de maladies rares ou graves sans alternative thérapeutique, lorsque l'efficacité et la sécurité d'un médicament innovant répondant à un important besoin médical ont été démontrées par des essais cliniques voire validées par une AMM. Les voies d'accès précoce permettent de répondre aux besoins médicaux de ces personnes.

1.2. Les voies d'accès précoce

Cette partie présente les trois voies d'accès précoce actuellement possibles en France: les essais cliniques (1.2.1), la Recommandation Temporaire d'Utilisation (1.2.2) et particulièrement l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (1.2.3).

1.2.1. Les essais cliniques

Si l'objectif des essais cliniques est d'étudier et de prouver l'efficacité et la sécurité des médicaments chez l'Homme, ils représentent néanmoins une forme d'accès précoce aux médicaments. En effet, ils permettent aux patients d'accéder plusieurs années avant leur commercialisation, à des médicaments nouveaux et prometteurs. Cet accès précoce est particulièrement important pour les médicaments innovants traitant des maladies graves pour lesquelles il n'existe pas de traitement ou pour lesquelles les traitements disponibles ne sont pas suffisamment efficaces.

Afin de garantir les droits, la sécurité, la dignité et le bien-être des participants, ainsi que la fiabilité et la robustesse des données obtenues lors des essais cliniques, ces derniers sont rigoureusement régulés.

Dans un premier temps, cette partie revient sur les évènements fondamentaux de l'Histoire qui ont posé les bases éthiques de la recherche clinique (1.2.1.1). La progression du cadre réglementaire au fil des lois françaises relatives aux recherches impliquant la personne humaine est développée dans un second temps (1.2.1.2).

1.2.1.1. Les fondements éthiques de la recherche clinique

Si la recherche clinique est aujourd'hui bien réglementée, ce n'était pas toujours le cas dans le passé. L'Histoire a donné lieu à la rédaction de trois textes internationaux qui instaurent un cadre éthique de la recherche clinique. Ils ont pour vocation d'empêcher les dérives constatées par le passé, à une époque où la frontière entre recherche et expérimentation était ténue.

- Le **Code de Nuremberg** de 1947, extrait du procès éponyme, correspond à la liste de dix principes fondamentaux qui sont aujourd'hui applicables à tout essai clinique. Parmi ces principes, on trouve l'obligation d'obtenir le consentement volontaire du sujet humain, la légitimité scientifique de la recherche et la nécessité d'éviter toute souffrance physique ou mentale aux sujets d'étude²².
- La **déclaration d'Helsinki** de 1964, élaborée par l'Association Médicale Mondiale et révisée sept fois depuis son adoption, énonce les principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des sujets humains. Elle s'adresse principalement aux médecins mais aussi à toute personne engagée dans la recherche clinique²³.
- La **déclaration de Manille** de 1981 est un ensemble de directives internationales proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS). Ces directives donnent un cadre politique à la Déclaration d'Helsinki en proposant des normes internationales afin de limiter les dérives parfois constatées aux cours d'essais dans des pays à la réglementation inexistante ou trop permissive²⁴.

1.2.1.2. L'évolution de la réglementation relative aux essais cliniques

Héritière de la déclaration d'Helsinki, la loi Huriet-Sérusclat n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales, réglemente pour la première fois les essais cliniques en

²² Amiel P., « "Code de Nuremberg" : traductions et adaptations en français », in Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, Paris, Belles Lettres, 2011, appendice électronique. Disponible sur : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/NurembergTrad>

²³ Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [en ligne]. Association médicale mondiale, mis en ligne le 15 février 2017 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

²⁴ Mathieu LERAULT. Ethique des Essais Cliniques. INFOTRAITEMENTS N°208 - JUILLET / AOÛT 2011: p. 17-18.

France. Elle crée les Comités Consultatifs de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) qui donnent un avis consultatif sur tout projet de recherche clinique. Cette loi proclame la primauté de la protection des individus qui se prêtent à des études de recherche clinique. Elle différencie les recherches avec et sans finalité thérapeutique, et établit la nécessité de recueillir le consentement écrit, libre et éclairé des personnes sollicitées ainsi que l'obligation de couvrir les risques liés à la recherche par un contrat d'assurance spécifique souscrit par le promoteur²⁵.

Depuis l'émergence de ce premier cadre législatif, la réglementation des essais cliniques a poursuivi son évolution, notamment en 2004 avec la loi n° 2004-806 relative à la politique de santé publique qui transpose la directive européenne 2001/20/CE du 4 avril 2001 en droit français. La directive européenne avait pour but l'harmonisation des règles de protection des personnes et de conduite des essais cliniques au sein des États membres de l'UE. La loi n°2004-806 substitue au CCPPRB des Comités de Protection des Personnes (CPP) dont l'avis n'est plus consultatif mais décisif. Ainsi, avant de pouvoir démarrer une étude, le promoteur devait obligatoirement obtenir l'avis favorable du CPP mais également l'autorisation de l'Afsapps (Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé). La loi du 9 août 2004 supprime la distinction entre « recherches avec bénéfice individuel direct » et « recherches sans bénéfice individuel direct » au profit du renforcement de l'évaluation de la balance « bénéfice/risque » déjà présente dans la loi Huriet et introduit la notion de recherche « *visant à évaluer les soins courants* » comme étant des recherches dont les « *actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle* » pour lesquelles « *des modalités particulières de surveillance sont prévues* »^{26, 27}.

Faisant suite à la loi de de santé publique de 2004, la loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, dite « loi Jardé », modifie substantiellement l'encadrement juridique de la recherche clinique en France. Elle crée un cadre unique pour l'ensemble des recherches cliniques, qu'il

²⁵ Revue du Haut Comité de la Santé Publique -adsp n° 44 septembre 2003 : Recherche biomédicale : la protection des personnes renforcée - Philippe Amiel

²⁶ Dossiers législatifs - Exposé des motifs - LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [en ligne] [cité 30 juin 2020]. Disponible sur :

https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000018157637/?detailType=EXPOSE_MOTIFS&detailId=

²⁷ L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France - Maillols-Perroy, Anne-Catherine ; Tillet, Yves - Thérapie, March 2012, Vol.67(2), pp.77-87

s'agisse de recherches interventionnelles, de recherches à risques et contraintes minimales ou de recherches observationnelles.

La loi Jardé modifie l'article L. 1121-1 du CSP qui dans sa nouvelle rédaction, définit trois catégories de recherche impliquant la personne humaine²⁸ :

- Les **recherches interventionnelles**, qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle ;
- Les **recherches interventionnelles**, qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que **des risques et des contraintes minimales**, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'ANSM ;
- Les **recherches non interventionnelles**, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

La loi Jardé complète l'article L. 1121-4 du CSP afin d'inclure dans son champ les recherches ne présentant qu'un risque négligeable²⁹ et les recherches non interventionnelles. Ainsi, l'avis favorable du CPP délivré sur la base de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, est requis pour toute recherche portant sur la personne. Cependant, seules les recherches interventionnelles, qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, nécessitent une autorisation préalable de l'autorité compétente.

La loi Jardé précise les mesures d'informations requises vis-à-vis des personnes participant à des recherches non interventionnelles et établit trois modalités de recueil du consentement en fonction des catégories de recherche :

- les recherches interventionnelles sont soumises au recueil, par écrit, d'un consentement libre et éclairé ;
- les recherches avec risques minimales font l'objet d'un consentement libre, éclairé et exprès ;
- les recherches non interventionnelles sont mises en œuvre dès lors que la personne concernée ne s'y est pas opposée.

²⁸ L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France - Maillols-Perroy, Anne-Catherine ; Tillet, Yves - *Thérapie*, March 2012, Vol.67(2), pp.77-87

²⁹ Rappel: ces recherches à risque négligeable ne portent pas sur les médicaments.

Les différentes catégories de recherche sur la personne humaine, ainsi que les démarches réglementaires nécessaires pour entreprendre ces recherches sont résumées dans la figure 3 ci-dessous.

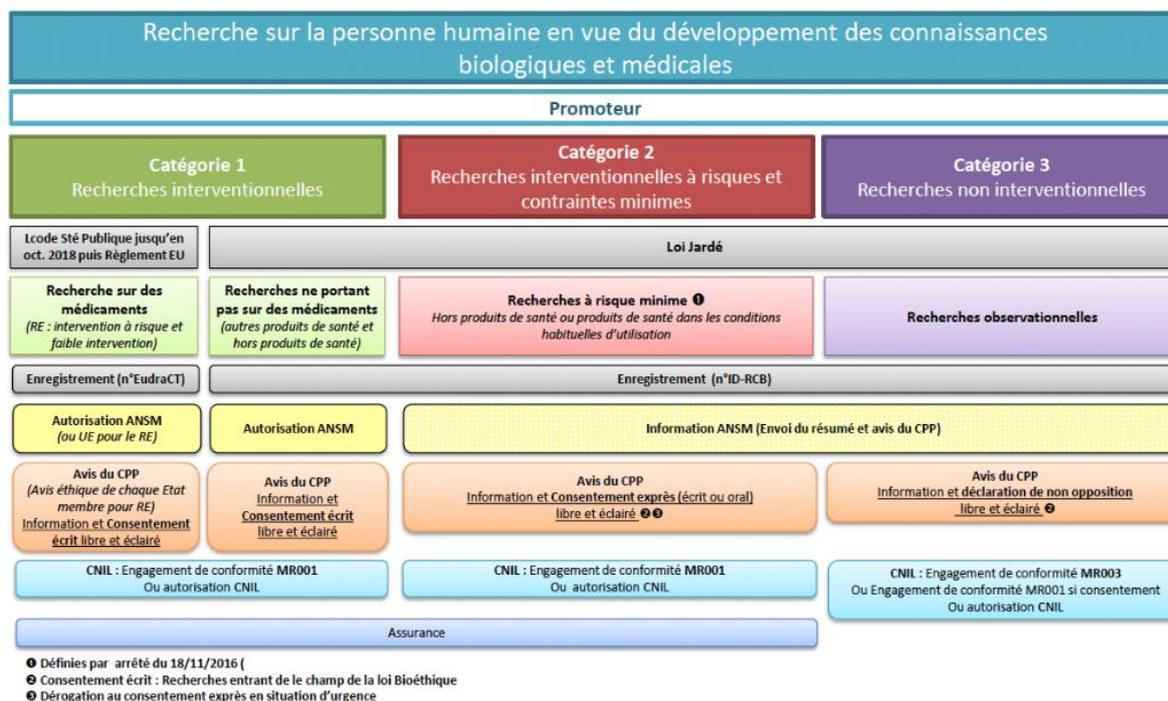


Figure 3 : Démarches réglementaires en fonction du projet de recherche

Source : Inserm

Aujourd'hui, les essais cliniques sont soumis à un examen scientifique et éthique, et sont autorisés conformément au règlement européen N° 536/2014 relatif aux essais cliniques des médicaments à usage humain du 16 avril 2014 qui abroge la directive 2001/20/CE. Ce règlement a pour objectif de renforcer les capacités d'innovation sur le territoire européen et de faciliter l'accès aux traitements innovants aux patients européens. Bien qu'il soit entré en vigueur en 2014, l'entrée en application du règlement dépend de la confirmation de la fonctionnalité du portail et de la base de données de l'Union Européenne sur les essais cliniques par le biais d'un audit indépendant. Le règlement entrera en application six mois après la publication par la Commission Européenne de cette confirmation³⁰.

Une fois le règlement applicable, tout dossier de demande d'autorisation d'essai clinique devra être déposé sur un nouveau portail de l'Union Européenne. En cas d'essais menés dans plusieurs États membres de l'UE, l'autorisation administrative

³⁰ European Medicines Agency - Clinical trials in human medicines [en ligne] [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines#new-clinical-trials-regulation-section>

se fera de manière unique et simplifiée avec une demande centralisée via ce portail européen. Ainsi, le nouveau règlement permettra un examen rapide et coordonné des aspects scientifiques et méthodologiques pour une évaluation unique entre les États membres concernés qui prononceront au final, une décision nationale unique d'autorisation. Les aspects éthiques des protocoles d'essais cliniques seront quant à eux, évalués au niveau de chaque État membre. Le nouveau règlement garantit également une plus grande transparence par l'obligation de rendre public l'état d'avancement du recrutement des participants aux essais cliniques³¹.

En France, un essai clinique devra donc faire l'objet d'un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et d'une autorisation de l'ANSM avant de démarrer. Les CPP s'assurent de la protection des participants à la recherche impliquant la personne humaine et de la pertinence de la recherche. L'ANSM se prononce sur la sécurité et la qualité des produits utilisés au cours de la recherche et sur la méthodologie des essais.

1.2.2. La Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

La définition de la RTU et son cadre réglementaire (1.2.2.1) ainsi que ses conditions d'élaboration (1.2.2.2) et de prise en charge (1.2.2.3) sont développés dans cette partie.

1.2.2.1. Définition et cadre réglementaire

L'objectif de la RTU est d'encadrer les prescriptions non conformes à l'AMM d'un médicament. On entend par prescription non conforme toute prescription pour une indication ou une population non renseignée et autorisée par l'AMM.

Malgré la volonté du législateur de définir un cadre réglementaire pour les prescriptions non conformes à l'AMM, il ne remet pas en cause la possibilité pour les prescripteurs de choisir une utilisation hors AMM, lorsqu'ils jugent « *indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient* ». Dans ce cas, le prescripteur a le

³¹ Essais cliniques : publication d'un nouveau règlement européen - Point d'information ANSM [en ligne] ANSM, mis en ligne le 25 juin 2014 [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information>

devoir d'informer le patient que la prescription n'est pas conforme à son AMM, et de lui présenter les risques, contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament. Le prescripteur est tenu de porter sur l'ordonnance la mention : *"Prescription hors autorisation de mise sur le marché"*³².

N'ayant aucun équivalent au niveau européen, c'est la loi Bertrand du 29 décembre 2011 qui instaure ce dispositif juridique de RTU, défini par l'article L. 5121-12-1 du CSP et visant à encadrer les prescriptions de médicaments en dehors des conditions prévues par leurs AMM. Si la finalité de la RTU au sens de l'écriture initiale de l'article L. 5121-12-1 n'est pas l'accès précoce, il n'en demeure pas moins qu'elle permet l'utilisation d'un médicament hors AMM lorsqu'il n'existe « *pas d'alternative médicamenteuse appropriée disposant d'une AMM ou d'une ATU* ».

Pour les pouvoirs publics, le but de la RTU est non seulement de sécuriser ces prescriptions non validées par des essais cliniques, mais également d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à demander une extension d'indication pour les cas où le bénéfice pour les patients est avéré.

La loi de financement rectificative de la sécurité sociale du 8 août 2014 fait évoluer le cadre juridique de la RTU en modifiant l'article L. 5212-12-1 qui ne mentionne ainsi plus la condition « d'absence d'alternative médicamenteuse appropriée » pour pouvoir octroyer une RTU. Désormais, une RTU peut être établie pour encadrer la prescription hors AMM d'une spécialité « *en l'absence d'une spécialité ayant le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage, disposant d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées* ».

Ces nouvelles dispositions permettent alors à l'ANSM d'élaborer une RTU pour des raisons économiques.

³² Code de la santé publique - Article L5121-12-1

1.2.2.2. Les conditions d'élaboration

Une RTU peut être élaborée par l'ANSM sous réserve³³ :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

Une RTU ne peut être initiée par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM d'un médicament, seule l'ANSM a le pouvoir d'élaborer une RTU pour une durée maximale de 3 ans renouvelable. L'élaboration d'une RTU peut également se faire à la demande des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, de la HAS, l'UNCAM, l'INCa, des centres de référence/compétence en charge des maladies rares ou encore des associations agréées de patients ou des sociétés savantes³⁴.

L'article R. 5121-76-1 du CSP prévoit les conditions d'élaboration d'une RTU :

- la RTU mentionne l'indication, la posologie, le mode d'administration, et les effets indésirables pour chaque spécialité concernée ;
- sa durée de validité doit être précisée ;
- la « *RTU peut concerner plusieurs spécialités, le cas échéant appartenant à un groupe générique [...], et autoriser leur prescription dans la même indication ou dans les mêmes conditions d'utilisation, dès lors que leur mécanisme d'action est similaire* » ;
- l'existence d'une ATU nominative dans la même indication ne fait pas obstacle à l'élaboration d'une RTU ;
- la RTU prévoit « *les modalités de suivi des patients et de recueil des informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de la spécialité, formalisées dans un protocole de suivi des patients, ainsi que la périodicité et les modalités de l'envoi à l'agence des rapports de synthèse de ces données.* » Bien que la mise en place d'une RTU résulte d'une initiative de l'ANSM, le titulaire ou exploitant de l'AMM a pour

³³ Les Recommandation Temporaires d'Utilisation : Principes généraux [en ligne] ANSM [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

³⁴ Un nouveau dispositif pour permettre et sécuriser l'accès aux traitements dans d'autres indications que celles de leur AMM : les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) - Point d'information [en ligne] ANSM - Mis en ligne le 04 octobre 2012 [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Un-nouveau-dispositif-pour-permettre-et-securiser-l-acces-aux-traitements-dans-d-autres-indications-que-celles-de-leur-AMM-les-recommandations-temporaires-d-utilisation-RTU-Point-d-information>

responsabilité la mise en place et le financement d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) afin de confirmer le bien-fondé de l'utilisation hors AMM d'un médicament et d'assurer la sécurité des patients traités.

1.2.2.3. Les conditions de prise en charge

Lorsqu'une RTU est établie, le coût du médicament peut être pris en charge par l'assurance maladie, sous recommandation de la HAS qui rend un avis favorable à cette prise en charge aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. La prise en charge est décidée par arrêté ministériel. Le médicament est pris en charge dans les mêmes conditions que les indications remboursables ou, sur la base d'un forfait annuel par patient si l'indication renseignée par l'AMM n'est pas remboursable³⁵.

1.2.3. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation

Dans cette partie, sont développés la définition et le cadre réglementaire de l'ATU (1.2.3.1) ainsi que les conditions d'octroi de ce dispositif (1.2.3.2) qui est l'essence même de l'accès précoce aux thérapies innovantes en France. Suite à cela, cette partie explicite le dispositif post-ATU (1.2.3.3) qui est un outil d'accès précoce succédant à la phase d'ATU.

1.2.3.1. Définition et cadre réglementaire

L'ATU est un dispositif permettant l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, pour le traitement de maladies graves ou rares pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. L'objectif de l'ATU est de permettre l'accès précoce à certains médicaments, c'est-à-dire plusieurs mois avant l'obtention de l'AMM par la voie de droit commun.

Au niveau communautaire l'article 5 (1) de la Directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain du 6 novembre 2001,

³⁵ Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 14 février 2017 [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/recommandations-temporaires-d-utilisation-rtu>

prévoit la possibilité pour les États membres de l'UE d'autoriser dans certains cas particuliers l'utilisation exceptionnelle de médicaments ne bénéficiant pas d'AMM. L'article 83 du règlement (CE) N°726/2004 du 31 mars 2004 prévoit quant à lui la possibilité, pour les États membres, de rendre disponible « en vue d'un usage compassionnel » un médicament relevant de la procédure centralisée d'AMM, sous réserve que ce médicament fasse l'objet soit d'une demande d'AMM auprès de l'EMA, soit d'essais cliniques.

Ces articles sont transposés en droit français à l'article L. 5121-12 du CSP qui permet de déroger à la procédure d'AMM et fixe les conditions de l'ATU. En vertu de cet article, il existe deux types d'ATU :

- **L'ATU dite de cohorte (ATUc)**, concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées et destinés à un groupe ou sous-groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT). Elle est délivrée à la demande du titulaire des droits d'exploitation, qui a déposé ou s'est engagé à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

Le PUT est établi entre l'ANSM et le titulaire des droits d'exploitation du médicament. Il permet de fixer les modalités de suivi des patients traités, le recueil de données portant sur l'efficacité, les effets indésirables et les conditions réelles d'utilisation ainsi que les caractéristiques de la population bénéficiant du médicament autorisé conformément à l'article R. 5121-69 du CSP.

- **L'ATU dite nominative (ATUn)**, est délivrée pour un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale, à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient. Il s'agit de médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles.

L'ATU n'a pas d'objectif d'investigation et ne peut donc se substituer à un essai clinique. La décision d'ATU ne doit pas freiner la mise en œuvre ou la poursuite

d'essais cliniques permettant d'apporter des réponses précises et indispensables sur le rapport bénéfice/risque d'un médicament. Elle ne représente pas non plus le moyen de poursuivre le traitement d'un patient initié dans le cadre d'un essai clinique. Dans ce cas, l'essai clinique concerné peut être prolongé dans le cadre d'un amendement au protocole ou avec un essai de poursuite de traitement³⁶.

1.2.3.2. Les conditions d'octroi d'une ATU

Les ATU sont délivrées par l'ANSM dans les conditions suivantes³⁷ :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

En vertu de l'article R. 5121-68 du CSP, toute demande d'ATUc doit être adressée à l'ANSM par le titulaire des droits d'exploitation. La demande doit être accompagnée d'un dossier qui comprend notamment les projets de RCP et de PUT, la liste des essais cliniques en cours et programmés, les motifs de la demande d'ATU démontrant que les conditions d'octroi précitées sont respectées, ainsi qu'une copie de la demande d'AMM ou, lorsqu'elle n'a pas été déposée, une lettre du demandeur de l'ATU s'engageant à déposer une telle demande dans un délai déterminé.

L'ATUn ne peut être délivrée par l'ANSM que s'il y a eu une demande d'ATUc ou d'AMM pour le médicament concerné (ou si le laboratoire s'engage à déposer une telle demande dans un délai déterminé), ou si un essai clinique est en cours en France. Néanmoins, à titre dérogatoire, l'ATUn peut être délivrée dans les cas suivants^{37,38} :

- « *en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables* » ;
- alors que le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle autorisée et « *il*

³⁶ ANSM - Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) - Septembre 2014

³⁷ Code de la santé publique - Article L. 5121-12

³⁸ ANSM - Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) - Septembre 2014

existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée » ;

- une demande d'ATUc ou une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée dans l'indication thérapeutique sollicitée mais il existe un « *bénéfice individuel pour le patient* » pour lequel l'ATU est demandée et le prescripteur et le patient sont informés des motifs dudit refus.

Les médicaments bénéficiant d'une ATU ne sont disponibles qu'au niveau des établissements hospitaliers. Ils ne peuvent donc pas être dispensés en officine mais uniquement dans les pharmacies à usage intérieur (PUI).

1.2.3.3. Le dispositif post-ATU

Une ATU arrive à son terme après l'obtention de l'AMM. Les évaluations de la HAS et les négociations de prix avec le CEPS débutent alors, afin d'inscrire le médicament bénéficiant désormais d'une AMM sur les listes permettant sa prise en charge par l'assurance maladie. Ces étapes nécessitant généralement de long délais, un médicament peut bénéficier d'une prise en charge en relai de l'ATU, jusqu'à ce qu'une décision relative au remboursement ou à la prise en charge du médicament ait été prise au titre de son AMM. Ce dispositif garantit la prise en charge pour les patients dont le traitement a été initié sous le régime de l'ATU, à condition que l'indication ne fasse pas l'objet d'une évaluation défavorable de l'AMM.

Ce dispositif post-ATU est né avec l'article 48 de la LFSS de 2014 qui crée les dispositions suivantes au sein de l'article L. 162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale :

« Un médicament qui, préalablement à l'obtention de son AMM, a bénéficié d'une ATU [...], peut à compter de la date à laquelle l'ATU cesse de produire ses effets, être acheté, fourni, pris en charge et utilisé au profit de patients par les collectivités publiques pour une indication répondant à certaines situations particulières :

- *L'indication a fait l'objet de l'ATU et est mentionnée soit dans l'AMM, soit dans une extension d'AMM en cours d'évaluation par les autorités compétentes ;*
- *L'indication n'a pas fait l'objet de l'ATU, est mentionnée dans l'AMM, et soit il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale identifiée par la HAS, soit le patient est en*

échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge identifiées. [...]

La prise en charge dure jusqu'à ce qu'une décision relative aux suites de l'AMM du médicament ait été prise. »

Les règles qui encadrent l'ATU peuvent évoluer avec les lois de financement de la sécurité sociale qui sont votées annuellement par le Parlement. Ces lois peuvent entre autres, substantiellement modifier les conditions d'utilisation de l'ATU et ses modalités de financement. C'est ainsi que la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 a récemment élargi le champ d'application de l'ATU à l'extension d'indication. Les modifications majeures de la réglementation du dispositif d'ATU par le biais des LFSS sont explicitées en deuxième partie.

Partie 2 : L'évolution de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation depuis la LFSS pour 2017

Depuis sa création en 1994, le dispositif d'ATU a été modifié à de nombreuses reprises par les **lois de financement de la sécurité sociale**. Cette deuxième partie retrace les mesures phares qui ont progressivement modelé le cadre réglementaire de ce dispositif d'accès précoce aux médicaments.

Dans un premier temps cette partie présente l'évolution des catégories d'ATU (2.1), du dispositif post-ATU (2.2), et de la prise en charge des médicaments sous ATU (2.3). Ensuite, cette partie développe la nouvelle notion de continuité de traitement (2.4) et pour finir, elle expose les limites actuelles de l'ATU (2.5).

2.1. Les différentes catégories d'Autorisation Temporaire d'Utilisation

Les deux dernières LFSS ont substantiellement modifié les champs d'application des ATU nominative et de cohorte. Cette partie développe la réforme de l'ATU de cohorte induite par la LFSS pour 2019 (2.1.1) puis l'évolution de l'ATU nominative suite à la LFSS pour 2020 (2.1.2).

2.1.1. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

Jusqu'en 2019, l'accès au régime des ATU (et donc la prise en charge par l'assurance maladie) était réservé aux seules premières indications thérapeutiques d'un médicament donné. Cette règle restrictive a longtemps mis un frein à l'accès précoce aux médicaments innovants pour lesquels l'accès au marché se traduit par des phases successives au travers de différentes indications. La LFSS pour 2019 réforme le dispositif d'ATU en élargissant ses conditions d'accès aux **extensions d'indication thérapeutique**, assurant ainsi un accès plus rapide aux thérapies innovantes.

Le décret d'application de l'article 65 de la LFSS pour 2019³⁹ crée l'article R. 163-32-1 du Code de la sécurité sociale qui précise les nouvelles conditions

³⁹ Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé - Publié au JORF n°0194 du 22 août 2019

d'accès à la prise en charge d'une indication sous le régime des ATU, pour une spécialité disposant d'une AMM dans une indication différente :

- « *La spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;*
- *Il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité ;*
- *La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;*
- *La spécialité est susceptible d'être innovante ;*
- *La spécialité est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables ;*
- *Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée pour la spécialité ou l'entreprise s'engage à en déposer une [...]. »*

Cependant, il est à noter que les modalités de prise en charge prévues par cet article sont très spécifiques et plus restrictives que celles de l'ATU initiale. En outre, ce nouveau dispositif d'accès précoce n'est applicable qu'aux ATU de cohorte.

Contrairement au cas de l'ATU initiale, l'octroi d'une ATU d'extension d'indication nécessite un avis préalable de la CT. L'appréciation des conditions susmentionnées est donc soumise pour avis à la CT qui doit se prononcer dans les 45 jours suivant réception des éléments permettant l'évaluation du dossier. La prise en charge par l'assurance maladie est également subordonnée à « *l'information orale et écrite de chaque patient par le prescripteur sur le caractère précoce et dérogatoire de cette prise en charge et sur les modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue* ». Le prescripteur doit également s'assurer de la bonne compréhension par le patient de ces informations.

L'ATU d'**extension d'indication** vient ainsi combler une lacune majeure du dispositif d'ATU ayant longtemps fait l'objet de critiques de la part des professionnels de santé comme des patients et des institutions de la santé. La LFSS pour 2019 révolutionne donc le régime des ATU en modifiant son cadre juridique jusqu'ici inadapté aux nouveaux enjeux liés au mode d'action des **nouvelles innovations thérapeutiques**. C'est particulièrement le cas pour les traitements d'immunothérapie, où l'on observe une accélération de l'innovation médicamenteuse. Le mode d'action de ces nouveaux produits permet le développement rapide d'indications parallèles ou

successives. Cela modifie en profondeur les conditions de l'accès au marché qui se fait désormais par phases successives et indication par indication. Ainsi, l'octroi d'ATU par produit et non par indication ne garantissait pas nécessairement aux patients français d'avoir accès au traitement le plus efficace disponible et des situations de besoin thérapeutique restaient non couvertes. Les nouvelles indications ne pouvant pas faire l'objet d'une procédure d'accès précoce, devaient inévitablement repasser par l'ensemble du circuit de la voie de droit commun pour être prises en charge par l'assurance maladie afin de permettre aux patients d'accéder aux traitements.

L'ATU d'extension d'indication thérapeutique prend donc tout sens et permet aux patients d'accéder aux traitements les plus innovants et prometteurs dans les plus brefs délais possibles. Le cycle de vie du Keytruda® (pembrolizumab) illustre parfaitement la nécessité de cette réforme des ATU. Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-PD-1 ayant obtenu une AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé en 2015, pour laquelle une ATU de cohorte avait été octroyée préalablement. À ce jour, sept extensions d'indication supplémentaires ont été octroyées à ce médicament. Aucune de ces indications n'a pu bénéficier d'une ATU avant la LFSS pour 2019 entraînant une perte de chance pour les patients souffrant de pathologies pour lesquelles une ATU d'extension aurait pu être octroyée. L'exemple du Keytruda® et de ses multiples extensions d'indication sont développés plus en détail dans la troisième partie de cette thèse.

2.1.2. L'Utilisation Temporaire d'Utilisation nominative

Bien que l'extension d'indication thérapeutique ne soit pas applicable aux ATU nominatives, ce dispositif voit son champ d'application modifié par l'article 44 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020.

Cette loi durcit considérablement l'encadrement des ATU qui ne sont désormais recevables que dans les conditions suivantes :

- le médicament faisant l'objet d'une ATU ne dispose pas d'une ATUc ;
- le médicament faisant l'objet d'une ATU ne dispose pas d'une première AMM, indépendamment de l'indication ;

- des essais cliniques sont conduits en France ;
- le nombre total d'ATUn délivrées ne doit pas dépasser un seuil fixé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale⁴⁰.

Outre la recevabilité des demandes d'ATUn, la LFSS pour 2020 restreint également le champ d'application des ATUn. L'article L. 5121-12 du CSP qui autrefois autorisait les prescripteurs à prescrire des médicaments sous ATUn « *dès lors qu'ils sont susceptibles de présenter un bénéfice* » pour le patient, précise dans sa nouvelle version, qu' « *une efficacité cliniquement pertinente et un effet important* » doivent être présumés et que « *des conséquences graves pour ce patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles* ». De surcroît, la modification de ce même article ne permet plus d'octroyer par dérogation une ATUn en cas de refus d'une demande d'ATUc pour un même produit. Enfin, le caractère d'urgence thérapeutique de l'ATUn est renforcé par l'ajout d'une nouvelle condition de recevabilité qui précise que « *l'état clinique du patient du fait de son urgence vitale nécessite le traitement immédiat par ce médicament. Ce cas ne s'applique que pour les traitements des maladies aiguës sans alternative thérapeutique prise en charge par l'assurance maladie.* »

L'ouverture des ATUc aux ATU d'extension d'indication ainsi que le durcissement de l'encadrement de l'ATUn, semble traduire un souhait du législateur de privilégier les ATUc au détriment des ATUn qui ne seraient plus utilisées qu'en cas d'extrême nécessité. La LFSS pour 2020 a donc pour volonté d'encadrer l'impact des ATUn afin de conserver leur **caractère limité et compassionnel**.

2.2. Le dispositif post-ATU

Cette partie revient sur la genèse d'un premier dispositif post-ATU expérimental (2.2.1) puis, décrit son évolution vers un dispositif pérenne (2.2.2) et ses modalités de financement (2.2.3). L'extension de l'utilisation du dispositif de post-ATU en accès direct est présentée à la fin de cette partie (2.2.4).

⁴⁰ Code de la santé publique - Article L. 5121-12

2.2.1. L'origine expérimentale du dispositif post-ATU

Le **dispositif post-ATU** tire son origine d'une expérimentation lancée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, qui permet de délivrer et de faire prendre en charge par l'assurance maladie certains médicaments ayant bénéficié d'une ATU. À titre expérimental, d'avril 2012 à décembre 2013, toute spécialité pharmaceutique bénéficiant d'une AMM et ayant fait l'objet d'une ATU a pu être fournie, achetée, utilisée et prise en charge par les collectivités publiques, à compter de la date d'octroi de son AMM. Ce dispositif était conditionné au dépôt, dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques ou sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Ce dispositif, valable pour une durée maximale de sept mois après l'octroi de l'AMM, était applicable aux patients initiés au traitement sous ATU, ainsi qu'aux nouveaux patients bénéficiant de ce médicament postérieurement à la date d'octroi de l'AMM⁴¹.

2.2.2. La pérennisation du dispositif post-ATU avec la LFSS pour 2014

L'article 48 de la LFSS pour 2014 a pérennisé ce dispositif expérimental et modifié certaines modalités en créant notamment l'article L. 162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale. Cet article, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2014, autorise les établissements de santé à se fournir, à acheter, à utiliser et à prendre en charge les médicaments ayant fait l'objet d'ATU, dès lors qu'ils bénéficient d'une AMM, à compter de la date de fin de l'ATU fixée par l'ANSM. Ces dispositions prennent fin lorsqu'une décision relative à la prise en charge ou au remboursement du médicament au titre de son AMM est prise et, le cas échéant, jusqu'à la publication de son prix ou de son tarif de responsabilité.

Ces dispositions s'appliquent à la poursuite de traitements engagés sous le régime de l'ATU mais également à l'initiation de nouveaux traitements pour laquelle l'article

⁴¹ CIRCULAIRE N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4/DSS/1C/2012/129 du 2 avril 2012 relative aux conditions de mise en œuvre du dispositif expérimental prévu au II de l'article 24 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé concernant la fourniture, l'achat, l'utilisation et la prise en charge des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/CIRCULAIRE_2012-129_DISPOSITIF_EXPERIMENTAL.pdf

L. 162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale précise le champ d'application. Dans le cas d'une ATUc, de nouveaux traitements peuvent être initiés lorsque les indications de l'ATU sont également mentionnées dans l'AMM du médicament. Pour toute autre indication de l'AMM n'ayant pas fait l'objet de l'ATU, l'initiation de nouveaux traitements post-ATU est possible dans les hypothèses suivantes :

- il n'existe pas d'alternative thérapeutique prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie identifiée par la HAS ou,
- le patient est en échec de traitement ou présente une contre-indication aux alternatives thérapeutiques prises en charge identifiées par la HAS.

Pour les médicaments ayant fait uniquement l'objet d'une ATU, l'initiation de nouveaux traitements n'est pas autorisée⁴².

Ces dispositions cessent de s'appliquer si aucune demande d'inscription au remboursement ou à la prise en charge par l'assurance maladie auprès du ministre chargé de la sécurité sociale n'est déposée dans le mois qui suit l'obtention de l'AMM.

Ci-dessous, la figure 4 résume l'ensemble des dispositions visant à éviter toute rupture de prise en charge pour les patients.

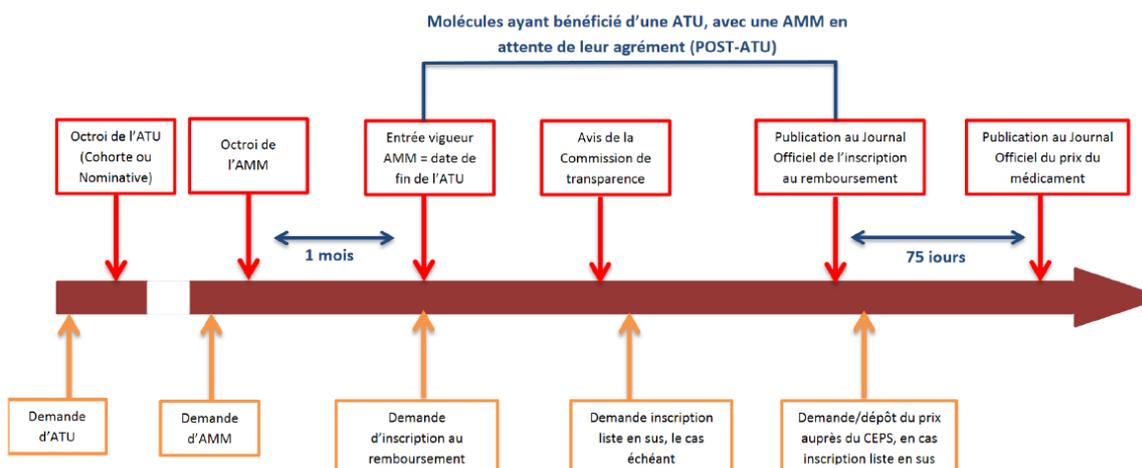


Figure 4 : Le circuit des médicaments bénéficiant d'une ATU

Source : *Comptes de la sécurité sociale, rapport de septembre 2017*

⁴² CIRCULAIRE DGS/DSS/DGOS/PP2/1C/PF2/PF4/2014/144 du 8 juillet 2014 relative aux conditions de mise en œuvre des dispositions de l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 concernant la fourniture, l'achat, l'utilisation, la prise en charge, les modalités de vente au public et les modalités de financement hospitalier des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché, passée la date de fin de l'autorisation temporaire d'utilisation fixée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=38501>

2.2.3. Les modalités de vente et de financement du dispositif post-ATU

Les spécialités concernées par le dispositif post-ATU qui ne sont pas classées en réserve hospitalière par l'ANSM au titre de leur AMM peuvent être vendues au public par les PUI autorisées à cette activité. À ce titre, elles sont prises en charge à 100% par l'assurance maladie. Lorsque le médicament est administré à un patient hospitalisé, son coût est supporté par les crédits relatifs aux missions d'intérêt général et d'aide à la contractualisation (MIGAC) de l'établissement de santé⁴³.

Pour chaque indication thérapeutique considérée individuellement, la prise en charge au titre du dispositif post-ATU dure jusqu'à ce que l'un des événements suivants intervienne :

- une décision relative à l'inscription de cette indication sur la listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et /ou la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques est prise et, lorsqu'un tel avis est prévu, l'avis de fixation du tarif de responsabilité ou du prix est publié ;
- l'indication considérée fait l'objet d'une évaluation défavorable au titre de l'AMM ;
- aucune demande d'inscription sur une les listes susmentionnées n'est déposée pour l'indication considérée dans le mois suivant l'obtention de son AMM, ou le laboratoire retire sa demande d'inscription sur l'une de ces listes⁴⁴.

2.2.4. L'accès direct au post-ATU

L'article 65 de la loi n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019 a substantiellement modifié le régime des ATU. Outre l'ouverture de l'ATU aux extensions d'indication exposée précédemment, cet article élargit l'accès au post-ATU pour les médicaments n'ayant pas bénéficié d'une ATU pour une indication particulière, et qui disposent d'une AMM pour cette indication.

⁴³ CIRCULAIRE DGS/DSS/DGOS/PP2/1C/PF2/PF4/2014/144 du 8 juillet 2014 relative aux conditions de mise en œuvre des dispositions de l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 concernant la fourniture, l'achat, l'utilisation, la prise en charge, les modalités de vente au public et les modalités de financement hospitalier des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché, passée la date de fin de l'autorisation temporaire d'utilisation fixée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=38501>

⁴⁴ Code de la sécurité sociale – Article L.162-16-5-2

Depuis quelques années, on observe une compression de la phase d'ATU avec une extension de la phase de post-ATU liées à la précocité de l'octroi d'AMM. Ainsi, faute de temps, certains médicaments présentant le profil adéquat pour bénéficier d'une ATU ne font pas l'objet d'une demande d'inscription au régime des ATU. Ceci peut entraîner une perte de chance non négligeable pour les patients qui auraient pu avoir un accès précoce au médicament sans avoir à attendre la fin des négociations tarifaires et l'inscription au remboursement. Afin de garantir l'accès aux traitements innovants, la LFSS pour 2019 crée une voie dérogatoire qui permet un accès direct à une prise en charge de post-ATU pour des médicaments n'ayant pas été pris en charge préalablement au titre d'une ATU⁴⁵.

L'article 65 de la LFSS pour 2019 modifie donc l'article L. 162-16-5-2 du Code de la sécurité sociale qui précise que les « *entreprises exploitant des spécialités pharmaceutiques n'ayant pas fait l'objet, pour une indication particulière, d'une autorisation temporaire d'utilisation mais disposant d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication peuvent demander leur prise en charge temporaire par l'assurance maladie.* » La prise en charge est décidée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, pris après avis de la CT. La prise en charge par l'assurance maladie au titre de « **l'accès direct au post-ATU** » est subordonnée au respect, pour chacune des indications considérées, des conditions cumulatives suivantes :

- « *la spécialité est destinée à traiter une maladie grave ou rare ;*
- *il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité ;*
- *la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients ;*
- *la spécialité est susceptible d'être innovante ;*
- *la spécialité est susceptible de présenter, au vu des résultats des essais cliniques, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables. »*

⁴⁵ Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 : Examen des articles [en ligne] Sénat [cité 17 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/l18-111-2/l18-111-210.html#toc82>

2.3. La prise en charge des médicaments sous ATU

Cette partie décrit l'évolution du mode de financement des médicaments bénéficiant du titre d'ATU. La première modification majeure a été apportée par la LFSS pour 2017 (2.3.1). Par la suite, la LFSS pour 2019 (2.3.2) et la LFSS pour 2020 (2.3.3) ont également contribué au remaniement des modalités de prise en charge relatives au dispositif d'ATU.

2.3.1. Les modifications du financement des médicaments sous ATU et post-ATU apportées par la LFSS pour 2017

Les médicaments bénéficiant d'une ATU sont fournis aux établissements de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation, à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant est librement fixé par le laboratoire. Ces médicaments sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie.

Jusqu'au 31 décembre 2016, les dépenses de médicaments sous ATU, ou bénéficiant du dispositif post-ATU, étaient prises en charge par une dotation spécifique au titre des missions d'enseignement, recherche, référence et innovation (MERRI)⁴⁶.

La LFSS pour 2017 abroge ce mode de paiement en introduisant le fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (FFIP) pour la prise en charge des dépenses de médicaments bénéficiant d'une ATU ou du dispositif post-ATU, mais aussi ceux inscrits sur la liste en sus et sur la liste rétrocession.

Si le montant des indemnités des ATU est fixé librement par le laboratoire, l'article L. 162-16-5-1 du Code de la sécurité sociale modifié par la LFSS pour 2017 prévoit toutefois l'obligation du titulaire des droits d'exploitation du médicament de déclarer au CEPS⁴⁶ :

- le montant maximal de l'indemnité qu'il réclame aux établissements de santé dans le mois qui suit l'octroi de l'ATU, même si ce montant est nul. Ces montants sont publiés sur le site du CEPS ;

⁴⁶ Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [en ligne] - Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 30 juillet 2020 [cité 23 septembre 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>

- le 15 février de chaque année : le chiffre d'affaires du laboratoire correspondant aux médicaments sous ATU ainsi que le nombre d'unités fournies au titre de l'année civile précédente.

En modifiant l'article L. 162-16-5-1 du Code de la sécurité sociale, la LFSS pour 2017 fixe un **plafonnement des indemnités** de prise en charge au titre d'une ATU. Pour les médicaments sous ATU excédant un prix de 10 000 euros par an et par patient, et dont le chiffre d'affaires total dépasse 30 millions d'euros par an, le titulaire des droits d'exploitation du médicament doit reverser aux régimes d'assurance maladie une remise dite « plafond ». Le montant de cette remise correspond à la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé et le montant de 10 000 euros multiplié par le nombre de patients traités⁴⁷.

L'article 97 de la LFSS pour 2017 modifie également les modalités de calcul des remises que le laboratoire pharmaceutique reverse à l'assurance maladie lorsque les négociations avec le CEPS sur le prix du médicament sont terminées. Si le prix ultérieurement fixé par le CEPS au titre de l'AMM est inférieur au montant de l'indemnité demandé par l'industriel, le CEPS exige du laboratoire le versement, sous forme de remise, de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé pendant la période ATU et post-ATU et le prix net de référence calculé par le CEPS. La LFSS pour 2017 introduit donc la notion de « **prix net de référence** » qui est calculé sur la base de l'accord économique négocié avec le CEPS et sur les volumes de vente prévisionnels des trois premières années de commercialisation⁴⁸. Ainsi, le montant du remboursement dû par les laboratoires est calculé non plus par rapport à son **prix facial**, mais par rapport à son prix net de référence, c'est-à-dire à son prix facial minoré des remises conventionnellement consenties par le laboratoire.

2.3.2. La prise en charge des voies d'accès précoce créées par la LFSS pour 2019

Dans sa version issue de la LFSS pour 2019, l'article L. 162-16-5-1 du Code de la sécurité sociale définit un nouveau régime financier pour les médicaments dont certaines indications sont déjà admises au remboursement, tandis que d'autres bénéficient du régime ATU ou post-ATU, ainsi que pour les spécialités bénéficiant

⁴⁷ Code de la sécurité sociale - Article L. 162-16-5-1

⁴⁸ Code de la sécurité sociale - Article L. 162-18

d'un accès direct en post-ATU. Pour ces nouvelles voies d'accès précoce, les ministres en charge de la santé et de la sécurité sociale fixent une compensation à titre temporaire, pour la mise à disposition du médicament avant son admission au remboursement. Dans ces deux cas, la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé et le montant qui aurait résulté de la compensation fixée par les autorités ministérielles, doit être remboursée sous forme de remises aux CEPS. Le principe de remboursement rétroactif s'applique pour ces deux cas, toutefois, le titulaire des droits d'exploitation de la spécialité doit reverser ces remises chaque année et non à la fin de la période d'ATU⁴⁹.

La LFSS pour 2019 modifie également l'article L. 162-18 du Code de la sécurité sociale afin de simplifier le mode de calcul de la remise rétroactivement versée. Le prix net de référence utilisé pour calculer le montant des remises reposait autrefois sur une prévision des volumes de vente pour les trois années suivant la sortie du dispositif ATU. Le rapport de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale de la commission des affaires sociales sur l'accès précoce à l'innovation en matière de produits de santé du Sénat souligne que *« ce mode de calcul est dénoncé comme remettant en cause la lisibilité et la prévisibilité du mécanisme de sortie des ATU, dans la mesure où le prix net qui sert de base à la détermination de la remise est calculé sur la base de volumes prévisionnels de vente. Les laboratoires estiment que cela revient à mettre en place un mécanisme de remise sur un chiffre d'affaires potentiel, qui est par nature incertain et soumis à de nombreux aléas comme par exemple l'arrivée sur le marché d'un nouveau traitement concurrent »*⁵⁰. Ce rapport mentionne également la difficulté des petits laboratoires de biotechnologies, qui constituent des acteurs importants de l'innovation médicamenteuse, à absorber le montant de la remise calculée comme prévu par la LFSS 2017. Depuis sa version amendée du 1er mars 2019, l'article L. 162-18 du Code de la sécurité sociale précise que les projections de volumes de vente pour le calcul du prix net de référence sont désormais réduites de trois à un an.

⁴⁹ Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 : Examen des articles [en ligne] Sénat [cité 17 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/l18-111-2/l18-111-210.html#toc82>

⁵⁰ Rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales n° 569 (2017-2018) - 13 juin 2018 [en ligne] Sénat. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>

2.3.3. Les nouvelles règles de financement apportées par la LFSS pour 2020

La dernière LFSS en date vient apporter deux modifications notables au financement des médicaments pris en charge dans la cadre de l'accès précoce⁵¹.

La première mesure permet de déroger à la règle prévue à l'article L. 162-16-5-1 du Code de la sécurité sociale, selon laquelle l'ensemble des remises au titre de l'ATU et du post-ATU doivent être versées l'année de la finalisation des négociations de prix avec le CEPS, afin de proposer au titulaire des droits d'exploitation une facilité de paiement de certaines remises. Tout d'abord, avec la LFSS pour 2020 est ajouté un paragraphe supplémentaire à cet article qui précise que le versement de ces remises s'effectue durant l'année au cours de laquelle l'inscription au remboursement de l'indication considérée à lieu. L'addition d'un paragraphe subséquent introduit une nouvelle convention avec le CEPS qui permet, soit une adaptation du calendrier de versement de ces remises sur un maximum de deux années consécutives, soit un versement en une seule fois suivant l'inscription au remboursement de l'indication ayant bénéficiée d'un accès précoce avec une minoration encadrée dans la limite de 3 % du montant dû par l'entreprise.

La deuxième modification majeure du financement des ATU concerne la prise en charge des ATU. Désormais ces ATU et le post-ATU associé, sont pris en charge sur la base d'une indemnité de dédommagement fixée par le ministre chargé de la sécurité sociale. Afin de mieux encadrer l'impact des ATU sur les dépenses de santé, la LFSS pour 2020 ne permet donc plus la fixation libre par l'industriel du prix d'une ATU^{52, 53}.

⁵¹ Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 Annexe 9 - Fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi [en ligne]. [cité 17 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2020/PLFSS-2020-ANNEXE%209.pdf>

⁵² Lois de financement de la sécurité sociale : synthèse thématique - Institut de recherche et documentation en économie de la santé - janvier 2020. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-des-lois-de-financement-de-la-securite-sociale-en-france.pdf>

⁵³ Code de la sécurité sociale - Article L. 162-16-5-1

2.4. La notion de continuité de traitement

La LFSS pour 2019 a introduit le nouvel article L. 162-16-5-4 du Code de la sécurité sociale qui vise à engager le laboratoire qui bénéficie d'une prise en charge précoce au titre d'une ATU, du post-ATU ou en accès direct au post-ATU dans une indication particulière, à assurer les **continuités des traitements** initiés :

- pendant toute la durée de la prise en charge précoce ;
- puis pendant une durée minimum d'un an suite à l'arrêt de cette prise en charge précoce.

Ces nouvelles dispositions sont cependant aménageables dans deux cas de figure. Premièrement, l'obligation de continuité à la charge des industriels ne s'applique pas lorsque la commercialisation du médicament concerné est interrompue pour des raisons sérieuses relatives à la sécurité des patients. En second lieu, le délai d'un an est ramené à quarante-cinq jours lorsque la spécialité a fait l'objet d'un refus d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques ou sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication considérée.

En cas de manquement d'un laboratoire à ces obligations, le CEPS peut prononcer une pénalité financière.

2.5. Les limites de l'ATU

Cette partie expose les limites majeures de l'ATU: d'une part le coût croissant de ce dispositif (**2.5.1**), d'autre part l'accès restreint à l'ATU (**2.5.2**) et enfin les aspects limitants de l'ATU d'extension d'indication (**2.5.3**).

2.5.1. Un dispositif couteux

Au cours des dernières années, on constate une augmentation du nombre de médicaments bénéficiant d'une ATU, avec notamment une forte hausse entre 2013 et 2014. Le rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale de septembre 2017 montre qu'un pic est atteint en 2015 avec 281 médicaments pris en charge sous le régime des ATU. Il est à rappeler que l'assurance maladie prend

intégralement en charge les ATU. De ce fait, l'augmentation du nombre d'ATU, couplée à l'apparition des **innovations de rupture** extrêmement onéreuses ont donc un impact non négligeable sur les dépenses de l'assurance maladie.

En effet, la dépense liée aux ATU qui plafonnait à 110 millions d'euros annuels jusqu'en 2013, a atteint deux pics successifs à un milliard d'euros en 2014 et 2016 liés à l'arrivée des nouvelles molécules innovantes précitées. Le premier pic résultait de l'arrivée sur le marché des nouveaux traitements contre l'hépatite C, et le second résultait de l'arrivée dans le circuit hospitalier de nouveaux anticancéreux particulièrement onéreux. Deux molécules ont majoritairement contribué à la dépense de 2016 : Opdivo® et Keytruda®⁵⁴.

Le dynamisme des ATU s'accompagne d'un impact budgétaire en hausse qui pourrait remettre en cause la soutenabilité du système français d'accès précoce de médicaments. Ainsi, un nouveau défi se dessine pour le législateur, qui doit assurer la capacité du système de protection sociale français à maintenir un accès à l'innovation et aux meilleurs traitements pour tous les patients.

2.5.2. Une restriction de l'accès aux ATU nominatives

Si la LFSS pour 2019 a révolutionné l'ATUc en élargissant son champ d'application aux extensions d'indication, il est à noter que ce n'est pas le cas pour l'ATUn. Bien au contraire, en précisant les conditions d'application de l'ATUn, la LFSS pour 2020 restreint d'avantage son utilisation. Elle remanie le dispositif de l'ATUn en limitant le nombre de personnes bénéficiant de ce dispositif, ce qui génère de sérieuses pertes de chance pour les patients qui ainsi, n'ont pas accès à certains traitements au-delà de quotas fixés par arrêté ministériel. Ces nouvelles dispositions sont très critiquées par les associations de patients qui s'interrogent sur l'**éthique** de cette mesure⁵⁵.

Ces interrogations sur l'éthique de cette évolution pourraient pousser le législateur à revenir sur ses pas à l'occasion de futures lois de financement de la sécurité sociale

⁵⁴ Rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales n° 569 (2017-2018) - 13 juin 2018 [en ligne] Sénat. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>

⁵⁵ Accès aux médicaments : le rationnement s'invite dans le PLFSS [en ligne] Communiqué de France Assos Santé du 2 décembre 2019. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : https://www.france-assos-sante.org/communiqu_e_presse/acces-medicaments-rationnement-plfss/

et à déployer de nouveaux efforts afin de réduire les dépenses de santé liées à la prise en charge des ATUn.

2.5.3. Une ATU d'extension d'indication perfectible

Bien que l'ouverture de l'ATU aux extensions d'indication soit une avancée majeure dans le système d'accès précoce français, ce nouveau dispositif présente toutefois quelques aspects limitants. C'est notamment le cas du critère de « *spécialité susceptible d'être innovante* » prévu à l'article R. 163-32-1 du Code de la sécurité sociale qui introduit une notion de présomption d'innovation suscitant une incertitude des critères d'appréciations de ce dispositif. D'autre part, l'appréciation du rapport bénéfice/risque est renforcée par l'exigence d'une « *efficacité cliniquement pertinente* » et d'un « *effet important* » dans l'indication considérée pour l'ATU d'extension d'indication, entraînant ainsi une restriction de l'accès à ce dispositif.

En établissant un cadre réglementaire pour ce type d'ATU, le législateur comble une lacune non négligeable du système d'accès précoce français comme le démontre l'exemple du Lynparza® décrit en troisième partie. Cependant, la liste des conditions d'accès à ce dispositif précisée par l'article R. 163-32-1 précité, reste restrictive et difficilement appréhendable. Ainsi, l'ATU d'extension d'indication, complexe et parfois difficile d'accès, pourrait faire l'objet de modifications afin de clarifier ses conditions d'accès.

Partie 3 : Quelques cas pratiques

Cette troisième partie présente des cas pratiques de mise à disposition des patients de médicaments innovants, qui illustrent l'intérêt majeur de l'accès précoce en santé publique. L'exemple du Keytruda® dont les extensions d'indication n'ont pu bénéficier d'un accès précoce en France est développé dans un premier temps (3.1), suivi de l'exemple du Lynparza® qui est le premier médicament à bénéficier d'une ATU d'extension d'indication suite à la mise en application des mesures de l'article 65 de la LFSS pour 2019 (3.2).

3.1. Exemple du KEYTRUDA® (pembrolizumab)

Le pembrolizumab est un médicament de thérapie innovante pour le traitement de certaines affections oncologiques. Son cycle de vie, constitutif du mode d'action des innovations de rupture, se caractérise par l'obtention d'une première AMM, suivie de multiples extensions d'indication. Cette partie décrit tout d'abord l'obtention de l'AMM initiale du pembrolizumab pour le traitement du mélanome avancé (3.1.1) ainsi que l'ATU de cohorte obtenue en amont de cette AMM (3.1.2). Ensuite, cette partie présente les extensions d'indication de ce produit en s'attardant particulièrement sur celle relative au traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (3.1.3).

3.1.1. AMM initiale : mélanome avancé

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G4 qui fait partie des nouvelles générations d'immunothérapie utilisées dans le domaine de l'oncologie. C'est un anticorps monoclonal inhibiteur de PD-1 (programmed death-1) ou anti-PD-1 indiqué initialement dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) et autorisé dans le cadre d'une AMM centralisée octroyée le 17 juillet 2015⁵⁶. Il est à noter que la demande d'AMM ayant été déposée par le titulaire des droits d'exploitation le 4 juin 2014⁵⁷, la

⁵⁶ Résumé des décisions de l'Union européenne relatives aux autorisations de mise sur le marché des médicaments du 1er juillet 2015 au 31 juillet 2015 publié sur le site de la Commission Européenne [en ligne] Journal officiel de l'Union européenne [cité 5 août 2020]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJ.C_.2018.349.01.0001.01.FRA

⁵⁷ Keytruda: EPAR - Public Assessment Report - EMA/444458/2015 Rev 1. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/keytruda-epar-public-assessment-report_en.pdf

procédure d'évaluation de la demande d'AMM a donc duré plus de 13 mois. Il est également important de rappeler qu'après l'obtention d'une AMM, le titulaire de l'AMM doit faire évaluer son produit par la CT de la HAS et s'engager ensuite dans des négociations avec le CEPS afin d'obtenir un taux de remboursement et un prix pour son médicament, ce qui repousse d'avantage la date à laquelle un médicament est commercialisé suivant la procédure de droit commun.

Suite à son évaluation scientifique, la CT a considéré que le service médical rendu par le pembrolizumab était important dans l'indication « mélanome avancé » et a estimé qu'il apportait une ASMR mineure⁵⁸. Cela a abouti à la publication au Journal Officiel de la République Française (JORF) le 10 janvier 2017, de l'inscription du Keytruda® dans le traitement du mélanome avancé sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques⁵⁹. Pour cette indication, le Keytruda® a également bénéficié d'une inscription sur la liste en sus le 10 janvier 2017⁶⁰, ce qui lui confère une prise en charge par l'assurance maladie en sus des tarifications hospitalières, c'est-à-dire en sus du GHS⁶¹. Ainsi, ces inscriptions ont eu lieu plus de 17 mois après l'obtention de l'AMM. L'exemple du Keytruda® démontre la lenteur de la procédure de droit commun et la nécessité du système d'accès précoce représenté par le dispositif d'ATU.

Avant la commercialisation de Keytruda®, la prise en charge en première ligne de traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique), dépendait de l'existence ou non d'une mutation B-RAF de la tumeur (retrouvée dans 38% des cas⁶²) :

- L'ipilimumab était considéré en l'absence de mutation B-RAF et en première ligne ;
- En cas de mutation B-RAF, le choix du traitement en première intention était le vemurafenib ou le dabrafenib en monothérapie.

⁵⁸ Avis de la Commission de la Transparence Keytruda [en ligne] HAS - 16 mars 2016 et du 03 mai 2017 (réévaluation de l'ASMR) [cité 5 août 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda

⁵⁹ Arrêté du 5 janvier 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017 texte n° 7.

⁶⁰ Justificatif Keytruda [en ligne] omedit, juste prescription - Révision août 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur : <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/09/Justifkeytruda082020.pdf>

⁶¹ Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis à jour le 19 août 2020 [cité 23 septembre 2020]. Disponible sur : <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>

⁶² Commission de la Transparence Keytruda - HAS - Avis du 16 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/a_2016_0025_keytruda_ct_16032016.pdf

Malgré l'existence de ces thérapies, le besoin thérapeutique n'était que partiellement couvert car le temps nécessaire pour la réponse à l'ipilimumab est longue (supérieur à 3 mois) et que le nombre de répondeurs est faible (< 15 %)⁶³. De surcroît, le mélanome est un cancer cutané à fort potentiel métastatique. Le taux de survie à 5 ans passe de 88% en cas de détection à un stade précoce, à 18% pour les stades III avancés non résécables, et à moins de 5% pour les mélanomes de stade IV (stade métastatique)⁶³.

Ainsi, pour répondre à ce besoin thérapeutique non couvert, le pembrolizumab a été mis à disposition des patients en situation d'échec à l'ipilimumab dans le cadre d'ATU nominatives dès juin 2014 puis dans le cadre d'une ATU de cohorte en août 2014.

3.1.2. L'ATU de cohorte du pembrolizumab

Avant l'octroi de son AMM dans le traitement du mélanome avancé, le pembrolizumab a pu bénéficier d'ATU nominatives mais également d'une ATU de cohorte en 2014 car il présentait les conditions d'application en vigueur à l'époque :

- traitement d'une maladie rare ou grave ;
- pour laquelle il n'y a pas d'alternative thérapeutique ;
- pour laquelle le rapport bénéfice/risque est favorable ;
- et surtout, qui ne possède pas d'AMM.

En France, comme le souligne la figure 5 suivante, les patients souffrant d'un mélanome avancé ont eu accès au Keytruda® au titre du dispositif d'ATU 13 mois avant l'obtention de l'AMM, c'est-à-dire bien avant la mise à disposition des patients de ce même produit dans les pays européens voisins. Le système d'accès précoce français démontre ainsi sa capacité à garantir les meilleurs délais d'accès aux thérapies innovantes.

⁶³ Commission de la Transparence Keytruda - HAS - Avis du 16 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/a_2016_0025_keytruda_ct_16032016.pdf

Au total, le pembrolizumab a bénéficié d'une période d'accès précoce de 32 mois qui comprend 16 mois de période d'ATU nominative puis de cohorte, et 16 mois de période de post-ATU⁶⁷. Ci-dessous, la figure 6 résume les étapes clés de la mise à disposition des patients du pembrolizumab en accès précoce pour le traitement du mélanome avancé.

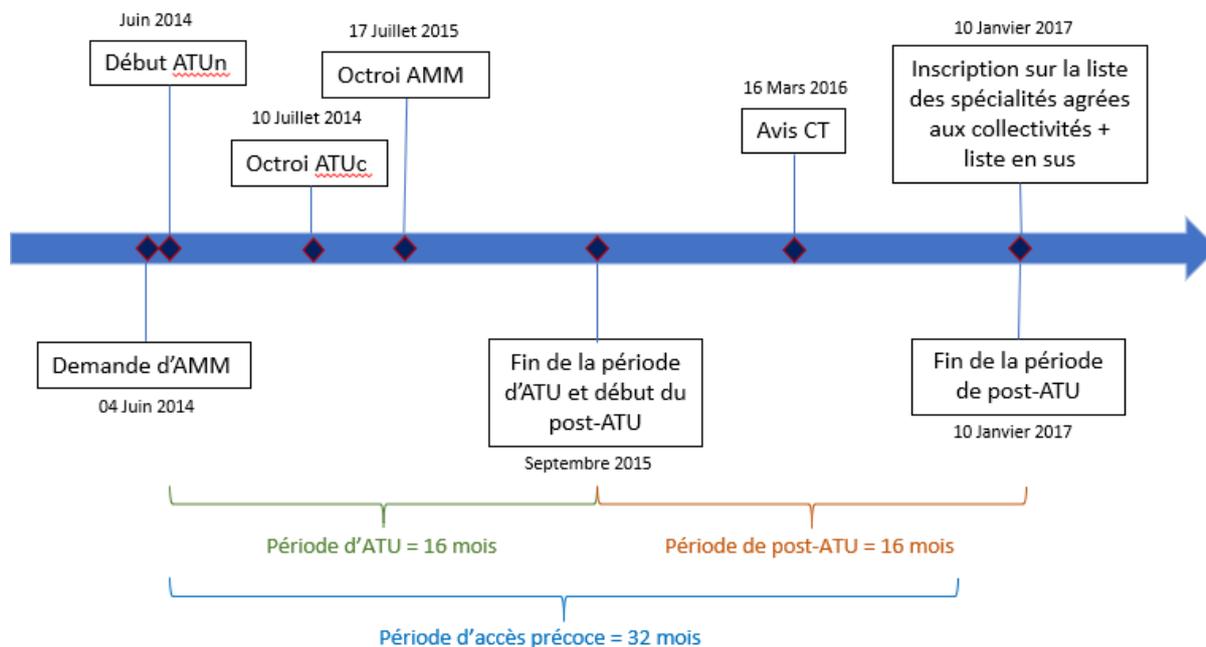


Figure 6 : Mise à disposition des patients du pembrolizumab (mélanome avancé)

3.1.3. Les extensions d'indication du Keytruda®

Suite à l'obtention d'une première AMM pour son indication initiale dans le traitement du mélanome avancé, le pembrolizumab a démontré son efficacité dans le traitement de nombreuses autres pathologies oncologiques. Le pembrolizumab s'inscrit donc dans la nouvelle génération de médicaments innovants dont le mode d'action permet la découverte rapide d'indications thérapeutiques successives.

Le figure 7 suivante répertorie les différentes indications du Keytruda® pour lesquelles l'EMA a octroyé une AMM.

⁶⁷ Tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019 [en ligne] OMEDIT [cité 7 août 2020]. Disponible sur : https://www.google.com/search?ei=ygtQX4OhDMj8kwXdt4-QCg&q=OMEDIT+%3A+tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019+&oq=OMEDIT+%3A+tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019+&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIFCCEQoAFQrIkOWKyJDmDRjQ5oAnAAeACAAaACiAGgApIBAZItMZgBAKABAAABAqoBB2d3cy13aXqwAQDAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKewiDrpi_ssvrAhVI_qQKHd3bA6IQ4dUDCA0&uact=5#

Indication	Date d'octroi de l'AMM
AMM initiale en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique)	17/07/2015
Extension d'indication (EI) dans le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) \geq 1 %, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure	29/07/2016
EI en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 50 %, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK	27/01/2017
EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique (LHc) en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV.	02/05/2017
EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine.	24/08/2017
EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) \geq 10 (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 18/01/2018).	24/08/2017 modifiée le 06/07/2018
en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de CBNPC métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK (indication à évaluer).	04/09/2018
EI en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS \geq 50 % et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (remboursement non sollicité dans cette indication, avis de la CT du 12/06/2019).	04/09/2018
EI en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (en cours d'évaluation par la Commission).	12/12/2018

Figure 7 : Indications autorisées dans le cadre de l'AMM du Keytruda® de 2015 à 2020

L'indication du pembrolizumab dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) illustre parfaitement les limites du système des ATU que tente de combler la LFSS pour 2019 en autorisant l'accès précoce pour certaines extensions d'indication. En effet, si grâce au dispositif d'ATU, les patients français ont accédé au pembrolizumab pour le traitement du mélanome avancé 32 mois avant la fin de la procédure d'accès au marché de droit commun, ce même médicament, dans son extension d'indication pour le CBNPC, ne leur a été accessible que bien plus tardivement⁶⁸.

⁶⁸ Rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales n° 569 (2017-2018) - 13 juin 2018 [en ligne] Sénat. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>

Bien que le CBNPC est été autorisé par l'EMA suite à une extension de l'AMM du Keytruda® le 27 janvier 2017⁶⁹, les patients français n'ont pu accéder au pembrolizumab dans cette indication qu'une fois les discussions avec la HAS et le CEPS terminées. Ainsi, l'inscription de cette indication sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités étant publiée au JORF le 6 décembre 2017⁷⁰, les français n'ont pu accéder à cette thérapie innovante que 10 mois après l'AMM du pembrolizumab pour le traitement du CBNPC.

L'impossibilité réglementaire de répondre au besoin thérapeutique de ces patients et la perte de chance induite sont d'autant plus déraisonnables et de prime abord difficilement compréhensible que le pembrolizumab était déjà disponible dans le circuit hospitalier du fait de sa première AMM. De surcroît, comme le souligne la figure 8 suivante, au Royaume-Uni, les patients ont eu accès au Keytruda® au titre d'un accès précoce dès mars 2016, c'est-à-dire plus de 10 mois avant son AMM pour le traitement du CBNPC. Ainsi, les patients traités au Royaume-Uni ont eu accès à cette thérapie plus de 20 mois avant les patients français. Au regard de ces résultats, la France, qui jusqu'ici était pionnière en termes d'accès aux thérapies innovantes, a donc dû remettre en question son dispositif d'ATU.

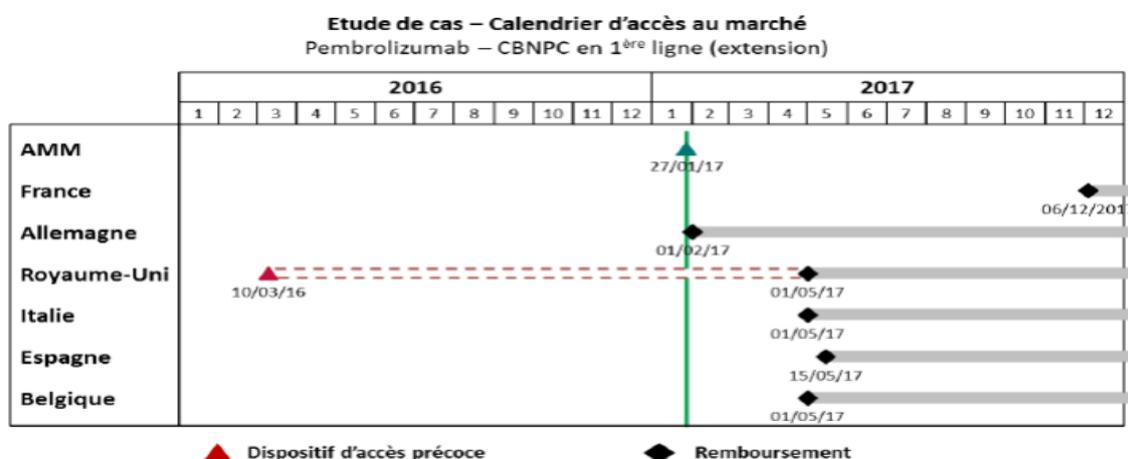


Figure 8⁷¹ : Calendrier d'accès au marché du pembrolizumab dans le traitement du CBNPC en France comparé aux pays européens voisins

Source : Sénat

⁶⁹ Keytruda : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation [en ligne] EMA [cité 8 août 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

⁷⁰ Arrêté du 24 novembre 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Publié au JORF n°0278 du 29 novembre 2017.

⁷¹ Rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales n° 569 (2017-2018) - 13 juin 2018 [en ligne] Sénat. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>

3.2.LYNPARZA® (olaparib) pour le traitement de certains cancers gynécologiques

Le LYNPARZA® est un agent antinéoplasique indiqué dans la prise en charge de certains cancers dont la substance active, l'olaparib, appartient également à la génération de molécules innovantes qui permet la découverte d'indications thérapeutiques successives. Le LYNPARZA® est le premier médicament à bénéficier d'une ATU d'extension d'indication depuis la LFSS pour 2019. Cette partie revient sur l'accès au marché de l'olaparib au titre de sa première ATU et de son AMM initiale (3.2.1) puis développe ses ATU d'extension d'indication (3.2.2).

3.2.1. Première ATU de cohorte et AMM initiale de l'olaparib

L'olaparib est un anticancéreux de la classe des inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) indiqué initialement dans le traitement en monothérapie d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Le 16 décembre 2014⁷², le LYNPARZA® 50 mg a obtenu une AMM initiale centralisée pour l'indication précitée suite à une demande d'AMM déposée le 3 septembre 2013 par le titulaire des droits d'exploitation⁷³. L'instruction et l'évaluation de ce dossier d'AMM ont ainsi duré plus de 15 mois. Cela démontre une fois de plus la lenteur de la procédure de droit commun et la nécessité des dispositifs d'accès précoce.

L'olaparib cible une population de patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA et atteintes d'un cancer de l'ovaire pour lesquelles aucun traitement dédié et spécifique n'était disponible. Le besoin thérapeutique n'étant pas couvert, la lenteur de la procédure d'AMM précédemment explicitée, à laquelle se rajoutent les délais de négociations de remboursement et de prix, ont pu être contournés par une ATU de cohorte accordée par l'ANSM le 29 juillet 2014, donnant accès à ces patientes à l'olaparib 5 mois avant l'obtention de l'AMM du Lynparza®.

⁷² Lynparza – olaparib [en ligne] EMA [cité 10 août 2020]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>

⁷³ CHMP assessment report - Lynparza Procedure No.: EMEA/H/C/003726/0000

Dans le cadre de cette première ATUc, l'olaparib était indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien d'une chimiothérapie à base de platine des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant (et des trompes de Fallope ou péritonéal primitif) et qui, par ailleurs⁷⁴ :

- étaient sensibles à la chimiothérapie à base de platine,
- ne pouvaient pas être incluses dans l'essai clinique en cours SOLO 2
- pour lesquelles il n'existait pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Dans son évaluation scientifique, la CT⁷⁵ a considéré que le Lynparza[®] apportait un SMR important et une ASMR mineure. Suite à l'octroi de l'AMM, le dispositif post-ATU a succédé à l'ATU, permettant un accès précoce à l'olaparib jusqu'à la publication au JORF de l'inscription du Lynparza[®] sur la liste des spécialités agréées aux collectivités publiques le 24 Janvier 2018⁷⁶. Ainsi, l'olaparib a pu être mis à disposition des patientes au titre d'un accès précoce durant une période de plus de 3 ans. Sans ces dispositifs d'ATU et de post-ATU, ces patientes auraient dû attendre 3 longues années afin de recevoir l'olaparib pour traiter spécifiquement ce type de cancer de l'ovaire, ce qui aurait entraîné une sérieuse perte de chance.

Au total, l'olaparib a bénéficié d'une période d'accès précoce de 3 ans et 4 mois qui comprend plus de 7 mois de période d'ATU de cohorte et 34 mois de période de post-ATU⁷⁷. La figure 9 ci-après résume les étapes clés de la mise à disposition des patientes de l'olaparib en accès précoce pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant.

⁷⁴ ANSM - Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé - Compte-rendu de la réunion du 10 avril 2014

⁷⁵ Commission de la Transparence - HAS - Avis du 3 juin 2015 - Lynparza 50 mg, gélule

⁷⁶ Arrêté du 16 janvier 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Publié au JORF n°0019 du 24 janvier 2018

⁷⁷ Tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019 [en ligne] OMEDIT [cité 7 août 2020]. Disponible sur : https://www.google.com/search?ei=ygtQX40hDMj8kwXdt4-QCg&q=OMEDIT+%3A+tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019+&oq=OMEDIT+%3A+tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019+&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIFCCEQoAFQrIkOWKyJDmDRjQ5oAnAAeACAAaACiAGgAplBAzitMZgBAKABAaABAqoBB2d3cy13aXqwAQDAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwiDrpi_ssvrAhVI_qQKHd3bA6IQ4dUDCA0&uact=5#

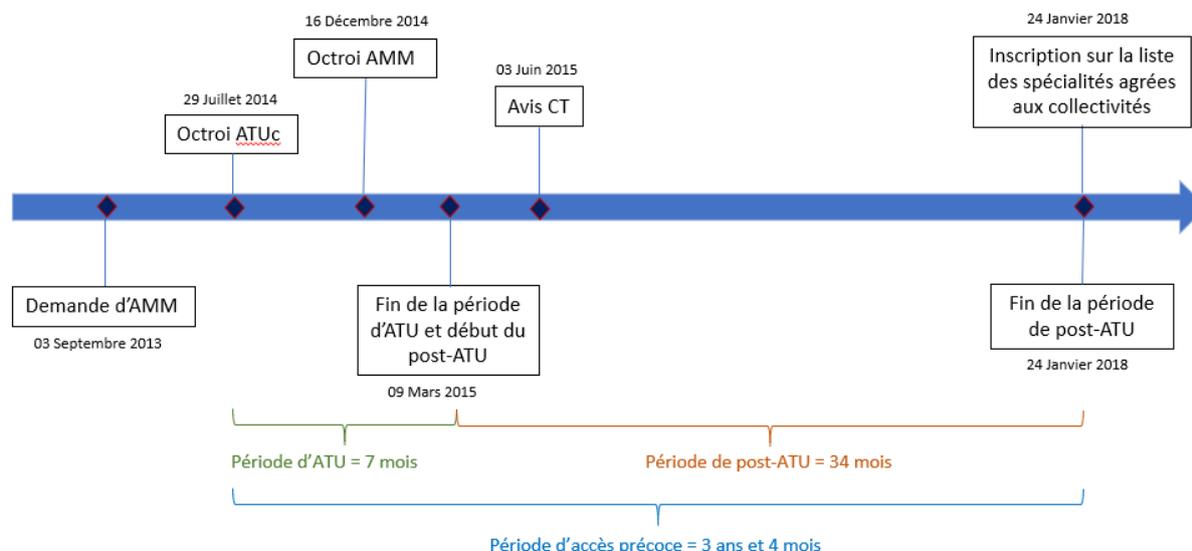


Figure 9 : Mise à disposition des patientes de l'olaparib 50 mg (cancer de l'ovaire récidivant)

Une autorisation subséquente pour complément de gamme pour des dosages de 100 mg et 150 mg dans la même indication a été octroyée sur décision de la Commission Européenne le 8 mai 2015.

3.2.2. Les ATU d'extension d'indication du Lynparza®

Suite à la LFSS pour 2019, l'ANSM met en œuvre le nouveau dispositif en faveur d'un accès rapide et anticipé aux traitements innovants en octroyant la première ATUc d'extension d'indication au Lynparza® 100 et 150 mg.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques de l'ANSM, qui évalue le bien-fondé des demandes d'ATU de cohorte, a rendu un avis favorable à l'ATU d'extension d'indication du Lynparza® le 7 mars 2019.

Dans le cadre de cette nouvelle ATUc, le Lynparza® (100 mg et 150 mg) est indiqué dans le "*traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine*".

Les patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire ont ainsi pu bénéficier d'un traitement d'entretien par Lynparza® au titre de cette nouvelle ATUc dès le 11 mars 2019⁷⁸. Suite à l'octroi de l'extension d'AMM le 12 juin 2019⁷⁹, le dispositif de post-ATU s'est substitué au dispositif d'ATU afin d'assurer la continuité des traitements. Ce dispositif de post-ATU est en vigueur depuis le 16 janvier 2020.⁷⁵

Ayant évalué le SMR et l'ASMR du Lynparza® dans cette extension d'indication, la CT considère qu'ils sont respectivement important et mineure et délivre un avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire avec une mutation BRCA et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie.⁸⁰ Dans le cadre de cette extension d'indication, le Lynparza® n'a fait l'objet d'aucune inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités ni sur la liste en sus. Ainsi, le dispositif de post-ATU est à ce jour toujours actif.

Les patientes ont donc pu bénéficier de ce traitement 10 mois avant l'octroi de l'extension d'AMM. Aujourd'hui, ces patientes bénéficient du Lynparza® dans l'indication de son extension d'AMM et au titre du post-ATU depuis 9 mois. La période de post-ATU actuellement en cours, cessera une fois l'extension d'indication du Lynparza® inscrite sur les listes de prise en charge précitées.

La figure 10 ci-après résume les étapes clés de la mise à disposition des patientes de l'olaparib pour le traitement du cancer avancé de l'ovaire. À l'heure actuelle, au titre de son ATU d'extension d'indication, le Lynparza® a bénéficié d'une période d'accès précoce de 19 mois qui comprend une période d'ATUc de 10 mois et une période de post-ATU toujours en cours.

⁷⁸ Liste des ATU arrêtées [en ligne] ANSM [cité 12 août 2020]. Disponible sur :

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/(offset)/7)

⁷⁹ EMA/393752/2020 - Lynparza Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [cité 12 août 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lynparza-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

⁸⁰ Commission de la Transparence - HAS - Avis du 11 décembre 2019 - Lynparza, comprimé pelliculé. Nouvelle indication

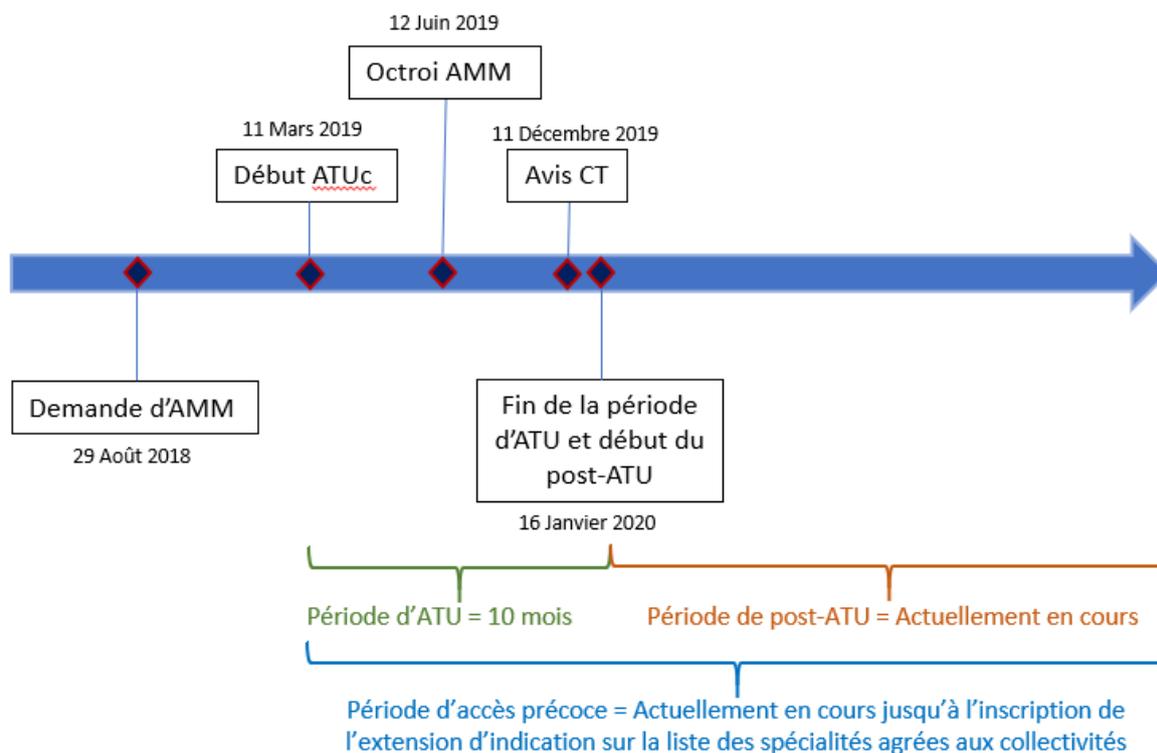


Figure 10 : Mise à disposition des patientes de l'olaparib 100-150 mg (cancer avancé de l'ovaire)

L'exemple de l'olaparib et de son ATU d'extension d'indication témoigne d'une évolution de l'accès précoce en France qui garantit aux patients un accès aux dernières innovations thérapeutiques afin d'assurer les meilleurs résultats possibles en termes de santé.

Outre l'ATU initiale et l'ATUc d'extension d'indication du Lynparza® précédemment présentées, le Lynparza® a récemment bénéficié d'une seconde ATUc d'extension d'indication pour le traitement de certains adénocarcinomes du pancréas métastatique. Cette ATUc est actuellement en cours depuis le 29 juin 2020⁸¹. Dans le cadre de ce dispositif, le Lynparza® (100 et 150 mg) est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BCRA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

⁸¹ LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé [en ligne] ANSM – Mis à jour le 1^{er} juillet 2020 [cité 14 août 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule>

Ainsi, contrairement au pembrolizumab dont aucune des extensions d'indication d'AMM n'était éligible à l'accès précoce avant la LFSS pour 2019, l'olaparib a pu être mis à disposition des patients selon les nouvelles modalités d'accès précoce, pour chacune de ses indications pour lesquelles le besoin thérapeutique n'était pas couvert.

CONCLUSION

Afin de pallier la lenteur des procédures d'enregistrement et d'accès au marché (remboursement et prix) développées en première partie, en 1994, la France s'est dotée d'une politique ambitieuse et pionnière pour la prise en charge de l'innovation au sein du système de santé en créant le dispositif d'ATU. Avec le temps, les règles encadrant le dispositif d'ATU ont été modifiées par diverses lois de financement de la sécurité sociale afin de répondre à l'évolution des enjeux de l'accès précoce.

Si l'objectif premier de l'ATU, qui est de permettre un accès précoce et sécurisé à de nouveaux traitements lorsqu'il existe un réel besoin de santé publique, demeure inchangé, la France doit aujourd'hui faire face à de nouvelles problématiques afin de maintenir son attractivité à l'égard des industries pharmaceutiques tout en assurant la soutenabilité financière de son système d'accès précoce.

Ces dernières années ont été marquées par de nombreuses modifications des conditions d'accès et des modalités de prise en charge de l'ATU, exposées en deuxième partie. Ces modifications témoignent de la volonté du législateur de garantir aux patients un accès sécurisé et rapide aux traitements innovants afin de leur permettre de disposer de chances supplémentaires. Ainsi, la LFSS pour 2019 a récemment modifié le dispositif d'ATU afin de l'adapter aux nouveaux enjeux d'innovation de rupture. Depuis la mise en application de cette loi, il est désormais possible d'obtenir une ATU pour un médicament disposant d'une AMM dans une extension indication.

Cependant, avec l'arrivée de médicaments innovants de plus en plus onéreux qui bénéficient du dispositif d'ATU, les dépenses de santé publique ont significativement augmenté. Dans ce contexte budgétaire, il est important de maîtriser les modalités de prise en charge de ces spécialités. Le législateur a donc modifié les modalités de prise en charge de l'accès précoce à de nombreuses reprises, notamment avec la LFSS pour 2017 qui instaure un plafonnement des indemnités pour certains médicaments bénéficiant d'une ATU à 10 000 euros par an et par patient ou encore, qui introduit la notion de prix facial. Par la suite la LFSS pour 2020 modifie également le versement des remises conclues avec le CEPS en fin de période d'accès précoce. Il est à noter que la complexité du financement de l'accès précoce en France peut

apparaître dissuasive pour les laboratoires les plus innovants, et ce, au détriment des patients.

Il incombe donc au législateur de trouver un équilibre entre conditions d'octroi et modalités de prise en charge des dispositifs d'accès précoce, afin de garantir les meilleures chances de soins à chaque patient tout en préservant la durabilité et la solidité du système de financement de ces dispositifs. C'est à l'occasion des lois de financement de la sécurité sociale que le législateur évalue annuellement cet équilibre en constante fluctuation et remanie le cas échéant, les dispositifs d'accès précoce.

Au regard des limites de l'ATU discutées en deuxième partie, la complexité de l'ATU d'extension d'indication et sa restriction aux ATUc, ainsi que l'établissement de quotas fixés par arrêté ministériel limitant le nombre de patients pouvant bénéficier d'une ATU pourraient être l'objet des prochaines modifications des dispositifs d'accès précoce apportées par les LFSS à venir.

Références bibliographiques

Recherche de médicaments [en ligne] Les entreprises du médicament [cité 5 mai 2020] Disponible sur : <https://www.leem.org/recherche-de-medicaments>

ICH E6 (R2): Guideline for good clinical practice - EMA/CHMP/ICH/135/1995 - Committee for Human Medicinal Products - 1 December 2016

Les procédures d'enregistrement d'un médicament en Europe [en ligne] Les entreprises du médicament. Chapitre 4 - La réglementation du médicament [cité 15 mai 2020] Disponible sur : <https://www.leem.org/sites/default/files/Reglementation-02.pdf>

Comprendre l'évaluation des médicaments [en ligne] Article HAS - Mis en ligne le 18 juin 2019 [cité 25 mai 2020] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_412115/fr/comprendre-l-evaluation-des-medicaments

Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [en ligne]] Article HAS - Mis en ligne le 16 avril 2013 [cité 20 mai 2020] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr

Évaluation des médicaments - Doctrine de la commission de la transparence - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement - Septembre 2018

Code de la sécurité sociale - Article R. 161-71-3

Évaluation des médicaments en vue de leur remboursement - HAS, Mars 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir4/v13ok-circuit_medicament_ct_ceesp-160317.pdf

Remboursement des médicaments et tiers payant [en ligne] Ameli - Mis en ligne le 23 avril 2020 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/medicaments-vaccins-dispositifs-medicaux/remboursement-medicaments-tiers-payant>

Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 25 mars 2016 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-breves/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>

Décret no 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 - Publié au JORF n°0072 du 25 mars 2016

Code de la santé publique - Article L. 5126-6

CEPS (Comité économique des produits de santé) [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 29 juillet 2020 [cité 15 août 2020]. Disponible sur :

<https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/ceps-comite-economique-des-produits-de-sante>

Comité économique des produits de santé: Rapport d'activité 2018 [en ligne] CEPS, Novembre 2019 [cité 10 juin 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/rapports-d-activite-du-ceps>

Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale 2017 - La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficacité et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer - Cour des comptes, Septembre 2017. Disponible sur : <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>

Code de la sécurité sociale - Article L. 162-16-4

Code de la santé publique - Article R. 5121-35

Amiel P., « "Code de Nuremberg" : traductions et adaptations en français », in Des cobayes et des hommes : expérimentation sur l'être humain et justice, Paris, Belles Lettres, 2011, appendice électronique. Disponible sur : <http://descobayesetdeshommes.fr/Docs/NurembergTrad>

Déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale - Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [en ligne]. Association médicale mondiale, mis en ligne le 15 février 2017 [cité 17 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>

Mathieu LERAULT. Ethique des Essais Cliniques. NFOTRAITEMENTS N°208 - JUILLET / AOÛT 2011: p. 17-18.

Revue du Haut Comité de la Santé Publique - adsp n° 44 septembre 2003 : Recherche biomédicale : la protection des personnes renforcée - Philippe Amiel

Dossiers législatifs - Exposé des motifs - LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [en ligne] [cité 30 juin 2020]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/dossierlegislatif/JORFDOLE000018157637/?detailType=EXPOSE_MOTIFS&detailId=

L'adoption de la loi Jardé modifie l'encadrement juridique de la recherche clinique en France - Maillols-Perroy, Anne-Catherine ; Tillet, Yves - Thérapie, March 2012, Vol.67(2), pp.77-87

European Medicines Agency - Clinical trials in human medicines [en ligne] [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials-human-medicines#new-clinical-trials-regulation-section>

Essais cliniques : publication d'un nouveau règlement européen - Point d'information ANSM [en ligne] ANSM, mis en ligne le 25 juin 2014 [cité 4 juillet 2020]. Disponible

sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Essais-cliniques-publication-d-un-nouveau-reglement-europeen-Point-d-Information>

Code de la santé publique - Article L. 5121-12-1

Les Recommandation Temporaires d'Utilisation : Principes généraux [en ligne] ANSM [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Activites/Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-RTU/Les-Recommandations-Temporaires-d-Utilisation-Principes-generaux/(offset)/0)

Un nouveau dispositif pour permettre et sécuriser l'accès aux traitements dans d'autres indications que celles de leur AMM : les recommandations temporaires d'utilisation (RTU) - Point d'information [en ligne] ANSM - Mis en ligne le 04 octobre 2012 [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Un-nouveau-dispositif-pour-permettre-et-securiser-l-acces-aux-traitements-dans-d-autres-indications-que-celles-de-leur-AMM-les-recommandations-temporaires-d-utilisation-RTU-Point-d-information>

Recommandations temporaires d'utilisation (RTU) [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 14 février 2017 [cité 4 juillet 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/recommandations-temporaires-d-utilisation-rtu>

ANSM - Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) - Septembre 2014

Code de la santé publique - Article L. 5121-12

CIRCULAIRE N°DGS/PP2/DGOS/PF2/PF4/DSS/1C/2012/129 du 2 avril 2012 relative aux conditions de mise en œuvre du dispositif expérimental prévu au II de l'article 24 de la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé concernant la fourniture, l'achat, l'utilisation et la prise en charge des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et disposant d'une autorisation de mise sur le marché. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/CIRCULAIRE_2012-129_DISPOSITIF_EXPERIMENTAL.pdf

CIRCULAIRE DGS/DSS/DGOS/PP2/1C/PF2/PF4/2014/144 du 8 juillet 2014 relative aux conditions de mise en oeuvre des dispositions de l'article 48 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2014 concernant la fourniture, l'achat, l'utilisation, la prise en charge, les modalités de vente au public et les modalités de financement hospitalier des médicaments ayant fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique, qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché, passée la date de fin de l'autorisation temporaire d'utilisation fixée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=38501>

Code de la sécurité sociale – Article L.162-16-5-2

Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 : Examen des articles [en ligne]. Sénat [cité 17 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/l18-111-2/l18-111-210.html#toc82>

Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [en ligne] - Ministère des solidarités et de la santé - Mis en ligne le 30 juillet 2020 [cité 23 septembre 2020]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>

Code de la sécurité sociale - Article L. 162-16-5-1

Code de la sécurité sociale - Article L. 162-18

Rapport d'information de M. Yves DAUDIGNY, Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales n° 569 (2017-2018) - 13 juin 2018 [en ligne] Sénat. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : <http://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>

Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 Annexe 9 - Fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi [en ligne]. [cité 17 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2020/PLFSS-2020-ANNEXE%209.pdf>

Lois de financement de la sécurité sociale : synthèse thématique - Institut de recherche et documentation en économie de la santé - janvier 2020. Disponible sur : <https://www.irdes.fr/documentation/syntheses/historique-des-lois-de-financement-de-la-securite-sociale-en-france.pdf>

Code de la sécurité sociale - Article L. 162-16-5-1

Accès aux médicaments : le rationnement s'invite dans le PLFSS [en ligne] Communiqué de France Assos Santé du 2 décembre 2019. [cité 23 juillet 2020]. Disponible sur : https://www.france-assos-sante.org/communiqu%C3%A9_presse/acces-medicaments-rationnement-plfss/

Résumé des décisions de l'Union européenne relatives aux autorisations de mise sur le marché des médicaments du 1er juillet 2015 au 31 juillet 2015 publié sur le site de la Commission Européenne [en ligne] Journal officiel de l'Union européenne [cité 5 août 2020]. Disponible sur : https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=uriserv:OJ.C_.2018.349.01.0001.01.FRA

Keytruda: EPAR - Public Assessment Report - EMA/444458/2015 Rev 1. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/keytruda-epar-public-assessment-report_en.pdf

Avis de la Commission de la Transparence Keytruda [en ligne] HAS - 16 mars 2016 et du 03 mai 2017 (réévaluation de l'ASMR) [cité 5 août 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982864/fr/keytruda

Arrêté du 5 janvier 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Publié au JORF n°0008 du 10 janvier 2017 texte n° 7.

Justificatif Keytruda [en ligne] omedit, juste prescription - Révision août 2020 [cité 6 août 2020]. Disponible sur : <http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/09/Justifkeytruda082020.pdf>

Référentiel des indications des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus [en ligne] Ministère des solidarités et de la santé - Mis à jour le 19 août 2020 [cité 23 septembre 2020]. Disponible sur : <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>

Commission de la Transparence Keytruda - HAS - Avis du 16 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/a_2016_0025_keytruda_ct_16032016.pdf

KEYTRUDA (pembrolizumab) : nouveau principe actif dans l'immunothérapie du mélanome avancé [en ligne] Vidal - Par DAVID PAITRAUD - Date de publication : 21 Octobre 2015 [cité 6 août 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/18379/keytruda_pembrolizumab_nouveau_principe_actif_dans_l_immunotherapie_du_melanome_avance/

Tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019 [en ligne] OMEDIT [cité 7 août 2020]. Disponible sur : https://www.google.com/search?ei=ygtQX4OhDMj8kwXdt4-QCg&q=OMEDIT+%3A+tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019+&oq=OMEDIT+%3A+tableau_codage_par_indication_post-atu_6_mars_2019+&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIFCCEQoAFQrIkOWKyJDmDRjQ5oAnAAeACAAaACiAGgApIBAzItMZgBAKABAaABAqoBB2d3cy13aXqwAQDAAQE&sclicent=psy-ab&ved=0ahUKEwiDrpi_ssvrAhVI_qQKHd3bA6IQ4dUDCA0&uact=5#

Keytruda : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation [en ligne] EMA [cité 8 août 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/keytruda-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

Arrêté du 24 novembre 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Publié au JORF n°0278 du 29 novembre 2017.

Lynparza – olaparib [en ligne] EMA [cité 10 août 2020]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lynparza>

CHMP assessment report - Lynparza Procedure No.: EMEA/H/C/003726/0000

ANSM - Commission évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé - Compte-rendu de la réunion du 10 avril 2014

Commission de la Transparence - HAS - Avis du 3 juin 2015 - Lynparza 50 mg gélule

Arrêté du 16 janvier 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics - Publié au JORF n°0019 du 24 janvier 2018

Liste des ATU arrêtées [en ligne] ANSM [cité 12 août 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/(offset)/7)

EMA/393752/2020 - Lynparza Procedural steps taken and scientific information after the authorisation [cité 12 août 2020]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/lynparza-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf

Commission de la Transparence - HAS - Avis du 11 décembre 2019 - Lynparza, comprimé pelliculé. Nouvelle indication

LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé [en ligne] ANSM – Mis à jour le 1er juillet 2020 [cité 14 août 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule>

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : MAAGAG

Prénom : Fatima

Titre de la thèse : L'accès précoce aux médicaments en France : les modifications majeures de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation apportées par les récentes lois de financement de la sécurité sociale.

Mots-clés : Accès précoce - Réglementation de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation - Loi de financement de la sécurité sociale - Extension d'indication – Innovation de rupture - Évolution de la réglementation des dispositifs d'accès précoce

Résumé :

Pour accéder au marché français, un médicament doit suivre un parcours rigoureusement réglementé afin d'assurer son efficacité et sa sécurité, auquel succède une procédure de fixation du taux de remboursement et du prix du médicament.

Pour pallier les long délais d'instruction de ces procédures, les dispositifs d'accès précoce aux médicaments, et particulièrement l'Autorisation d'Utilisation Thérapeutique (ATU) créée en 1994, permettent de mettre à disposition des patients souffrant de maladies graves sans alternative thérapeutique, des traitements médicamenteux innovants avant leur autorisation de mise sur le marché.

Si la création de l'ATU a révolutionné le système de soin français, l'évolution des besoins de santé publique nécessite une évolution parallèle du système d'accès précoce qui se fait au travers des lois de financement de la sécurité sociale. Récemment, ces lois ont substantiellement modifié les dispositifs d'accès précoce notamment avec l'ouverture de l'ATU aux extensions d'indication thérapeutique.

L'impact des nouvelles conditions d'accès de l'ATU est illustré au travers de l'exemple du pembrolizumab et de l'olaparib, des molécules d'innovation de rupture indiquées dans le traitement de pathologies oncologiques.

Membres du jury :

Président : Mme le Professeur Anne Catherine PERROY, Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mr le Professeur Éric SERGHERAERT, Docteur en pharmacie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mme KABDANI Sarah, interne en pharmacie - Filière IPR, EFS Hauts de France Normandie - site de Lille