

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

**Soutenue publiquement le 12 mai 2022
Par Mme Marie-Camille MAES**

**Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2021 : des Autorisations
Temporaires d'Utilisation et Recommandations Temporaires d'Utilisation
aux Autorisations d'Accès Précoce et Autorisations d'Accès Compassionnel**

Membres du jury :

Président : Mme PERROY Anne-Catherine - Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Directeur, conseiller de thèse : Mme PERROY Anne-Catherine - Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Assesseur : Mme LEHMANN Hélène - Maître de Conférences des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Membre extérieur : Mme ASSOUN Sarah – Pharmacien Affaires Réglementaires

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes qui m'ont soutenue dans la réalisation de cette thèse et qui ont joué un rôle important tout au long de mon parcours.

À Madame le Professeur Anne-Catherine Perroy,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider et de diriger le jury de cette thèse. Merci pour votre encadrement, vos conseils et votre disponibilité durant l'élaboration de ce travail. Merci également pour la qualité de vos enseignements dispensés durant mon cursus universitaire.

À Madame le Professeur Hélène Lehmann,

Je vous remercie pour l'intérêt porté à cette thèse et pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de ce jury.

À Sarah Assoun,

Je tiens à te remercier d'avoir accepté de juger ce travail en siégeant dans ce jury. Merci pour ces mois enrichissants à tes côtés chez Mayoly. Tes conseils, ton expérience et ta disponibilité m'ont permis d'évoluer rapidement.

À mes parents,

Maman, Papa, merci pour le soutien et l'amour que vous me portez. Je ne vous remercierai jamais assez pour l'éducation que vous m'avez transmise et d'avoir contribué à faire de moi la personne que suis aujourd'hui.

À mes sœurs, Aline et Louise,

Merci pour tous nos moments de joies et de chamailleries partagés depuis notre plus jeune âge. Merci également pour vos encouragements durant mes études. Je suis réellement admirative des jeunes femmes que vous devenez et de vos parcours.

À Pierre,

Merci pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes au quotidien. Merci d'être toujours à mes côtés lors de mes rires, mes pleurs, mes angoisses et de m'apprendre à lâcher prise. J'ai hâte de découvrir la suite de notre belle histoire. Je t'aime.

À toute ma famille,

Merci à mes tantes, oncles, cousines, cousins pour ces moments précieux de réunions en famille. Les valeurs de la famille que vous m'avez inculquées me sont très chères.

Merci à mon papi pour son soutien et son amour, toujours exprimés avec humour. J'adresse également une pensée à mes grands-parents maternels et ma grand-mère paternelle avec qui j'aurai aimé partager ces moments. Je vous porte avec moi dans mon cœur.

Merci également aux amis qui font partie de la famille (Noel & Berrod) pour leur amour et leur soutien sans faille.

À mes amis,

Mes fidèles amies pharmaciennes, Marilou et Philou : merci d'avoir rendu ces années de faculté si spéciales et mémorables. Marilou, merci pour ta bienveillance, ton soutien et ton amour au quotidien.

Mes amis de Béthune : Ariane, Apolline, notre amitié reste intacte et j'ai toujours pu compter sur vous. Philippine, Alexis, Jules, merci pour tous ces beaux moments partagés ensemble. Je ne garde que de bons souvenirs de nos années lycée, de nos premières soirées et de nos fous rires.

Marie, merci pour notre belle amitié depuis notre plus tendre enfance. Retrouver notre complicité me fait chaud au cœur.

À mon équipe Affaires Réglementaires de Mayoly,

Merci pour cette belle année. Votre bonne humeur et les moments partagés autour de gourmandises sucrées vont me manquer.

Sommaire

Remerciements	13
Sommaire	15
Liste des figures	19
Table des abréviations	21
Glossaire.....	23
Introduction	25
Partie 1 : Les aspects juridiques et sanitaires de l'accès dérogatoire des médicaments en France.....	27
Partie A : Aspects juridiques et sanitaires de l'accès dérogatoire des médicaments en France avant la réforme de la LFSS 2021.....	27
I. Cadre juridique.....	27
II. Le système des ATU.....	29
A. Histoire, fondements et principe	29
a. Histoire	29
b. Fondements européens	30
c. Principe.....	31
B. Critères d'éligibilité.....	32
C. Fin d'une ATU : période dite de « post-ATU »	33
III. Les différents types d'ATU	34
A. ATU nominative (ATUn).....	34
a. Définition.....	35
b. Conditions de recevabilité ¹⁴	35
c. Dossier de demande à l'ANSM.....	36
d. Instruction du dossier de demande par l'ANSM.....	39
B. ATU de cohorte (ATUc).....	40
a. Définition.....	40
b. Dossier de demande à l'ANSM.....	41

c. Instruction du dossier de demande par l'ANSM	42
d. Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT)	42
e. ATU d'extension d'indication	43
IV. Recommandations Thérapeutiques d'Utilisation (RTU)	46
A. Historique et principe	46
a. Historique	46
b. Principe.....	47
B. Signalement et décision	48
C. Mise en place effective	49
D. Rôle des professionnels de santé	49
E. La RTU en pratique, un dispositif qui fonctionnait mal ²²	50
Partie B : Aspects juridiques et sanitaires de l'accès précoce et compassionnel des médicaments en France après la réforme de la LFSS 2021.....	51
I. Les objectifs de la réforme.....	51
A. Simplifier les procédures.....	51
a. Diminution du nombre de dispositifs mis en place	51
b. Une plateforme de dépôt unique et dématérialisée	53
B. Accélérer les délais d'accès au traitement pour les patients.....	54
C. Approfondir les connaissances scientifiques	55
II. Accès précoce et accès compassionnel.....	57
A. Accès précoce.....	57
a. Processus global des deux types d'accès précoce existants	57
a.1. Processus de l'accès précoce à un médicament avant l'AMM (AP1).....	58
a.2. Processus de l'accès précoce à un médicament après l'AMM (AP2)	59
b. Engagements des laboratoires	62
c. Critères d'évaluation d'une demande d'AAP.....	62
c.1 Critère évalué par l'ANSM.....	63
c.2 Critères évalués par la HAS.....	63
d. Implications des associations d'usagers et de patients.....	66

e. Dossier de demande d'AAP	66
f. Renouvellement, modification, suspension et retrait d'une AAP.....	68
f.1 Renouvellement d'une AAP ³²	68
f.2 Modification d'une AAP ³²	68
f.3 Suspension et retrait d'une AAP ³²	68
g. Exemples de médicaments ayant fait l'objet d'une demande d'AAP.....	69
g.1 OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml & YERVOY (ipilimumab) 5 mg/ml : avis défavorable de la demande d'AAP2.....	70
g.2 FORXIGA (dapagliflozine) 10 mg comprimé pelliculé : avis favorable de la demande d'AAP.....	72
B. Accès compassionnel	74
a. Objectifs de l'accès compassionnel.....	75
b. Autorisation d'accès compassionnel (AAC).....	76
b.1 Champ d'application	76
b.2 Processus d'octroi d'une AAC.....	77
c. Cadre de prescription compassionnelle (CPC).....	78
c.1 Champ d'application	78
c.2 Processus de mise en place d'un CPC.....	79
d. Obligations des laboratoires et des professionnels de santé.....	80
e. Suspension et retrait de l'AAC.....	80
Partie 2 : Les aspects économiques de l'accès dérogatoire des médicaments en France. 83	
Partie A : Aspects économiques de l'accès précoce des médicaments en France avant la réforme	83
I. Prise en charge des médicaments sous ATU	83
A. LFSS de 2017 : prise en charge des médicaments sous ATU et post-ATU.....	83
B. LFSS de 2019 : prise en charge des nouvelles voies d'accès précoce et des médicaments sous ATU et post-ATU	85
a. Modalités de prise en charge des médicaments en ATUc d'extension d'indication et accès direct post-AMM	85
b. Modification de la prise en charge des médicaments en ATU et post-ATU.....	86
c. Restitution d'un « trop-perçu » par l'assurance maladie aux laboratoires	87
d. Continuité de traitement	87
e. Cas particulier des traitements initiés en phase post-ATU.....	87

C. LFSS de 2020 : nouvelles modalités de versement des remises et de prise en charge des médicaments sous ATUn	88
II. Prise en charge des médicaments sous RTU	89
Partie B : Aspects économiques de l'accès précoce et compassionnel des médicaments en France après la réforme.....	91
I. Les objectifs de la réforme.....	91
A. Diminution des délais d'évaluation du taux de remboursement et de la fixation du prix des médicaments ayant fait l'objet d'un accès précoce.....	92
B. Réviser le système de remises dues par les laboratoires	94
II. Accès précoce et accès compassionnel.....	95
A. Accès précoce.....	95
a. Principe de prise en charge	95
b. Un double mécanisme de remises	96
b.1 Des remises annuelles	96
b.2 Majoration des remises annuelles ⁵⁷	97
b.3 Des remises en sortie de dispositif	98
c. Arrêt de prise en charge ⁵⁶	99
d. Continuité de traitement	99
B. Accès compassionnel.....	100
a. Modalités de prise en charge	100
b. Arrêt de prise en charge ⁶⁰	102
Conclusion.....	105
Références bibliographiques	107
Annexes	111

Liste des figures

Figure 1 : Accès à l'innovation thérapeutique - mise à disposition d'un médicament en développement	29
Figure 2 : Référentiel des ATU nominatives - CAPASTAT 1 g, poudre pour solution injectable	37
Figure 3 : Arbre de décision des demandes d'ATUn	39
Figure 4 : Calendrier d'accès au marché de pembrolizumab dans sa première indication et son extension d'indication	45
Figure 5 : Réforme de l'accès dérogatoire des médicaments en France : deux nouveaux dispositifs	53
Figure 6 : Recueil de données ; quand, quoi et par qui ?	56
Figure 7 : Processus d'accès précoce à un médicament avant l'AMM.....	60
Figure 8 : Processus d'accès précoce à un médicament après l'AMM	61
Figure 9 : Critères évalués par l'ANSM et la HAS pour l'octroi d'une AAP	63
Figure 10 : Caractéristiques d'un traitement approprié.....	64
Figure 11 : Définition d'un médicament présumé innovant	65
Figure 12 : Schématisation du processus d'un médicament bénéficiant d'une AAC pré-précoce	77
Figure 13 : Schématisation du processus d'octroi d'un CPC.....	79
Figure 14 : Schématisation du mécanisme de remises dues par les laboratoires	85
Figure 15 : Modalités de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments en ATU et en post-ATU	88
Figure 16 : Bilan des ATU de cohorte	91
Figure 17 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU	93
Figure 18 : Évolution du nombre d'inscriptions et du nombre de sortie du dispositif ATU depuis 2012	94
Figure 19 : Taux de remises annuelles de l'accès précoce, applicables par indication	97
Figure 20 : Taux de remises annuelles des autorisations d'accès compassionnel, applicables par indication.....	101
Figure 21 : Taux de remises annuelles des cadres de prescription compassionnelle, applicables par indication.....	102

Table des abréviations

AAC :	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP :	Autorisation d'Accès Précoce
AC :	Accès Compassionnel
Afssaps :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP :	Accès Précoce
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CA :	Chiffre d'Affaires
CAHT :	Chiffre d'Affaires Hors Taxes
CCP :	Comparateur Cliniquement Pertinent
CEPS :	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP :	Comité des médicaments à usage humain
CPC :	Cadre de Prescription Compassionnelle
CPS :	Carte de Professionnel Santé
CRPV :	Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP :	Code de la Santé Publique
CSS :	Code de la Sécurité Sociale
CT :	Commission de la Transparence
DFG :	Débit de Filtration Glomérulaire
dMMR :	déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN
EEE :	Espace Économique Européen
EMA :	Agence Européenne du Médicament
FFIP :	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
HAS :	Haute Autorité de Santé
IEC :	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INCa :	Institut national du cancer
IRCT :	Insuffisance Rénale Chronique Terminale
JO :	Journal Officiel
LFSS :	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MERRI :	Missions d'Enseignement, Recherche, Référence et Innovation

MRC :	Maladie Rénale Chronique
MSI-H :	Instabilité microsatellitaire élevée
PGR :	Plan de gestion du risque
PMR :	Plan de minimisation du risque
PROMs :	Patients Reported Outcomes Measures
PSUR :	Rapport Périodique Actualisé de Sécurité
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT :	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations
PUT-RD :	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil de données
RCP :	Résumé des Caractéristiques Produits
RGPD :	Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH :	Recherche Impliquant la Personne Humaine
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SMR :	Service Médical Rendu
SRA :	Système Rénine-Angiotensine
TA :	Traitement Approprié
UNCAM :	Union nationale des caisses d'assurance maladie

Glossaire

Candidat-médicament : substance thérapeutique développée pour agir spécifiquement sur une molécule ou sur une voie cible définie

Mésusage : utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques¹

¹ Ministère des Solidarités et de la Santé, « Mésusage » (consulté le 01/05/2021)
<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>

Introduction

Un médicament disponible pour les patients, c'est un médicament qui a suivi un long parcours réglementé avant de pouvoir être prescrit par un médecin le cas échéant puis délivré par un pharmacien. En effet, ce sont des dizaines d'années de travail autour du développement d'un nouveau médicament. Ce dernier passe par plusieurs phases permettant d'évaluer son efficacité et sa tolérance.

A la suite de ces différentes étapes du développement, le laboratoire qui souhaite commercialiser son médicament doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès d'une agence du médicament. Cette dernière est octroyée sur la base d'un dossier d'évaluation présentant les données précliniques et cliniques issues du développement. Une telle autorisation est ainsi octroyée pour un médicament répondant aux trois critères : efficacité, sécurité et qualité.

Le principe de l'AMM est une obligation posée par la directive 2001/83/CE. Cependant, en France, et comme le permet le droit de l'Union, il existe des outils permettant un accès précoce ou compassionnel pour les patients de médicaments n'ayant pas d'AMM, cela sous certaines conditions. Le but étant que le patient bénéficie le plus tôt possible de son traitement afin de ne pas « perdre de chance » face à sa maladie. L'accès au marché de ces traitements représente donc un enjeu important de santé publique.

Ainsi, depuis les années 1992, un cadre réglementaire a été mis en place en France afin d'encadrer l'utilisation des médicaments de façon précoce. A travers le temps, de nombreuses évolutions ont eu lieu afin d'optimiser les dispositifs et processus existants et de s'adapter aux nouvelles thérapies arrivantes sur le marché, de plus en plus innovantes et de plus en plus coûteuses. Les modifications successives ont dessiné un processus complexe et peu lisible pour les laboratoires et les prescripteurs. Aussi, ce processus était très coûteux et peinait à garantir sa soutenabilité financière. Ainsi, en 2021, la réforme de la LFSS a permis une refonte du système d'accès précoce et compassionnel des médicaments en France.

Au travers de cette thèse, mon travail s'attache à décrire dans un premier temps les aspects juridiques et sanitaires de l'accès dérogatoire des médicaments en France, avant et après la réforme de la LFSS de 2021 (**Partie I**). Dans un second temps et de la même façon, nous nous intéresserons aux aspects économiques de l'accès dérogatoire des médicaments en France, avant puis après la réforme (**Partie II**).

Partie 1 : Les aspects juridiques et sanitaires de l'accès dérogatoire des médicaments en France

Au cours de cette première partie, nous étudierons dans un premier temps les aspects juridiques et sanitaires de l'accès dérogatoire des médicaments en France avant la mise en place de la réforme (**Partie A**). Puis, dans un second temps, nous nous pencherons sur ces mêmes aspects appliqués au système mis en place suite à la réforme (**Partie B**).

Partie A : Aspects juridiques et sanitaires de l'accès dérogatoire des médicaments en France avant la réforme de la LFSS 2021

Nous débiterons par l'analyse du cadre juridique de l'accès précoce des médicaments en France (**I**), puis nous examinerons le système des Autorisations Temporaires d'Utilisation (**II**) avant de détailler les différents types existants (**III**). Enfin, nous nous pencherons sur les Recommandations Thérapeutiques d'Utilisation (**IV**).

I. Cadre juridique

Un médicament est défini par l'article L.5111-1 du Code de la santé publique (CSP) comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique²* ». Pour qu'un médicament puisse être commercialisé ou distribué en France, il doit au préalable obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par une autorité compétente, soit l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ou l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Ce principe repose notamment sur l'article 6 de la directive européenne 2001/83/CE imposant « *qu'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 [...] ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) no 2309/93* ». Cette obligation est également transposée en droit français à l'article L5121-8 du CSP où il est inscrit que « *toute spécialité pharmaceutique ou tout autre médicament fabriqué industriellement [...] qui ne fait pas l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Union européenne [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre*

² Article L5111-1 – CSP – modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 () JORF 27 février 2007

gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. » Par ailleurs cette autorisation est octroyée sur trois critères fondamentaux : la qualité, la sécurité et l'efficacité de la spécialité pharmaceutique.

Toutefois, il existe des dérogations à l'obtention de cette AMM permettant à des médicaments traitant des maladies rares ou graves d'accéder au marché français lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Ces exceptions sont décrites à l'article L.5121-12 du CSP. Elles étaient de deux grands types : les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) et les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU).

La figure ci-dessous (Figure 1)³ illustre le parcours du médicament d'un point de vue réglementaire. Tout commence par une étape de recherche durant laquelle sont découverts et identifiés des candidats-médicaments. Ces derniers sont ensuite sélectionnés par le biais d'études réalisées sur des cellules et des animaux permettant de prouver le profil de tolérance, l'innocuité et l'efficacité de la molécule. Cette phase constitue le développement préclinique. Puis, le développement clinique s'articule autour de trois grandes phases : les phases I, II et III. Celles-ci permettent de tester la molécule sur des volontaires sains (phase I) et sur des patients atteints de la pathologie cible (phase II et III) afin de s'assurer de l'efficacité et de la sécurité d'emploi du produit. Ce processus de développement, long et coûteux, vise à l'obtention d'une AMM. A l'issue de ce parcours, des essais de phase IV sont élaborés afin de suivre l'utilisation du médicament en vie réelle et d'affiner les connaissances sur ce produit. Il s'agit essentiellement d'une étape de vigilance.

Cette figure (Figure 1) place également les différents types de dérogations temporaires à l'AMM au sein de ce circuit de développement. Historiquement, l'ATU était un système permettant à un médicament n'ayant pas d'AMM en France d'être accessible sur ce marché dès lors que le besoin médical était non couvert et que la spécialité apportait une efficacité et sécurité d'emploi présumées. On distinguait les ATU de cohorte des ATU nominatives. Aussi, depuis une récente loi de 2019, les ATU de cohorte s'étaient étendues aux extensions d'indication ; ceci permettant à un médicament ayant déjà une AMM de bénéficier d'une ATU dans une autre indication thérapeutique. Enfin, la RTU était exclusivement octroyée à un médicament ayant déjà une AMM et visait fondamentalement à l'encadrement d'un usage hors AMM.

³ D. C. Delval et V. Nadjarian, « Essais cliniques portant sur le médicament : Évolution de la réglementation européenne » page 4 – 12 mars 2015 (consulté le 09/11/2020)
<https://docplayer.fr/5398772-Essais-cliniques-portant-sur-le-medicament-evolution-de-la-reglementation-europeenne.html>

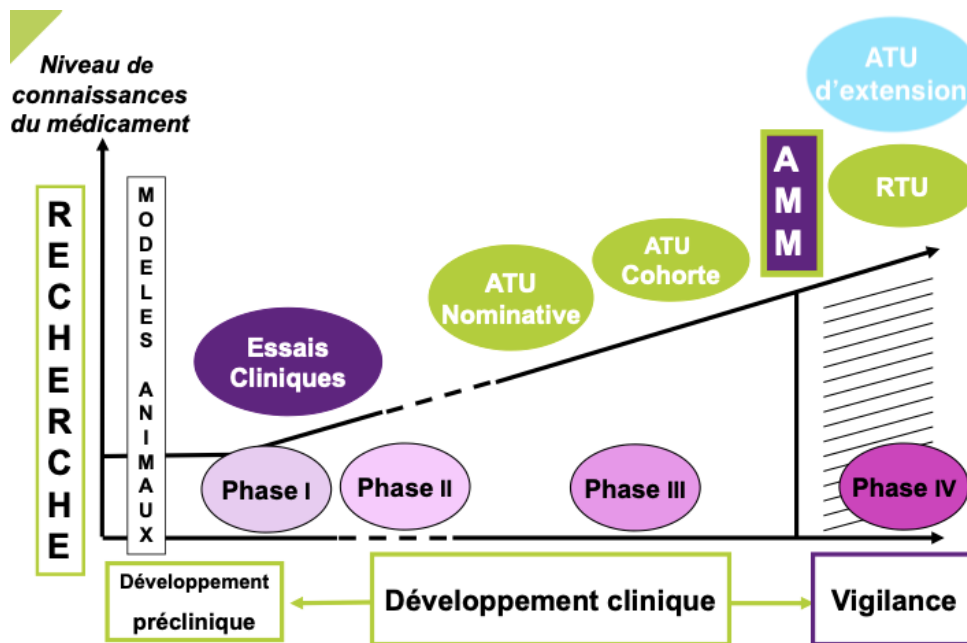


Figure 1 : Accès à l'innovation thérapeutique - mise à disposition d'un médicament en développement

Tout d'abord, nous détaillerons le principe des ATU, ses critères, ses différents types et sa mise en place en pratique (II et III). Puis, nous aborderons de la même manière les RTU (IV).

II. Le système des ATU

Nous commencerons par étudier l'histoire de la réglementation des ATU, ses fondements européens et présenterons son principe (A). Puis, dans un second temps, nous détaillerons ses critères d'éligibilité (B). Enfin, nous étudierons comment prend fin une ATU et notamment la période dite de « post-ATU » (C).

A. Histoire, fondements et principe

Nous introduirons le système des ATU par son histoire (a), puis nous évoquerons ses fondements (b) avant de présenter son principe (c).

a. Histoire

Avant 1992, en France, il n'existait pas de cadre réglementaire pour l'utilisation de médicament n'ayant pas l'AMM. Seule la participation dans un essai clinique permettait un accès précoce au médicament.

Au cours des années 1985 à 1990, l'épidémie du sida s'est accrue et a touché chaque région du globe. Devant l'état d'urgence sanitaire et l'absence de thérapeutique approuvée sur le marché, les associations de patients se manifestaient et exerçaient une pression sur les pouvoirs publics afin de pouvoir bénéficier d'un traitement en cours de développement.

En 1990, le décret n°90-872 du 27 septembre 1990 portant sur l'application de la loi Huriet relative aux essais cliniques, a prévu qu'à titre dérogatoire, le promoteur d'un essai clinique puisse vendre le médicament expérimental en vue de sa mise à disposition à des patients ne pouvant être inclus dans ces essais⁴. L'ensemble des conditions suivantes devaient être réunies afin de pouvoir mettre en place cette dérogation :

- « *Le médicament concerné est destiné à traiter une maladie grave ;*
- *il ne peut être remplacé par aucun traitement ;*
- *il existe des preuves d'efficacité et de sécurité suffisantes pour permettre son utilisation dans des conditions approuvées par le ministre de la Santé ;*
- *le promoteur s'engage à poursuivre les essais nécessaires pour la constitution du dossier d'AMM. »⁵*

L'autorisation de cette dérogation était valable un an.

Par la suite, en 1992, la loi du 8 décembre 1992 a permis l'utilisation de certains médicaments importés ou de médicaments en cours de développement n'ayant pas d'AMM. Ces derniers étaient utilisés dès lors que leur efficacité était fortement présumée. Ils étaient prescrits pour traiter des maladies graves dans le cas où il n'existait pas d'alternative thérapeutique. Concernant les médicaments importés de l'étranger, ils étaient prescrits par le médecin traitant pour un patient désigné.

b. Fondements européens

L'accès précoce des médicaments en France est également fondé sur la réglementation européenne. En effet, l'Europe prévoit dans ses textes la mise en place d'un usage compassionnel des médicaments par les états membres volontaires.

Tout d'abord, l'usage compassionnel est défini comme une option de traitement permettant l'utilisation d'un médicament non autorisé, c'est-à-dire un médicament n'ayant pas obtenu d'AMM. Des conditions strictes encadrent l'usage de ces médicaments en cours de développement. Ces derniers représentent un intérêt non

⁴ Q. de Launet, A. Brouard, et C. Doreau, « Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France » page 4 – 29/09/2015 (consulté le 09/11/2020)

⁵ Article R5126 - CSP - modifié par Décret n°90-872 du 27 septembre 1990 - art. 3 () JORF 29 septembre 1990

négligeable pour les patients concernés qui ne disposent d'aucune thérapie autorisée satisfaisante.

Ainsi, l'article 5 de la directive 2001/83/CE autorise qu'un pays membre puisse, « *en vue de répondre à des besoins spéciaux, exclure des dispositions de la présente directive les médicaments fournis pour répondre à une commande loyale et non sollicitée, élaborés conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe.* »⁶ Il s'agit donc d'une disposition accordée au cas par cas par un médecin et pour un patient donné.

De plus, l'article 83 du règlement 726/2004/CE prévoit qu'un état membre puisse mettre à disposition des « *patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger* »⁷, un médicament n'ayant pas encore obtenu son AMM mais pour lequel la demande a été déposée ou pour lequel des essais cliniques sont en cours. Cette disposition vise quant à elle des cohortes de patients.

Par le biais de cette réglementation, l'Europe ouvre une possibilité aux états membres. Ces mécanismes sont donc mis en place ensuite par les états membres s'ils le souhaitent, sur la base d'un cadre juridique qu'ils définissent eux-mêmes et qui peut donc différer d'un état membre à l'autre, à défaut d'harmonisation européenne.

c. Principe

C'est dans ce contexte que la notion d'ATU est née. Elle est issue de la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992 et appliquée par le décret n°94-568 du 8 juillet 1994. Ce dernier détaille les conditions d'octroi de l'ATU, ses modalités de renouvellement, les obligations du demandeur ainsi que les causes de suspension et de retrait de l'autorisation. Une unité dédiée au sein de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) - ancien nom de l'ANSM - a donc été créé en 1994.

Ainsi, l'ATU est historiquement définie comme un système dérogatoire de l'AMM permettant à une spécialité dépourvue d'une telle autorisation d'être utilisée chez des patients à titre exceptionnel.

⁶ Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

⁷ Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 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

B. Critères d'éligibilité

Depuis 1994 et jusqu'au 1^{er} juillet 2021 (date d'entrée en vigueur de la réforme), en France, l'ATU permettait un accès précoce aux médicaments lorsque ceux-ci n'avaient pas l'AMM et que le besoin médical n'était pas couvert par une autre thérapie déjà approuvée et disponible sur le marché. Ainsi, l'ATU pouvait porter sur des médicaments autorisés à l'étranger ou des médicaments en cours de développement. Elle pouvait également concerner des médicaments dont l'AMM a été refusée, suspendue ou retirée.

Si l'ATU était historiquement un processus exclusivement destiné aux médicaments n'ayant pas d'AMM en France, l'article 65 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2019 a offert la possibilité aux médicaments disposant d'une AMM sur le marché français d'être éligible à un certain type d'ATU pour de nouvelles indications. Les conditions d'octroi seront détaillées plus avant.

Ainsi, avant la mise en place de la réforme de la LFSS de 2021, l'ATU était une procédure exceptionnelle de mise à disposition de médicaments n'ayant pas d'AMM en France ou de spécialités autorisées pour lesquelles l'ATU concerne de nouvelles indications.

L'ATU était délivrée par l'ANSM, à la suite de sa propre évaluation. Dans chacun des cas évoqués ci-dessus, l'ATU ne pouvait être accordée que si elle était conforme aux critères d'éligibilité suivants :

- *« 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. »*⁸

De plus, il est impératif de mentionner qu'une ATU ne pouvait se substituer à un essai clinique. Cette dérogation ne devait en aucun cas freiner la mise en œuvre ou la poursuite d'une recherche clinique. Les patients devaient de façon prioritaire avoir accès à des traitements nouveaux dans le cadre d'essais cliniques car ceux-ci permettent d'obtenir des données robustes et fiables sur l'efficacité d'une spécialité ainsi que sur sa sécurité d'emploi.

⁸ « Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » (consulté le 14/11/2020).
[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)

C. Fin d'une ATU : période dite de « post-ATU »

L'ATU était un système dérogatoire permettant l'accès précoce de médicaments pendant une période définie. Dès lors que le médicament autorisé sous le système des ATU obtenait son AMM, le Directeur Général de l'ANSM fixait la date à partir de laquelle l'ATU prenait fin. Cette date correspondait, en fonction du type de l'ATU, à celle où l'ATU cessait de produire ses effets ou à celle où la délivrance d'ATU cessait⁹.

En pratique, la date de fin de l'ATU était fixée un à trois mois après l'obtention de l'AMM. Ce temps permettait notamment au laboratoire de mettre en conformité son médicament à l'AMM, selon la notice, l'étiquetage et, le cas échéant, le plan de gestion des risques (PGR) et le plan de minimisation du risque (PMR).¹⁰

Toutefois, malgré l'obtention de l'AMM, la mise en conformité des packs commerciaux avec l'AMM puis l'arrêt de l'ATU, le médicament ne pouvait être commercialisé dans l'état. En effet, il restait les étapes correspondantes à l'accès au marché, soit l'inscription du médicament sur la liste des spécialités prises en charge par l'assurance maladie, si le laboratoire en a fait la démarche, et la négociation du prix. Les délais d'accès au marché ne sont pas négligeables. Selon une étude du LEEM, le délai moyen entre l'obtention de l'AMM et la date de publication du prix au Journal Officiel était d'environ 566 jours en France entre 2016 et 2018¹¹.

Ainsi, afin de pallier toute rupture de traitement pour les patients durant cette période, la LFSS de 2014 a introduit le dispositif dit de « post-ATU ». Il s'agit d'une phase dérogatoire pendant laquelle les patients ayant bénéficié de l'ATU pouvaient continuer d'avoir accès à leur traitement. Aussi, de nouveaux patients pouvaient être inclus dans les cohortes d'ATU. L'article L162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) précisait notamment qu'un « médicament ayant bénéficié d'une ATU et ayant fait l'objet d'une prise en charge 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 des patients par les collectivités publiques pour l'indication ayant fait l'objet de l'ATU dès lors que cette indication est mentionnée dans une AMM délivrée pour ce médicament »¹².

Il est important de souligner que cette phase dérogatoire dite de « post-ATU » ne pouvait s'appliquer que si le laboratoire avait fait une demande de remboursement de son

⁹ Article R5121-76 – CSP - Modifié par Décret n°2013-66 du 18 janvier 2013 - art. 1

¹⁰ « Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) » - ANSM – Septembre 2014 (consulté le 22/11/2020)

¹¹ LEEM, « Accès au marché » - 6 octobre 2020 (consulté le 24/05/2021) <https://www.leem.org/acces-au-marche>

¹² Article L162-16-5-2 – CSS - Modifié par LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)

médicament dans le mois suivant la délivrance de l'AMM. Les détails concernant la prise en charge du traitement seront discutés plus avant.

A noter qu'il existait également depuis la LFSS de 2019 un dispositif d'accès direct en post-ATU (aussi appelé accès direct post-AMM). Celui-ci permettait à certains médicaments n'ayant pas bénéficié d'une ATU, alors qu'ils y étaient éligibles, d'accéder au régime de prise en charge et de dispensation applicable entre l'obtention d'une AMM et l'inscription au remboursement. Il s'agit en d'autres termes d'un post-ATU sans ATU au préalable. Ce dispositif était accordé par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la base des critères cumulatifs suivants :

- *« Le médicament vise à traiter une maladie grave ou rare,*
- *il n'existe pas de comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées,*
- *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. »¹³*

Au fil du temps, il a été constaté une sortie de plus en plus tardive du dispositif post-ATU.

III. Les différents types d'ATU

Il existait deux grands types d'ATU. Dans un premier temps nous nous consacrerons aux ATU dites nominatives destinées à un seul patient (**A**). Puis, dans un second temps, nous détaillerons les ATU dites de cohorte qui, comme leur nom l'indique, concernaient une cohorte de patients (**B**). Ces deux options avaient des modalités et enjeux différents pour la vie future du médicament.

A. ATU nominative (ATUn)

Pour débiter, nous définirons l'ATUn (**a**). Puis, nous détaillerons son circuit de mise en œuvre en évoquant les conditions de recevabilité d'une ATUn (**b**), le dossier de demande (**c**) et l'instruction de ce dernier par l'ANSM (**d**).

¹³ Article R163-32-1 – CSS – Abrogé par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 – art. 2

a. Définition

Selon l'article L5121-12 du CSP, l'ATUn était délivrée pour un seul patient nommément désigné ne pouvant participer à un essai clinique dès lors que :

- *« le médicament est susceptible de présenter une efficacité cliniquement pertinente et un effet important pour le patient ;*
- *des conséquences graves pour le patient sont fortement probables en l'état des thérapeutiques disponibles ;*
- *l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées en l'état des connaissances scientifiques. »¹⁴*

La demande était à l'initiative et sous la responsabilité d'un médecin hospitalier prescripteur. L'ATUn était limitée dans le temps. Elle était octroyée par l'ANSM dans la limite d'un an maximum. S'il était nécessaire que le traitement soit plus long, une demande de renouvellement devait être déposée à l'Agence.

Le médecin prescripteur se devait d'informer le patient de la démarche et de lui expliquer le principe d'une ATU. Le patient devait savoir que sa situation entraînait dans le champ d'une démarche dérogatoire de l'AMM et qu'il n'existait pas de spécialité thérapeutique approuvée à date en France permettant de le traiter. Il devait également être éclairé sur les potentiels bénéfiques du traitement mais aussi les risques et contraintes auxquels il pouvait faire face en bénéficiant d'une ATUn. Le médecin justifiait son choix dans le dossier médical du patient.

Cette procédure avait l'avantage de rendre disponibles des spécialités au cas par cas et de façon très précoce.

b. Conditions de recevabilité¹⁴

Très récemment, suite à la LFSS de 2020, les conditions d'octroi d'une ATUn se sont renforcées. En effet, l'ATUn ne pouvait être délivrée que si l'une des conditions suivantes était remplie :

- L'industriel a déposé ou s'engage à déposer une demande d'ATU de cohorte auprès de l'ANSM dans un délai limité. La demande ne doit pas avoir reçu de réponse pour que l'ATUn soit envisageable, peu importe si cette dernière est positive ou négative ;

¹⁴ Article L5121-12 - CSP - modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 25

- L'industriel a déposé ou s'engage à déposer une demande d'AMM nationale ou européenne dans un délai limité. De la même façon, la demande ne doit pas avoir reçu de réponse pour que l'ATUn soit envisageable, peu importe si cette dernière est positive ou négative ;
- Des essais cliniques sont en cours en France ;
- La prise du traitement est justifiée par l'état d'urgence vitale dans lequel se trouve le patient. Cette condition n'est applicable qu'aux maladies aiguës n'ayant pas d'alternative thérapeutique.

A ces conditions devaient également s'ajouter un seuil maximal d'autorisations d'ATUn à ne pas dépasser pour le médicament. Au-delà de ce seuil, qui serait déterminé par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale, les ATUn ne pourraient plus être octroyées à de nouveaux patients. En pratique, ce seuil n'a jamais été appliqué pour un médicament.

De plus, il est important de rappeler qu'une ATUn ne pouvait être délivrée que si le médicament n'avait pas d'AMM, que l'indication soit identique ou non de celle revendiquée dans la demande d'ATUn.

Toutefois, il existait une dérogation à l'ensemble de ces exigences. Les médicaments ayant fait l'objet d'un arrêt de commercialisation pouvaient faire l'objet d'une ATUn à condition que l'indication thérapeutique demandée soit différente de celle autorisée auparavant dans l'AMM et que de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité existent.

c. Dossier de demande à l'ANSM

Comme évoqué précédemment, la demande d'ATUn était à l'initiative du médecin prescripteur. Avant de faire sa demande formelle et écrite, il devait consulter le référentiel des ATUn disponible sur le site internet de l'ANSM. Celui-ci recensait l'ensemble des spécialités délivrées dans le cadre d'une ATUn et y spécifiait l'ensemble des critères d'octroi associés ainsi que d'autres informations utiles sur le médicament.

Afin d'illustrer mes propos et de décrire de façon concrète le référentiel, nous allons prendre l'exemple de la spécialité *Capastat 1g, poudre pour solution injectable*. La figure ci-dessous (Figure 2)¹⁵ est un aperçu du référentiel. Il était ainsi présenté le nom complet de la spécialité pharmaceutique, le nom de la substance active ainsi que le nom

¹⁵ « CAPASTAT 1 g, poudre pour solution injectable » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (consulté le 21/11/2020)
<https://archiveansm.integra.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CAPASTAT-1-g-poudre-pour-solution-injectable>

de son titulaire. Également, nous pouvions lire les critères d'octroi de l'ATUn qui étaient, dans ce cas précis, au nombre de deux. Il s'agissait du fait d'être atteint d'une tuberculose multi-résistante et qu'il n'y ait pas de traitement disponible et approprié au vu de l'antibiogramme. De plus, on trouvait comme information complémentaire le lien vers le Résumé des Caractéristiques Produits (RCP) de la spécialité aux États-Unis. Enfin, on trouvait la date de mise à jour, le lien vers la plateforme e-Saturne qui était dédiée au dépôt des demandes d'ATU et le lien vers un formulaire de demande en cas d'indisponibilité d'e-Saturne.



Spécialité(s) pharmaceutique(s)	CAPASTAT 1 g, poudre pour solution injectable
Substance active	Capreomycine (sulfate)
Titulaire	Akorn
Critères d'octroi	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose multi-résistante • Et en l'absence de traitement disponible et approprié au vu de l'antibiogramme
Autres informations	<ul style="list-style-type: none"> • RCP - Etats-Unis - Site FDA
Date de mise à jour	27/05/2020
Faire une demande d'ATU nominative	<ul style="list-style-type: none"> • Se connecter à e-Saturne pour faire une demande d'ATU nominative
En cas d'indisponibilité d'e-Saturne	Demande d'ATU nominative - Utilisable à partir du 17/09/2018 (17/09/2018)  (602 ko) Demande d'ATU nominative - Fiche explicative version 04 - Utilisable à partir du 17/09/2018 (11/09/2018)  (372 ko)

Figure 2 : Référentiel des ATU nominatives - CAPASTAT 1 g, poudre pour solution injectable

En consultant le référentiel, le médecin identifiait si le médicament qu'il souhaitait prescrire à son patient était présent dans la liste ou non. A l'issue de cette recherche, trois cas de figure se présentaient :

- Cas n°1 : le médicament était présent dans le référentiel et le patient remplissait l'ensemble des critères d'octroi.
- Cas n°2 : le médicament était présent dans le référentiel mais le patient ne remplissait pas au moins l'un des critères d'octroi.
- Cas n°3 : le médicament n'était pas présent sur le référentiel.

Dans chacun des cas, le médecin devait remplir le formulaire de demande d'ATUn (voir Annexe 1) disponible sur le site internet de l'ANSM. Toutefois, les exigences et éléments à remplir différaient en fonction du cas auquel le patient se rapportait.

Dans le cas n°1, le médicament appartenait au référentiel et le patient correspondait à tous les critères présents. Ainsi, le médecin remplissait le formulaire sans justification particulière. Cependant, il devait attester que son patient était conforme à l'ensemble des critères d'octroi.

Concernant le cas n°2, le médicament appartenait au référentiel mais le patient ne remplissait pas au moins l'un des critères d'octroi. Le prescripteur devait donc justifier sa demande.

Enfin, si le médicament n'était pas inscrit dans le référentiel (cas n°3), le médecin devait également justifier sa demande en s'appuyant sur le contexte clinique de son patient. Il devait détailler la pathologie du patient, les traitements qu'il avait pris par le passé, les traitements qu'il prenait actuellement et discuter l'absence d'alternative thérapeutique. Il pouvait également étayer sa demande de données bibliographiques ou tout autre document supplémentaire.

Une fois le formulaire dûment rempli, le pharmacien de l'établissement hospitalier déposait la demande sur la plateforme e-Saturne. Cette dernière, mise en place en 2019, permettait de recenser l'ensemble des demandes sur un guichet unique. Elle permettait également d'authentifier les professionnels de santé via leur Carte de Professionnel Santé (CPS).

La figure ci-dessous (Figure 3)¹⁶ synthétise l'ensemble de la procédure de demande d'ATUn au sein d'un arbre de décision.

¹⁶ « Bonnes pratiques de demandes d'ATUn » - ANSM

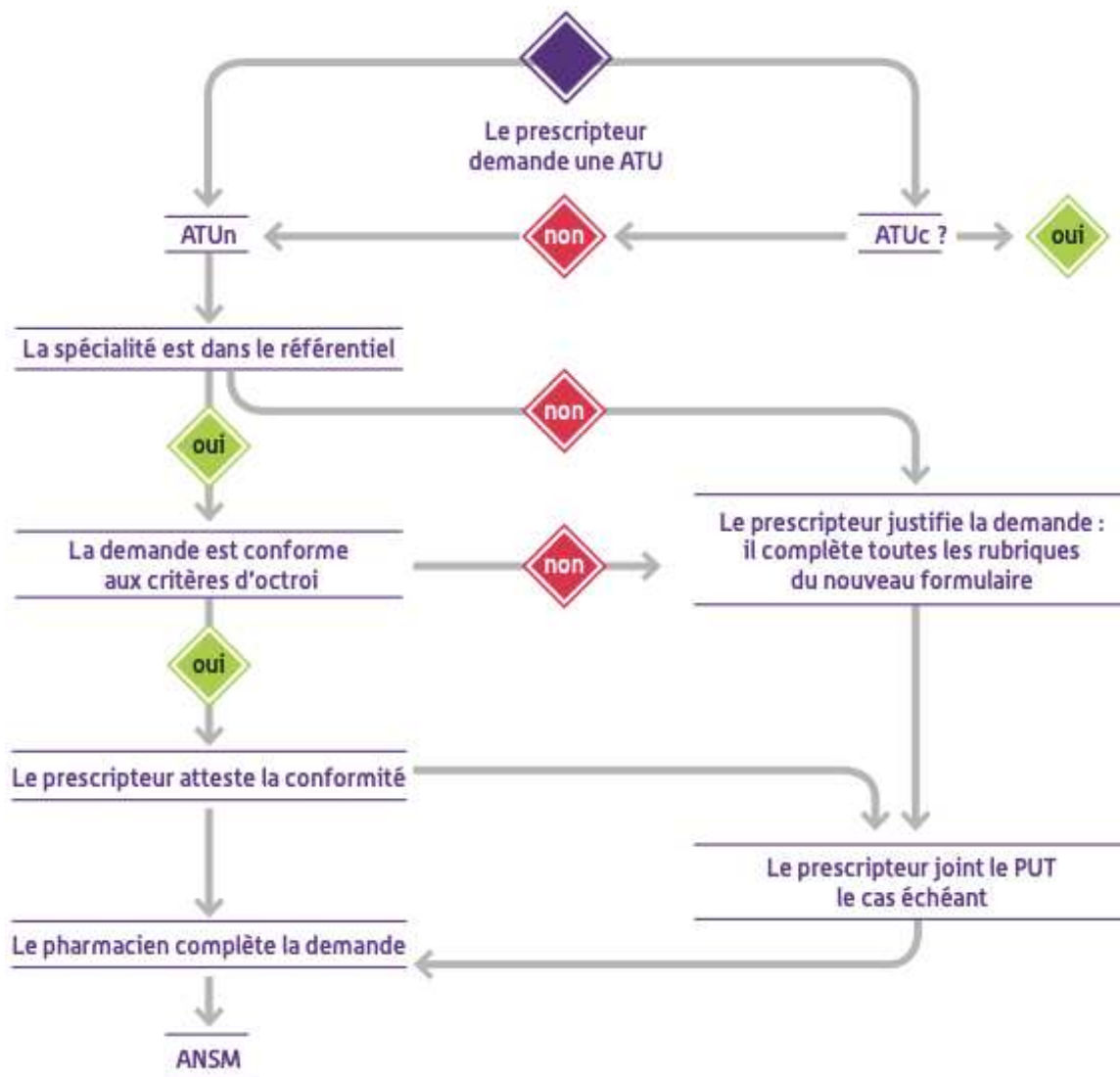


Figure 3 : Arbre de décision des demandes d'ATUn

d. Instruction du dossier de demande par l'ANSM

Les demandes d'ATUn étaient toutes évaluées par l'ANSM. Pour les médicaments inscrits au référentiel, le dossier était géré par la cellule générale ATUn. Cependant, lorsque le médicament n'était pas inscrit au référentiel, la demande était évaluée dans la direction produit correspondante à l'indication thérapeutique revendiquée par le prescripteur.

Le délai d'évaluation dépendait de l'état d'urgence thérapeutique dans lequel se trouvait le patient et de l'étendue des connaissances dont disposait l'ANSM sur le médicament. Ainsi, l'instruction des demandes relevant du cas n°1 évoqué précédemment était rapide et durait en moyenne 24 à 48 heures. A l'inverse pour les cas n°2 et n°3, l'évaluation était plus longue. En effet, la demande d'ATUn pour un produit déjà référencé mais non

conforme aux critères d'octroi (cas n°2) impliquait une évaluation plus approfondie par l'ANSM alors que la demande d'ATUn pour un nouveau médicament (cas n°3) nécessitait de collecter certaines informations auprès du laboratoire titulaire tels que le statut du médicament en France et à l'étranger, l'estimation de la taille de la population concernée par l'ATUn ou la disponibilité du produit.

A l'issue de l'évaluation, l'ANSM autorisait ou refusait la demande d'ATUn. La décision était envoyée au pharmacien de l'établissement de santé qui en informait le médecin prescripteur. L'autorisation d'une ATUn était valable pour une durée limitée qui ne pouvait excéder un an.

Les raisons les plus courantes d'un refus d'une demande d'ATUn étaient les suivantes :

- Il existe une alternative thérapeutique appropriée autorisée en France.
- Les éléments fournis ne permettent pas de présumer de l'efficacité et de la sécurité du médicament.
- L'utilisation a un but d'investigation.
- Le patient peut être inclus dans un essai clinique en cours.

Une fois l'ATUn accordée, le traitement était disponible pour le patient au sein d'une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI). Il est important d'évoquer qu'une autorisation d'ATU valait autorisation d'importation. Ainsi, lorsque le médicament n'était pas disponible en France, le pharmacien de la PUI importait le médicament de l'étranger.

Après avoir exposé la notion d'ATUn et détaillé sa définition, ses critères de recevabilité ainsi que la constitution et l'instruction d'un dossier de demande, nous allons nous intéresser aux ATU de cohorte (ATUc).

B. ATU de cohorte (ATUc)

De la même façon, nous définirons l'ATUc **(a)** et développerons le dossier de demande **(b)** ainsi que son instruction par l'ANSM **(c)**. Puis, nous parlerons des ATUc d'extension qui permettaient depuis 2019 à un médicament ayant déjà une AMM d'être éligible à une ATUc **(d)**.

a. Définition

Par opposition à l'ATUn, l'ATUc était destinée à un groupe ou sous-groupe de patients. Elle était octroyée suite à la demande d'un laboratoire titulaire des droits d'exploitation du médicament concerné. En pratique, l'ATUc ne pouvait être accordée qu'après avoir fourni des données robustes démontrant l'efficacité et la sécurité des médicaments. Ces

critères devaient être fortement présumés. Le laboratoire devait également déposer une demande d'AMM en parallèle de sa demande d'ATUc ou devait s'engager à en déposer une dans un délai imparti. Ceci démontre que l'ATUc ne pouvait être octroyée qu'à un stade avancé du développement clinique.

Le but d'une ATUc était de permettre un accès plus rapide aux médicaments à un grand nombre de patients le temps que le dossier d'AMM soit consolidé puis évalué par l'ANSM ou l'EMA.

Contrairement à l'ATUn, une fois que l'ATUc était autorisée par l'ANSM, l'ensemble des patients répondant aux critères médicaux établis pour l'autorisation pouvaient en bénéficier, et ceci sans que l'Agence n'approuve au cas par cas l'usage du médicament sous ATUc pour chaque patient. Ces critères médicaux d'inclusion étaient inscrits dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT).

Au même titre que pour les ATUn, les patients devaient être informés par leur médecin du caractère exceptionnel de la mise à disposition du médicament et du fait qu'il n'y ait pas d'alternative thérapeutique. Ils devaient être avertis des modalités de surveillance et de signalement des effets indésirables et être alertés sur les bénéfices, risques et contraintes auxquels ils pourraient faire face. Enfin, il était important que les patients sachent que leurs données anonymisées étaient recueillies par le laboratoire et l'ANSM dans le respect du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

L'ATUc était octroyée par l'ANSM pour une durée d'un an et cette dernière pouvait être renouvelée.

b. Dossier de demande à l'ANSM

Le dossier était élaboré par le laboratoire à l'initiative de cette procédure. Il comprenait tout d'abord un formulaire de demande initiale comprenant notamment les motifs de la demande et l'engagement du titulaire à déposer une demande d'AMM le cas échéant (voir Annexe 2).

A ce formulaire s'ajoutaient des documents annexes à fournir :

- *« La copie de la demande d'AMM (si applicable) ;*
- *Le PUT ;*
- *Les projets de RCP, notice d'information des patients et étiquetage ;*
- *Des informations précises sur les recherches biomédicales en cours ou programmées dans la même pathologie ;*
- *La copie de la désignation orpheline du médicament (si applicable) ;*
- *La copie de tout avis scientifique émis sur le médicament (si applicable) ;*

- *Toute information concernant l'utilisation exceptionnelle du médicament à l'étranger ;*
- *La copie des AMM, RCP et Rapport Périodique Actualisé de Sécurité (PSUR) si le médicament est autorisé dans un autre pays ;*
- *Un dossier relatif au médicament contenant l'ensemble des données disponibles. »¹⁰*

c. Instruction du dossier de demande par l'ANSM

La demande était évaluée par l'ANSM au sein de la direction produit de la gamme thérapeutique indiquée, avec le support du référent ATU de l'Agence. Les différents corps de métiers évaluaient l'efficacité et la sécurité du médicament ainsi que la qualité pharmaceutique. Les projets de PUT, RCP, notice, étiquetage et les conditions de délivrance étaient également analysés par les évaluateurs.

A l'issue de cette instruction, l'ANSM pouvait délivrer un avis favorable ou défavorable. En pratique, elle attendait le plus souvent l'avis du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) accordant ou non l'AMM au médicament dans l'indication considérée.

L'accord d'une ATUc était rendu pour une indication précise et était accompagné du projet final du PUT, du RCP, de la notice et de l'étiquetage. La notification d'accord fixait également la périodicité du rapport périodique de synthèse. L'ANSM pouvait également nommer un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) pour organiser le suivi des effets indésirables liés au médicament dans le cadre de l'ATUc.

Une fois autorisée, les patients pouvaient bénéficier du traitement par le biais de leur médecin. Ce dernier devait remplir une fiche de demande d'accès au traitement et l'envoyer au laboratoire qui validait ou non la demande. La dispensation du traitement était faite par les PUI selon les règles décrites dans le PUT.

Les ATUc en cours, arrêtés ou ayant reçus un avis défavorable étaient consultables sur le site de l'ANSM.

d. Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT)

Les ATU étaient soumises à l'élaboration d'un PUT. La seule exception était accordée pour les ATU délivrées pour des médicaments ayant fait l'objet d'un arrêt de commercialisation et dont la demande d'ATU était sollicitée pour une indication différente de celle de l'autorisation ayant fait l'objet de l'arrêt de commercialisation¹⁴.

Le PUT était un protocole établi par le laboratoire exploitant en accord avec l'ANSM. Ce document avait plusieurs objectifs :

- contenir toutes les informations pertinentes sur l'utilisation du médicament et les modalités d'information du patient sur le médicament et le processus des ATU ;
- fixer les modalités de prescription, de délivrance et de surveillance du patient ;
- formaliser le rôle et les obligations de chacun des acteurs (patient, professionnels de santé, laboratoire et ANSM) ;
- fixer les modalités de suivi des patients ;
- formaliser le recueil des informations sur les caractéristiques des patients traités, l'utilisation en vie réelle du médicament, son efficacité et les effets indésirables résultant de l'utilisation¹⁷.

Le PUT permettait donc d'apporter toutes les informations nécessaires au bon usage du médicament à chaque acteur. Ce document pouvait être transmis sur demande aux professionnels de santé susceptibles de prescrire ou de dispenser le médicament, aux CRPV et aux centres antipoison. Il était également disponible sur le site de l'ANSM. Tout ceci contribuait à l'établissement d'un système de pharmacovigilance solide.

De plus, le suivi et la surveillance des patients permettaient de collecter les informations citées ci-dessus. En effet, ce sont les prescripteurs qui devaient les remonter au laboratoire exploitant pour analyse. Le laboratoire les synthétisait dans un rapport périodique de synthèse validé par l'ANSM. Ce rapport comprenait une synthèse de toutes les informations recueillies (conditions d'utilisation, efficacité, sécurité d'emploi) et une analyse du rapport entre les bénéfices et les risques du médicament¹⁸.

e. ATU d'extension d'indication

Historiquement, une ATU ne pouvait être accordée qu'à un médicament n'ayant pas d'AMM en France. Ainsi, seule la première indication en développement du médicament pouvait bénéficier d'une ATU.

Dès 2018, des discussions sont nées au sein du gouvernement autour de la possibilité d'élargir le système des ATU aux extensions d'indication. En effet, pour certains types de traitements comme les immunothérapies, le processus historique n'était plus suffisant. L'attente de l'approbation d'une extension d'indication pouvait entraîner une perte de chance pour les patients.

¹⁷ Article R5121-70 du CSP – Modifié par Décret n°2021-684 du 28 mai 2021 – art. 18

¹⁸ Article R5121-73-1 du CSP – Abrogé par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 – art. 1

Afin d'illustrer les limites du dispositif historique, prenons l'exemple de Keytruda®, médicament commercialisé par le laboratoire MSD, dont le principe actif est le pembrolizumab. Ce dernier est un anticorps monoclonal qui inhibe l'activité du récepteur PD-1 (programmed death-1). L'activité normale de ce récepteur engendre une activation diminuée des cellules T de l'immunité. Ainsi, en inhibant son activité, le pembrolizumab potentialise la réponse des cellules T de l'immunité, dont les cellules anti-tumorales¹⁹.

En 2014, le médicament Keytruda® a bénéficié d'une ATU de cohorte dans le « *traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique (stade IV) pour les patients présentant une mutation BRAFV600 et précédemment traités par un inhibiteur de BRAF ou en première ligne pour les patients ne présentant pas de mutation BRAFV600* »²⁰. Treize mois plus tard, en 2015, le médicament a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résecable ou métastatique).

Puis, en décembre 2016, le médicament a obtenu une extension d'indication dans le « *traitement du cancer du poumon non à petites cellules métastatique en monothérapie en cas de surexpression PD-L1 et de score TPS supérieur ou égal à 1 %* »²¹. Le temps d'obtenir son taux de remboursement et son prix, la spécialité n'a été disponible pour les patients qu'à partir du mois de décembre 2017, soit un peu plus d'un an après l'autorisation de l'extension d'indication.

Pour résumer et comme illustré sur la figure ci-dessous (Figure 4)²², grâce au système de l'ATU de cohorte les patients français ont pu bénéficier du traitement de leur mélanome par Keytruda® environ treize mois avant l'AMM. Cependant, pour son indication dans le cancer bronchique non à petites cellules, les patients n'ont pu y avoir accès que plus tardivement, soit plus d'un an après l'autorisation de l'extension d'indication.

¹⁹ RCP – Keytruda 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (consulté le 12/12/2020)
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210309150969/anx_150969_fr.pdf

²⁰ « Annexe Avis n° 2015.0075/SEM du 22 juillet 2015 – Identification des alternatives pour un médicament post-ATU, pré-inscription » - HAS (consulté le 12/12/2020)

²¹ « Avis favorable du CHMP pour l'AMM de sept nouveaux médicaments (décembre 2016) » - My Pharma editions – 02/01/2017 (consulté le 12/12/2020)
<https://www.mypharma-editions.com/avis-favorable-du-chmp-pour-lamm-de-sept-nouveaux-medicaments-decembre-2016>

²² « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce » - Sénat – 13/06/2018 (consulté le 13/03/2021)
<https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>

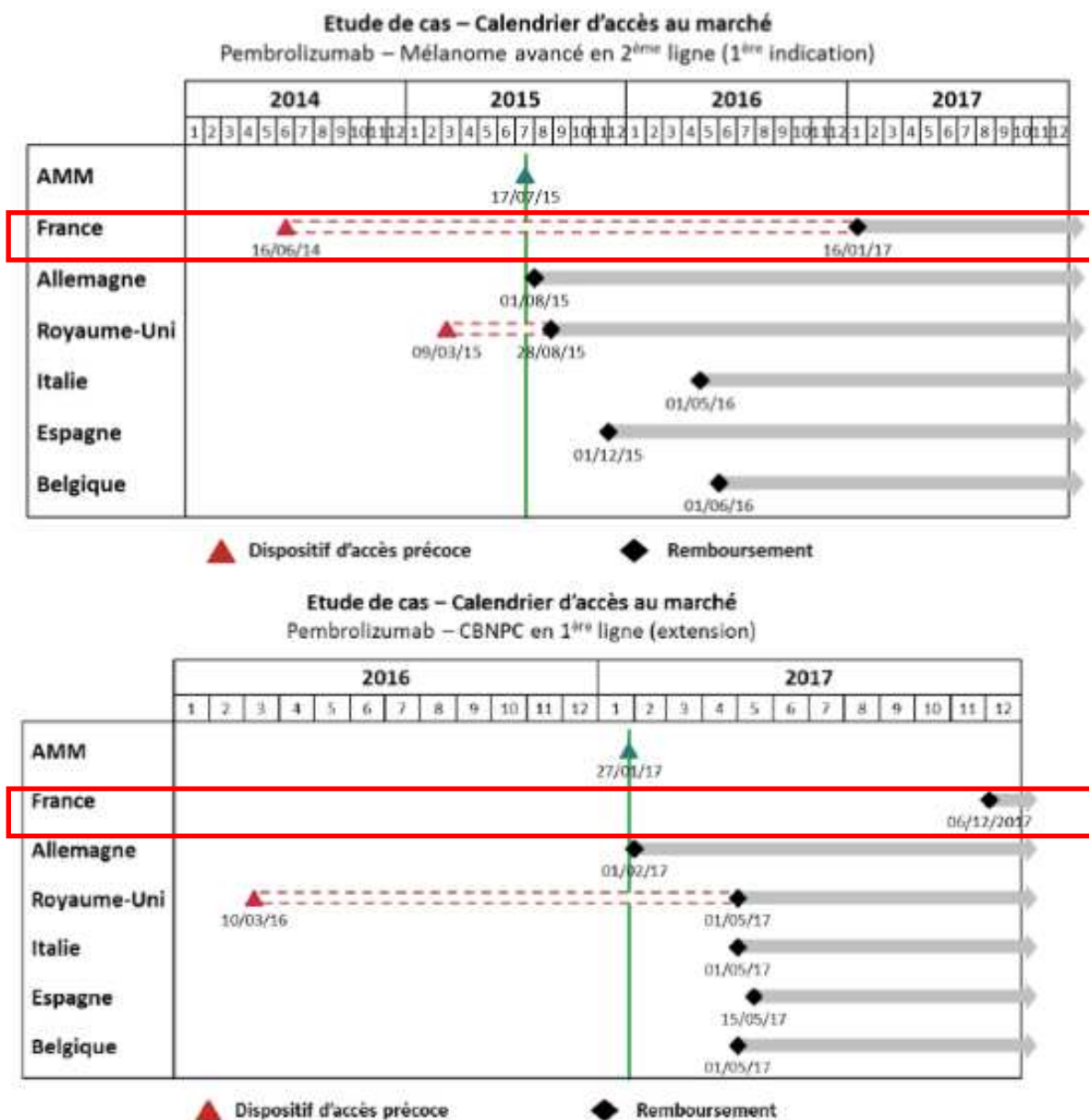


Figure 4 : Calendrier d'accès au marché de pembrolizumab dans sa première indication et son extension d'indication

Cet exemple illustre parfaitement le profond besoin d'ajouter la possibilité de prise en charge des extensions d'indication au dispositif des ATU afin que les patients puissent bénéficier de traitements plus rapidement. Ainsi, c'est dans ce contexte et devant ce besoin que l'article 65 de la PLFSS de 2019 prévoyait la possibilité d'accorder une ATU de cohorte dite d'extension à une spécialité ayant déjà une AMM dans une indication différente.

Cependant, les conditions suivantes devaient être respectées pour qu'un médicament puisse y prétendre :

- « 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'AMM a été déposée pour la spécialité ou l'entreprise s'engage à en déposer une dans un délai qui n'excède pas celui fixé par décret »²³

Après avoir balayé largement le système des ATU et les différents types existants, nous allons maintenant détailler le système de Recommandations Thérapeutiques d'Utilisation (RTU), qui permettait, lui aussi, en pratique, un accès précoce des médicaments en France, même si son objectif premier restait la maîtrise et la sécurisation de prescriptions hors AMM.

IV. Recommandations Thérapeutiques d'Utilisation (RTU)

Dans un premier temps, nous découvrirons l'origine du système de RTU ainsi que son principe (A). Puis, dans un second temps, nous analyserons ce processus en détaillant l'ensemble des étapes du signalement d'un usage non conforme à la mise en place effective (B). Ensuite, nous évoquerons le rôle des professionnels de santé (C). Enfin, nous verrons que le dispositif de RTU est en pratique un dispositif qui fonctionnait mal (D).

A. Historique et principe

Nous introduirons le système des RTU par son historique (a) et évoquerons son principe (b).

a. Historique

Les RTU sont nées de la « loi Bertrand » du 29 décembre 2011, faisant elle-même suite à « l'affaire Médiateur ». Pour mémoire, cette affaire concernait le médicament

²³ Article R.163-32-1 - CSP - modifié par Décret n°2020-1090 du 25 août 2020 - art. 1

Médiator® (benfluorex) commercialisé par les laboratoires Servier. Ce dernier a été interdit en France en 2009 car, indiqué pour les diabétiques et les personnes souffrant d'hypercholestérolémie, il a finalement été utilisé et prescrit en tant que coupe-faim pour aider à maigrir, soit en dehors des conditions de son AMM. Les conséquences de ce mésusage ont été dramatiques.

En 2011, Xavier Bertrand, ministre de la santé de l'époque, a souhaité créer une refonte du système de sécurité de la santé afin d'encadrer les prescriptions de spécialités dans des conditions non conformes à leur AMM (nous les appellerons dès maintenant les « prescriptions hors AMM »).

C'est donc autour de ce contexte que la notion de RTU s'est développée.

b. Principe

Les RTU avaient pour objectif de sécuriser les prescriptions hors AMM des professionnels de santé qui jugeaient nécessaire l'utilisation d'un médicament suite à l'examen de leur patient et pour lequel il n'existait pas de spécialité autorisée sur le marché avec le même principe actif, la même forme pharmaceutique et le même dosage dans l'indication souhaitée²⁴. Le rapport bénéfice / risque dans la situation visée devait être présumé favorable.

Ainsi, les professionnels de santé avaient la possibilité de prescrire une spécialité dans des conditions non conformes à son autorisation si l'indication considérée faisait l'objet d'une RTU ou s'il jugeait indispensable le recours à cette spécialité selon l'état clinique de son patient²⁵.

Les RTU n'étaient pas initiées par un laboratoire mais par l'ANSM. Cela signifie que l'ANSM imposait à un laboratoire la mise en place d'une RTU et ce dernier ne pouvait la refuser, même s'il était invité à formuler des observations et était sollicité pour la fourniture de données dans l'usage considéré et pour la discussion du protocole qui venait encadrer la RTU. Aussi, elles ne concernaient que les spécialités ayant déjà une AMM. Par défaut, toutes les spécialités ayant une AMM en France sont susceptibles de faire l'objet d'une RTU.

Ce dispositif était temporaire ; il était mis en place pendant 3 ans et pouvait être renouvelé. Il pouvait porter sur une spécialité ou plusieurs dans le cas d'un groupe générique.

²⁴ Article R. 5121-76-1 - CSP - modifié par Décret n°2014-1703 du 30 décembre 2014 - art. 1

²⁵ Article L. 5121-12-1 - CSP - modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 26

B. Signalement et décision

Tout commençait par un signalement externe ou interne d'un usage non conforme d'une spécialité à son AMM à l'ANSM. Diverses sources pouvaient être à l'origine de ce signal :

- le ministre chargé de la santé et de la sécurité sociale ;
- la HAS ;
- l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) ;
- l'Institut national du cancer (INCa) ;
- les centres de référence et les centres de compétence en charge des maladies rares ;
- les associations de patients agréées ;
- l'ANSM elle-même.

Dans un premier temps, l'ANSM étudiait la recevabilité du signal reçu. A ce titre, elle vérifiait qu'il s'agissait bien d'une spécialité disposant d'une AMM en France et qu'il n'existait pas d'autre spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une ATUc dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées.

Dans un second temps, l'ANSM commençait l'analyse du dossier. Pour l'aider à collecter des informations, elle demandait au laboratoire titulaire de l'AMM de la spécialité de lui fournir sous un délai de 3 mois toutes les données utiles dont il disposait sur la situation non conforme à l'AMM. Il devait également proposer un projet de protocole de suivi des patients²⁶. En parallèle, L'ANSM pouvait aussi solliciter d'autres instances pour avis.

A partir des données fournies par le laboratoire et autres, l'ANSM évaluait l'efficacité et la sécurité de la spécialité dans sa nouvelle indication. Si, à la suite de cette évaluation, le rapport bénéfice / risque était présumé favorable, alors l'ANSM prenait une décision positive de mise en place de la RTU. Elle envoyait d'abord un projet de décision accompagné d'un projet de protocole au laboratoire qui disposait d'un délai minimal d'un mois pour faire ses commentaires.

Après réception et analyse des commentaires du laboratoire, l'ANSM envoyait sa décision finale de RTU mentionnant notamment l'indication, la posologie, le mode

²⁶ Article R5121-76-4 - CSP - modifié par Décret n°2014-1703 du 30 décembre 2014 - art. 1

d'administration, les effets indésirables et les conditions de prescription de la spécialité. Aussi, elle y ajoutait la durée de validité et le protocole final de suivi des patients.

Il est important de noter que, à tout moment, l'ANSM pouvait modifier, suspendre ou retirer une RTU. A ce titre, l'ensemble des RTU en cours et arrêtées étaient disponibles sur le site de l'ANSM.

C. Mise en place effective

Même dans les hypothèses où le laboratoire avait pu éventuellement manifester des réserves voire son opposition à la mise en place d'une RTU, la RTU le cas échéant adoptée par l'ANSM faisait peser sur le laboratoire concerné des obligations. En effet, dans le cadre du protocole de suivi des patients, le laboratoire devait recueillir les données des patients en termes d'efficacité, effets indésirables et conditions réelles d'utilisation. Ce suivi permettait de garantir d'une part la sécurité des patients et d'autre part la surveillance du rapport bénéfice / risque²⁷.

De plus, dans le cadre de ce protocole de suivi des patients, les industriels étaient tenus de transmettre à l'ANSM des rapports périodiques de synthèse et un rapport final.

L'ensemble de ce suivi était assuré et financé par le laboratoire pharmaceutique titulaire de l'AMM de la spécialité concernée.

D. Rôle des professionnels de santé

Le prescripteur se devait d'informer son patient de la situation et de lui expliquer que l'utilisation de la spécialité dans l'indication considérée n'était pas conforme à son AMM. Aussi, il devait éclairer son patient sur les potentiels bénéfices du traitement mais aussi les risques et contraintes auxquels il pouvait faire face en bénéficiant de ce traitement. Le prescripteur motivait sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrivait la mention « Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation » sur l'ordonnance.

Aussi, le médecin était un vecteur clé d'informations car il était au contact direct de son patient. Il transmettait les dossiers de suivi de son patient à l'industriel concerné.

Si la RTU permettait ainsi de sécuriser l'utilisation des médicaments en France, elle n'en demeurait pas moins un système d'accès précoce des médicaments car la RTU

²⁷ Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) - Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM – ANSM – Octobre 2012 (consulté le 20/04/2021)

permettait de donner accès à un médicament de façon sécurisée alors que ce dernier n'était pas autorisé dans l'indication en question.

E. La RTU en pratique, un dispositif qui fonctionnait mal²²

Depuis la création du dispositif en 2011, seules 47 RTU ont été mises en place par l'ANSM, dont 10 ont été arrêtées. On note également que le nombre de patients inclus était faible. Ceci peut être expliqué en partie par le fait que les prescripteurs jugeaient la mise en place et le fonctionnement de ce dispositif « lourd et rigide ». Il n'existait aucune obligation pour les prescripteurs de se conformer à la RTU, ainsi, un certain nombre de patients ont pu être pris en charge dans un cadre « hors AMM » mais également hors RTU, ne bénéficiant alors pas du suivi qui y est associé.

La HAS estime ainsi que ce dispositif a été sous-exploité.

Cette première partie (**Partie A**) a ainsi permis d'exposer le contexte juridique et réglementaire du système de l'accès dérogatoire des médicaments en France avant la réforme de la LFSS 2021. Hormis l'ATU et la RTU, il existait d'autres moyens d'accéder précocement à un médicament sur le marché tel que la participation à un essai clinique et la prescription hors AMM. Nous ne détaillerons pas ces deux possibilités qui ne font pas l'objet de la réforme prévue par la LFSS 2021.

Au décours de la partie suivante (**Partie B**), nous allons étudier les aspects juridiques et réglementaires de l'accès précoce et compassionnel des médicaments en France, tels que redéfinis par la réforme de la LFSS 2021.

Partie B : Aspects juridiques et sanitaires de l'accès précoce et compassionnel des médicaments en France après la réforme de la LFSS 2021

Nous analyserons tout d'abord les objectifs de la réforme (**I**), puis détaillerons les nouveaux dispositifs mis en place, à savoir l'accès précoce et l'accès compassionnel (**II**).

I. Les objectifs de la réforme

La LFSS 2021 a opéré une réelle refonte du système de l'accès dérogatoire des médicaments en France. Nous allons nous intéresser aux principaux objectifs de cette réforme : la simplification des procédures (**A**), l'accélération des délais d'accès au traitement pour les patients (**B**) et l'approfondissement des connaissances scientifiques (**C**).

A. Simplifier les procédures

La simplification des procédures se manifeste par la diminution du nombre de dispositifs mis en place (**a**) et par la création d'une plateforme de dépôt unique et dématérialisée (**b**).

a. Diminution du nombre de dispositifs mis en place²⁸

En France, le processus des ATU était déployé depuis le début des années 1990. Il comptait parmi les plus anciens systèmes d'accès précoce mis en place en Europe. Au fil des années, ce processus s'est enrichi de nombreux dispositifs ayant participé à la complexification du système. Ces modifications ont été introduites par les LFSS successives pour combler certains manques. Ainsi, le processus dans sa globalité a perdu en lisibilité et potentiellement en attractivité.

En effet, à l'aube de la réforme, six dispositifs coexistaient, avec pour chacun ses spécificités et ses critères d'éligibilité :

- ATU nominative (ATUn) ;
- ATU de cohorte (ATUc) ;

²⁸ Fiche « Informations et procédures relatives à la réforme de l'accès précoce et compassionnel de certains médicaments » - Ministère des solidarités et de la santé – Juin 2021 (consulté le 12/08/2021)
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf

- Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) ;
- ATU de cohorte d'extension d'indication ;
- Post-ATU ;
- Accès direct au post-AMM.

Ainsi, l'article 78 de la LFSS 2021 vise une refonte de ce processus afin de garantir de la lisibilité pour les prescripteurs et de l'attractivité et de la prévisibilité pour les laboratoires pharmaceutiques porteurs de médicaments innovants. La réforme, applicable depuis le 1^{er} juillet 2021, réorganise les circuits d'accès dérogatoires en deux régimes d'autorisation, selon leur finalité (voir Figure 5)²⁹ :

- Accès précoce (AP) : il concerne les produits présumés innovants ayant vocation à être commercialisés dans l'indication concernée. Son but est d'autoriser et de prendre en charge les médicaments répondant à un besoin médical non couvert. Ce dispositif réunit les ex-ATUc, post-ATU, ATU de cohorte d'extension d'indication et accès direct au post AMM. Il est à l'initiative des laboratoires.
- Accès compassionnel (AC) : il concerne les produits n'ayant pas vocation à être commercialisés dans l'indication considérée. Son but est d'autoriser et d'encadrer la prescription et la prise de médicaments répondant de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert, le cas échéant différent de celui pour lequel ils sont déjà autorisés. Ce dispositif réunit les ex-RTU et ATUn. Il est à l'initiative de différents acteurs de santé et non des laboratoires.

²⁹ « Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle » – OMÉDIT Hauts de France – 15/07/2021 (consulté le 02/10/2021)
<https://omedit-hdf.arshdf.fr/prise-en-charge-des-produits-de-sante/autorisation-dacces-precoce-autorisation-dacces-compassionnel-et-cadre-de-prescription-compassionnelle/>

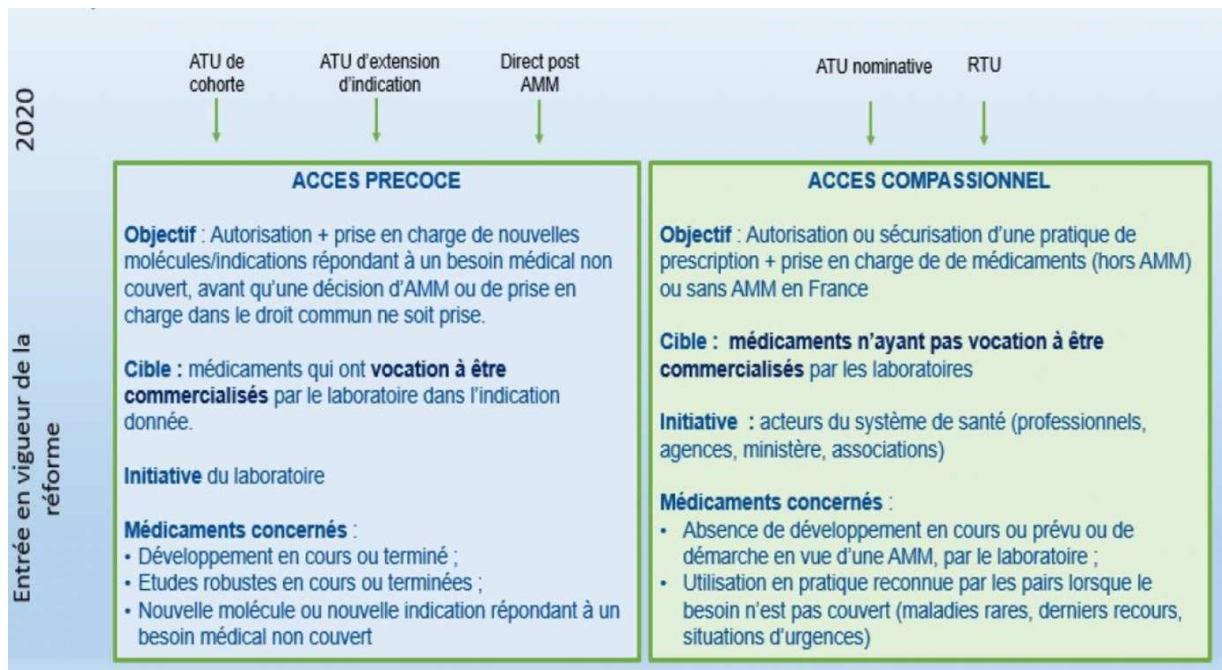


Figure 5 : Réforme de l'accès dérogatoire des médicaments en France : deux nouveaux dispositifs

Tout comme les précédents dispositifs, l'accès précoce et l'accès compassionnel n'ont pas vocation à remplacer les essais cliniques. Ils s'inscrivent en complémentarité de ceux-ci.

Ces deux cadres distincts permettent ainsi de simplifier et clarifier les procédures.

b. Une plateforme de dépôt unique et dématérialisée³⁰

Un second levier de simplification des procédures est la mise en place d'une plateforme unique et dématérialisée de dépôt nommée SESAME. Elle est disponible à l'adresse suivante : <https://sesame.has-sante.fr/>.

Cette plateforme permet aux industriels de déposer toutes leurs demandes d'accès précoce et notamment leurs demandes d'autorisation, de renouvellement d'autorisation et de retrait d'autorisation d'accès précoce (AAP). De plus, ils peuvent déposer *via* ce guichet de nouvelles données comme par exemple des résultats d'essais cliniques ou demander l'obtention d'une AMM pour un médicament bénéficiant d'une AAP le cas échéant. En outre, tous les échanges entre les industriels, les instances d'évaluation et le ministère de la santé et de la sécurité sociale se font désormais uniquement *via* ce guichet.

³⁰ Guide « Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. Soumission d'une demande en vue de l'octroi d'une autorisation, d'un renouvellement, d'une modification ou d'un retrait » - ANSM et HAS – 08/07/2021 (consulté le 12/08/2021)

Cette plateforme est également enrichie de documents types téléchargeables. Ceux-ci permettent d'aider et de guider les industriels pour leurs différentes soumissions. Il existe plusieurs documents types :

- Dossier type : applicable pour tous les types de demandes hormis la demande de retrait d'AAP ;
- Modèle de Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données (PUT-RD) ;
- Modèle de rapport de synthèse.

Enfin, les industriels peuvent soumettre sur ce guichet une demande de rendez-vous pré-dépôt avec les instances d'évaluation.

Ainsi, la plateforme permet de centraliser les informations, mais aussi d'uniformiser les dossiers et d'identifier les attentes des instances d'évaluation.

B. Accélérer les délais d'accès au traitement pour les patients

Un des objectifs principaux du dispositif des ATU était de permettre aux patients sans alternative thérapeutique de bénéficier précocement d'un traitement. Néanmoins, des leviers d'amélioration ont été identifiés, tant sur le plan sanitaire que sur le plan économique. En effet, sur le plan sanitaire, il s'agit de diminuer les délais d'évaluation d'une nouvelle demande.

La réforme de l'accès dérogatoire impose la fixation de délais réglementaires pour l'évaluation des demandes d'AAP. En effet, c'est une nouveauté car aucun délai réglementaire n'existait pour l'évaluation des demandes d'ATU. Le délai d'évaluation des ATUc n'a jamais été publié par l'ANSM, cependant le retour d'expérience des laboratoires évoque des délais moyens de quatre mois³¹.

De nouveaux délais sont imposés depuis l'application de la réforme. La recevabilité administrative d'une demande d'AAP pour un médicament avec ou sans AMM est fixée à maximum 10 jours. Une fois la demande considérée comme recevable, les instances d'évaluation auront jusqu'à trois mois pour évaluer la demande. L'évaluation peut être suspendue jusqu'à 45 jours maximum lorsqu'une demande d'envoi d'éléments complémentaires est faite au laboratoire concerné ou si le laboratoire dépose de

³¹ « Rapport d'information fait au nom 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 » - Sénat – Session ordinaire de 2017-2018 (consulté le 06/09/2021)
<http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf>

nouvelles données. De plus, ce délai peut être exceptionnellement prolongé d'un mois si de nombreuses demandes sont déposées³².

Ainsi, la réforme impose un nouveau cadre participant à la diminution des délais d'obtention d'une AAP. Ceci permet un accès plus rapide du traitement aux patients. En outre, ces délais imposés offrent une meilleure visibilité aux laboratoires pharmaceutiques.

C. Approfondir les connaissances scientifiques

Comme expliqué précédemment, les ATU étaient subordonnées à l'élaboration d'un PUT. Dans le nouveau régime, les laboratoires doivent établir et financer un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données (PUT-RD).

Son principe est calqué sur celui des PUT : ce document permet d'apporter toutes les informations nécessaires aux prescripteurs, dispensateurs et patients, d'organiser un suivi et une surveillance des patients et de recueillir des données de vie réelle. Par rapport au PUT historique, les données de vie réelle sont renforcées et un recueil des données de qualité de vie par les patients est mis en place. A noter que la collecte de données doit faire l'objet d'une déclaration de conformité au référentiel CNIL.

Ce PUT-RD est centré autour de variables d'intérêt documentant les caractéristiques des patients, les conditions d'utilisation, l'efficacité et la qualité de vie, et la tolérance. La difficulté pour le laboratoire résulte dans le choix de ces variables d'intérêt qui doivent être pertinentes, mais qui doivent également être réalisables dans la pratique courante. La HAS recommande de collecter au maximum trois variables.

La figure ci-dessous (Figure 6)³⁰ illustre quels types de données sont à collecter, par quel acteur et à quel moment. Cette collecte se matérialise par quatre fiches distinctes remplies à différents moments par différents acteurs : demande de traitement, premier suivi, suivi ultérieur, fin du suivi. Par exemple (voir Figure 6), les données de qualité de vie sont à remplir par le patient à la première administration le cas échéant, à chaque administration ou visite de suivi et à l'arrêt du traitement ou introduction d'une nouvelle ligne.

³² Guide « Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. Soumission d'une demande en vue de l'octroi d'une autorisation, d'un renouvellement, d'une modification ou d'un retrait. » ANSM / HAS – 02/09/2021 (consulté le 11/10/2021)

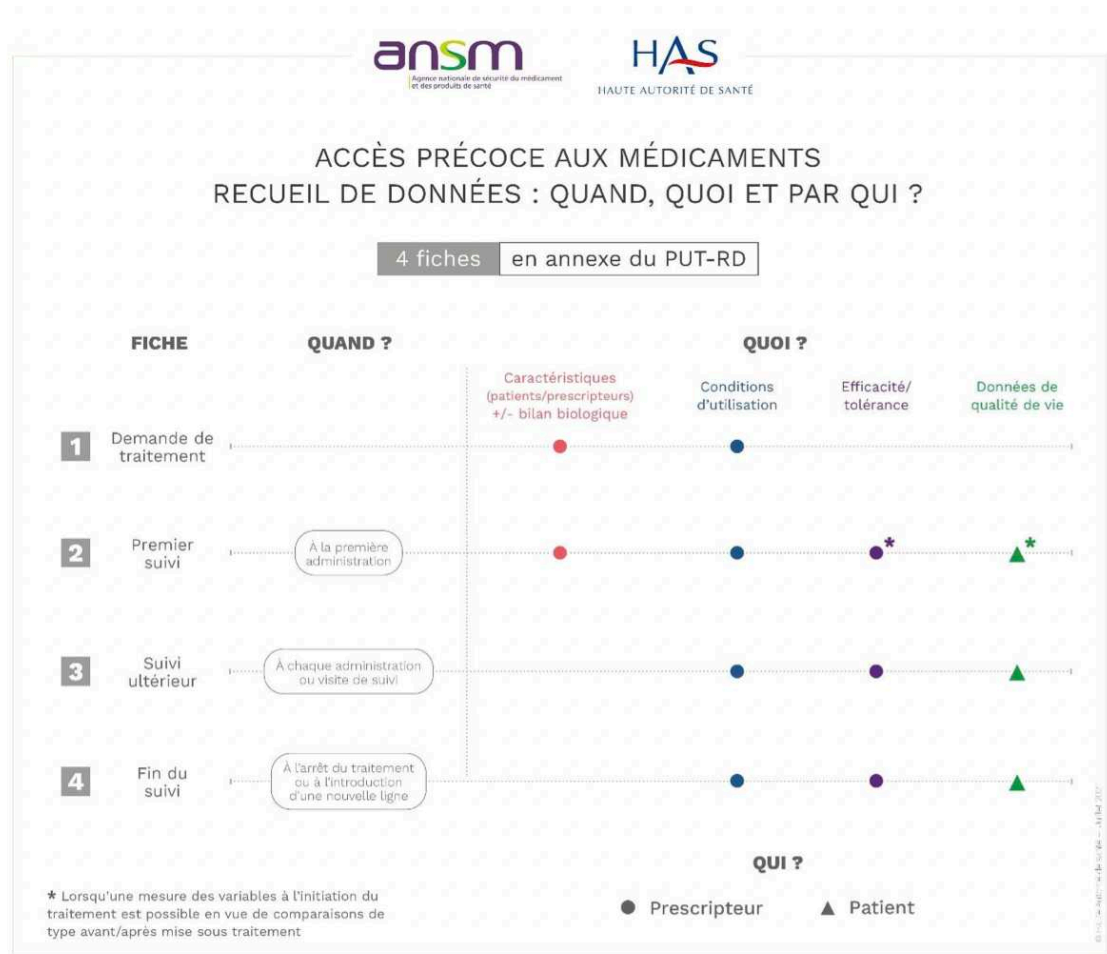


Figure 6 : Recueil de données ; quand, quoi et par qui ?

Le recueil des données de qualité de vie est matérialisé par le renseignement d'un questionnaire par les patients appelés les « PROMs » (Patients Reported Outcomes Measures). Il peut s'agir d'un auto-questionnaire spécifique de la maladie ou d'un questionnaire type de qualité de vie, qui peut être soumis à une association de patients pour avis lors de son élaboration.

Le laboratoire collecte et analyse les données. Il rédige des rapports de synthèses présentant les résultats du recueil de données et les soumet à la HAS et à l'ANSM selon une périodicité définie. Le monitoring doit être précisément réalisé ; en effet, la HAS souhaite que les données manquantes soient inférieures à 10% afin d'avoir des données les plus exploitables et exhaustives possibles. Pour le laboratoire, ce seuil est un réel handicap car il est responsable du suivi de la collecte de données qui sont renseignées par d'autres acteurs (prescripteurs et patients notamment). Le dépassement de ce seuil serait désavantageux pour le laboratoire dans le cadre des futures évaluations et décisions de la HAS.

De plus, la HAS recommande l'utilisation de plateformes numériques pour la saisie des données. Plus simples à utiliser dans le quotidien des professionnels de santé et des

patients, ces plateformes permettent une simplification de la collecte des informations et une meilleure traçabilité.

Ainsi, les objectifs de ce PUT-RD sont d'approfondir les connaissances scientifiques *via* le renforcement et la systématisation de la collecte de données cliniques et d'évaluer l'intérêt du médicament pour les patients. Les données collectées dans le cadre de l'AAP seront des données complémentaires utilisées par la HAS lors du renouvellement de l'AAP le cas échéant et lors de l'évaluation du taux de remboursement. Ce renforcement n'est pas à l'avantage du laboratoire car il est responsable de la collecte des données et de son financement.

II. Accès précoce et accès compassionnel

Afin de décrire le nouveau système d'accès dérogatoire des médicaments en France, nous commencerons par détailler l'accès précoce (A), puis nous nous intéresserons à l'accès compassionnel (B).

A. Accès précoce

De façon générale et très synthétique, l'accès précoce (AP) est réservé à des médicaments innovants. Dans un premier temps, nous étudierons le processus global des deux types d'AP existants (a). Puis, nous présenterons la liste des engagements que doit prendre le laboratoire en amont de l'autorisation (b). Puis, nous détaillerons les différents critères d'évaluation pris en compte par l'ANSM et la HAS (c). Ensuite, nous présenterons le niveau d'implication des associations d'usagers et de patients en amont et en aval de la décision d'AAP (d). Puis, nous identifierons les pièces constituant le dossier de demande d'AAP (e) et décrirons les modalités de renouvellement, modification, suspension et retrait d'une AAP (f). Enfin, nous illustrerons cette partie avec la présentation des décisions des premiers médicaments ayant fait l'objet d'une demande d'AAP (g).

a. Processus global des deux types d'accès précoce existants

L'accès précoce est divisé en deux branches distinctes :

- L'accès précoce des médicaments avant l'AMM appelé « AP pré-AMM » ou « AP1 » : le médicament n'a pas d'AMM dans l'indication considérée.
- L'accès précoce des médicaments après l'AMM appelé « AP post-AMM » ou « AP2 » : le médicament dispose d'une AMM dans l'indication considérée. L'AP2 peut être octroyée tant pour des indications ayant préalablement fait

l'objet d'une AP1 que pour des indications n'ayant jamais fait l'objet d'un accès précoce.

a.1. Processus de l'accès précoce à un médicament avant l'AMM (AP1)

La figure ci-dessous (Figure 7)³² illustre le processus d'évaluation d'une demande d'AP1. Ces demandes sont évaluées conjointement par l'ANSM et par la HAS.

Dans un premier temps, les laboratoires peuvent solliciter les deux instances évaluatrices pour un rendez-vous de pré-dépôt. Ce dernier n'est pas obligatoire mais il est vivement recommandé par l'ANSM et la HAS. Il a pour but d'échanger sur la recevabilité de la demande, le contenu du dossier à déposer, le calendrier de dépôt et le type de données à recueillir dans le cadre du PUT-RD. Idéalement, les rendez-vous doivent se tenir deux à trois mois avant la date de dépôt de demande d'AAP afin que les laboratoires disposent d'un maximum de données.

Les demandes de rendez-vous pré-dépôt se font directement sur la plateforme SESAME. Le laboratoire doit compléter un formulaire en ligne et renseigner :

- « *L'indication revendiquée,*
- *La date de demande d'AMM ou date de demande prévisionnelle,*
- *La date prévisionnelle de demande d'AP,*
- *Tout avis favorable dans l'indication concernée le cas échéant,*
- *Les essais cliniques autorisés en France,*
- *Un argumentaire synthétique sur chacun des critères d'éligibilité,*
- *Le nombre estimé de patients à traiter par an dans l'indication. »³²*

Ces rendez-vous ne constituent en aucun cas une évaluation.

Dans un second temps, le laboratoire dépose sa demande d'AAP sur la plateforme SESAME. Les dix premiers jours sont consacrés à la recevabilité administrative. Une fois le dossier recevable, c'est-à-dire une fois le dossier complet, l'évaluation commence. Elle durera en totalité 3 mois. Une suspension de 45 jours maximum sera réalisée si l'ANSM et/ou la HAS demande(nt) des informations complémentaires ou si le laboratoire dépose de nouvelles données.

L'ANSM débute l'évaluation en analysant le bénéfice/risque du produit dans l'indication considérée. Son avis conditionne la suite de l'évaluation par la HAS :

- Si l'instance ne rend pas d'avis au bout de 3 mois, son silence vaut refus.
- Si l'instance rend un avis défavorable, la HAS n'évaluera pas le dossier et la demande d'AAP est refusée.

- Si l'instance rend un avis favorable, elle transmet le dossier à la HAS pour une évaluation fondée sur 4 critères distincts que nous détaillerons par la suite. Elle pourra ainsi décider de l'issue du dossier : autorisation sur avis conforme de l'ANSM ou refus d'autorisation de l'AAP. Le cas échéant, le silence de la HAS à l'issue des 3 mois d'évaluation vaudra accord. En cas d'accord, l'AAP sera valable pour un an.

a.2. Processus de l'accès précoce à un médicament après l'AMM (AP2)

La figure ci-dessous (Figure 8)³² illustre le processus d'évaluation d'une demande d'AP2.

Contrairement aux demandes d'accès précoce pré-AMM, la HAS est la seule instance évaluatrice de ce type de demande, y compris lorsque cette demande fait suite à un accès précoce pré-AMM. En effet, le médicament ayant déjà obtenu l'AMM dans l'indication d'intérêt, l'évaluation de la balance bénéfique/risque a été réalisée par l'ANSM lors de l'évaluation de la demande d'AMM. Ainsi, si le médicament a l'AMM dans l'indication considérée, c'est que l'ANSM a jugé que la balance était favorable.

Une seconde différence avec le processus d'AP1 résulte dans le fait que les rendez-vous de pré-dépôt ne sont pas possibles pour une demande d'AP2.

Outre ces deux différences notables, le processus reste globalement le même. En effet, l'industriel doit déposer son dossier de demande sur la plateforme SESAME. Il s'ensuit une période de recevabilité de 10 jours puis une évaluation de 3 mois maximum. La HAS se prononce sur 4 critères distincts et cumulatifs avant de rendre sa décision : autorisation ou refus d'autorisation de la HAS. De la même façon que pour les demandes d'AP1, le cas échéant, le silence de la HAS à l'issue des 3 mois d'évaluation vaudra accord. En cas d'accord, l'AAP sera valable pour une durée d'un an.

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT AVANT AMM

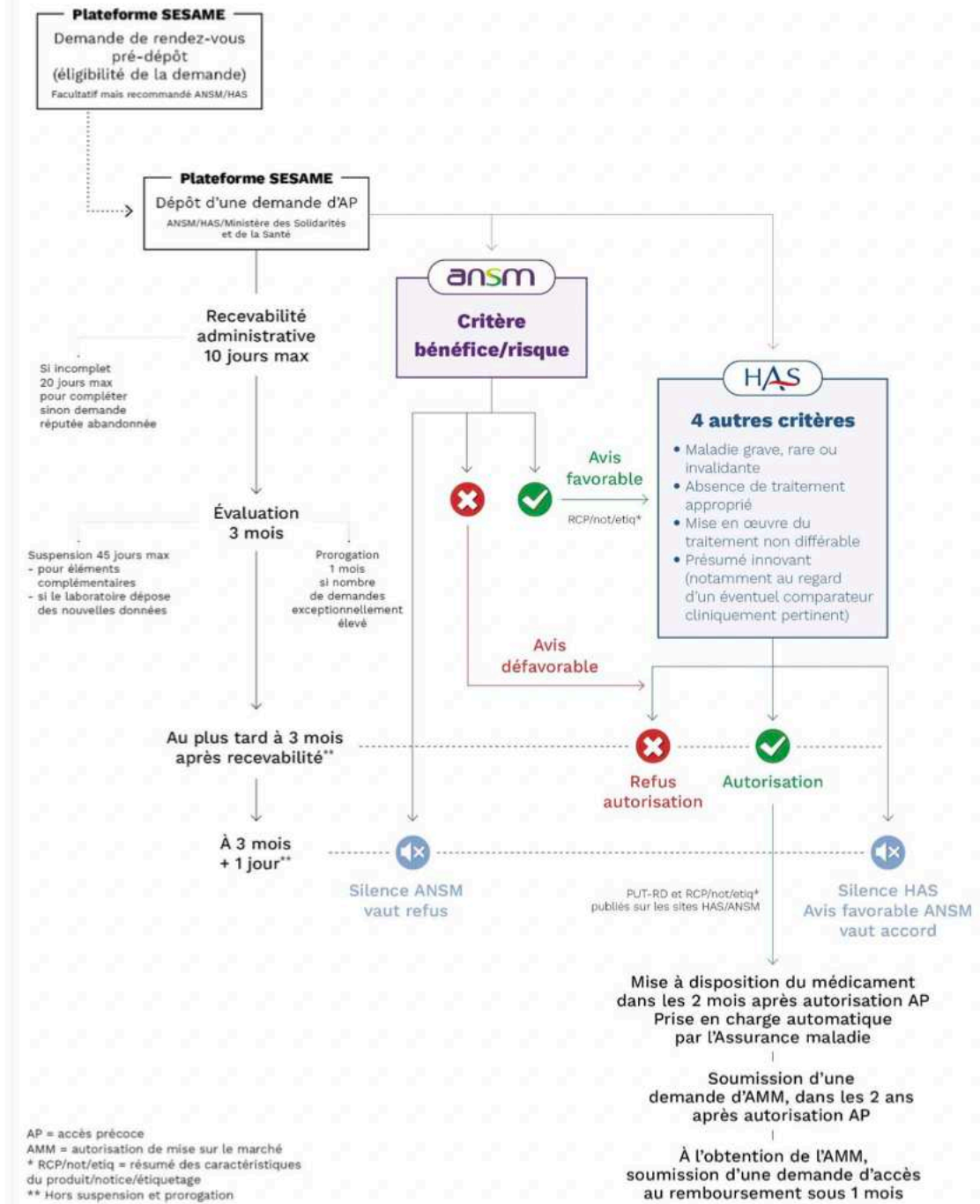


Figure 7 : Processus d'accès précoce à un médicament avant l'AMM

ACCÈS PRÉCOCE À UN MÉDICAMENT APRÈS AMM

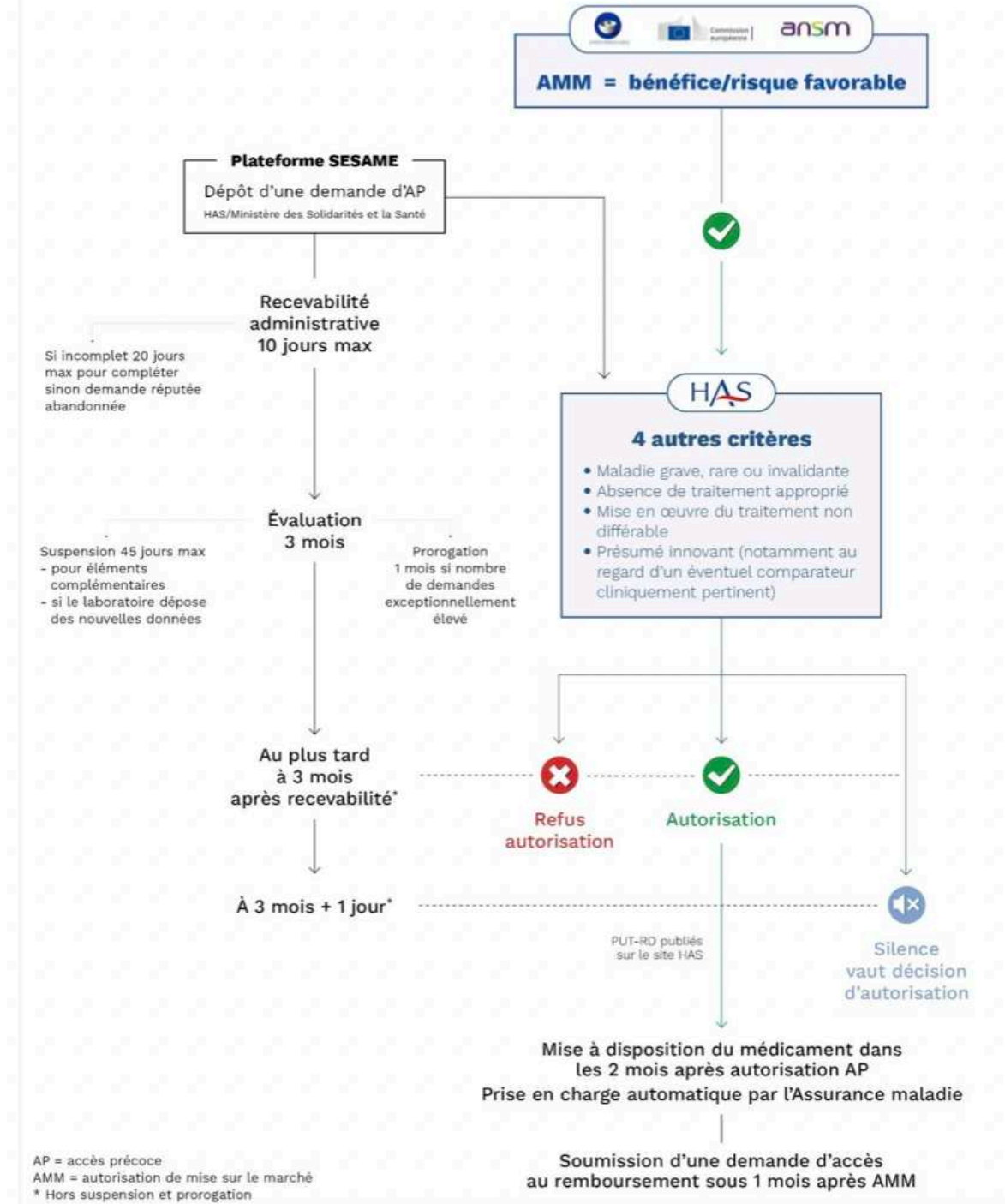


Figure 8 : Processus d'accès précoce à un médicament après l'AMM

b. Engagements des laboratoires

L'octroi d'une autorisation d'AAP (AP1 ou AP2) est subordonnée à plusieurs engagements de la part des laboratoires.

En effet, les laboratoires doivent s'engager à :

- Mettre à disposition le traitement pour les patients dans les deux mois suivant l'AAP³³.
- Déposer une demande d'AMM dans les deux ans suivant l'AAP (ne concerne que les AP1)³⁴.
- Déposer une demande de prise en charge par la solidarité nationale dans le mois suivant l'octroi de l'AMM (ne concerne que les AP2). Cette exigence impose une très bonne coordination au sein du laboratoire, et notamment entre la maison mère et la filiale le cas échéant³⁵.
- Transmettre toutes nouvelles données aux instances évaluatrices *via* la plateforme SESAME.
- Dans le cas d'un arrêt prématuré de l'AP, assurer la continuité de traitement des patients initiés pendant la durée de l'autorisation, et ceci pendant au minimum un an. Le traitement sera à la charge financière du laboratoire (hormis durant les trois premiers mois).
- Recueillir les données des patients dans le cadre du PUT-RD et en assurer le financement³⁵.

Ces nombreux engagements visent à cadrer le système de l'AP. En effet, avec l'ancien système, les ATU et post-ATU avaient peine à se clôturer, et cela a lourdement impacté la soutenabilité financière du processus. Par le biais de ces engagements, les renouvellements d'AAP vont logiquement diminuer car les dépôts de demande d'AMM et de remboursement seront plus encadrés. Néanmoins, ce nouveau système demandera aux laboratoires de la coordination, de la prévisibilité et du financement.

c. Critères d'évaluation d'une demande d'AAP

Les instances d'évaluation (ANSM et HAS) se basent sur 5 critères cumulatifs pour autoriser ou refuser une demande d'accès précoce. Ces 5 critères sont illustrés sur la figure ci-dessous (Figure 9)²⁹.

³³ Article R5121-68 – CSP - Modifié par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 – art. 1

³⁴ Article D5121-69-3 – CSP - Version en vigueur depuis le 02 juillet 2021

³⁵ Article L5121-12 – CSP - Modifié par Loi n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V)



Figure 9 : Critères évalués par l'ANSM et la HAS pour l'octroi d'une AAP

c.1 Critère évalué par l'ANSM

Pour rappel, l'ANSM intervient uniquement dans le processus d'évaluation des demandes d'AP1. Elle a pour rôle d'évaluer la balance bénéfique/risque et ainsi déterminer si l'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées ou non dans l'indication considérée.

Pour son évaluation, l'ANSM doit disposer des données cliniques et toxicologiques pour évaluer les risques potentiels, le profil de tolérance et les bénéfices attendus. L'ANSM doit pouvoir juger de la pertinence des conditions d'utilisation, des mesures de précaution et vérifier que l'utilisation du médicament est sécurisée et que les informations nécessaires à l'utilisation du produit sont accessibles et compréhensibles par le prescripteur et par le patient.

La décision de l'ANSM prend également en compte le caractère urgent de mise à disposition du traitement. Toutefois, quelle que soit la décision de l'ANSM, une incertitude liée au stade intermédiaire du développement du produit existe. Ainsi, l'instance doit estimer l'intérêt potentiel pour le patient en dépit du caractère provisoire de l'évaluation.

c.2 Critères évalués par la HAS³⁶

La doctrine d'évaluation de la HAS concernant l'autorisation d'accès précoce aux médicaments datée de juin 2021 est un outil de travail permettant aux industriels de cibler les attentes de la HAS et ainsi donner des clés pour répondre aux mieux aux 4 critères évalués par la CT. En effet, la CT évalue les dossiers et se prononce sur chacun des critères. S'ensuit alors une décision prise par la présidente du collège ou par le

³⁶ Guide « Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS » - HAS – Juin 2021 (consulté le 17/10/2021)

collège dans sa totalité sur avis de la CT. L'évaluation est désormais plus lisible et les avis rendus par la CT sont publiés sur leur site internet.

- En premier critère, un médicament peut bénéficier de l'accès précoce s'il est indiqué dans le traitement d'une **maladie grave, rare ou invalidante**. Selon la doctrine, ce critère se justifie par les effets de la maladie (« *atteintes des organes, description des symptômes, taux de mortalité, impact sur la qualité de vie* »), sa prévalence et son incidence.
- Le second critère d'éligibilité résulte dans le fait que **la mise en œuvre du traitement ne peut être différée**. Celui-ci fait écho à l'essence même de l'accès dérogatoire des médicaments pour lequel un besoin médical important persiste.
- Le troisième critère d'éligibilité consiste en **l'absence de traitement approprié (TA)**. Le TA est défini par la doctrine de la HAS comme une « *alternative thérapeutique médicamenteuse ou non médicamenteuse recommandée au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation, accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation, prise en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation et disposant de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce.*³⁵ » Ainsi, s'il existe un TA, cela signifie qu'une option thérapeutique est disponible pour les patients et est considérée comme satisfaisante par rapport au médicament évalué dans le cadre de l'AP.



Figure 10 : Caractéristiques d'un traitement approprié

La figure ci-dessus (Figure 10)²⁹ illustre trois des quatre caractéristiques de la définition d'un TA. Par « recommandé » peuvent être considérées des médicaments avec AMM, des médicaments faisant l'objet d'une AAP ainsi que des médicaments utilisés en hors AMM en application de recommandations de

sociétés savantes ou d'institutions publiques. Par « accessible », on entend que le TA ne doit pas faire l'objet de rupture de stock ou tension d'approvisionnement.

Un médicament ayant une efficacité équivalente au médicament candidat pour l'AP ne pourra pas être considéré comme un TA si le médicament évalué simplifie ou impacte positivement le parcours de soins, améliore la qualité de vie des patients ou améliore la visée du traitement.

Également, un médicament faisant l'objet d'une AAP peut être considéré comme un TA s'il y a plus de deux mois entre la décision positive d'AP et le dépôt de demande d'AP du second médicament. Cela concerne notamment des cas de développements concomitants de médicaments dans un indication similaire.

- Le quatrième et dernier critère concerne le **caractère présumé innovant** du produit, **notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent** (CCP). Ce critère est une des principales nouveautés de la réforme car il n'existait pas de notion de présomption d'innovation dans le précédent système des ATU, hormis pour l'accès direct en post-ATU. La HAS considérait les ATU comme « pas assez innovantes ». En effet, si l'on observe l'ensemble des ATUc octroyées entre 2013 et 2017, seules 23% des indications des ATUc ont obtenues *in fine* une ASMR entre I et III.

L'évaluation de cette présomption d'innovation se fait au regard d'un CCP, s'il existe. La HAS décrit dans sa doctrine les trois critères constituant la définition d'un médicament présumé innovant. Ces critères sont illustrés sur la figure ci-dessous (Figure 11)²⁹.

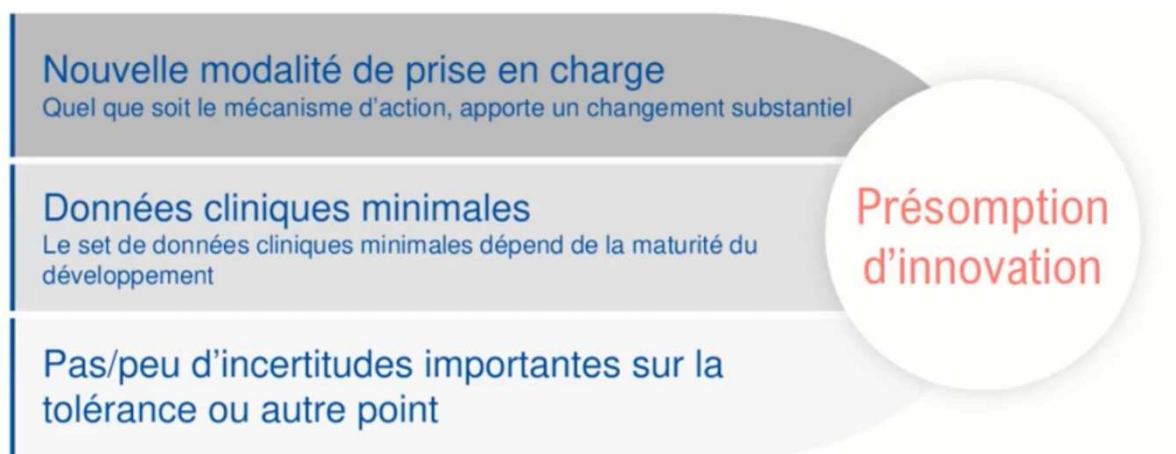


Figure 11 : Définition d'un médicament présumé innovant

En premier lieu, le médicament doit constituer une nouvelle modalité de prise en charge apportant une évolution majeure et significative en termes d'efficacité, de tolérance, de praticité ou organisationnel. Un ou plusieurs de ces effets doivent être démontrés.

En second lieu, le médicament doit présenter des données cliniques minimales documentant une présomption d'innovation et de bénéfice pour les patients. Le niveau d'exigence des données cliniques à fournir est adapté au stade de développement du produit concerné. De plus, le plan de développement du médicament sera évalué par la HAS. Celui-ci devra être jugé adapté ; les éléments méthodologiques attendus par la HAS sont décrits dans sa doctrine. Il est à noter que la HAS a des exigences importantes sur la construction des études cliniques. En effet, elle attend que des études de supériorité, randomisées, contrôlées et *versus* un CCP soient réalisées ou prévues le cas échéant.

En troisième lieu, il ne doit pas y avoir d'importante incertitude relative à la tolérance du médicament ou tout autre point majeur.

Ainsi, la HAS jugera de la présomption d'innovation du médicament, mais ceci ne présage pas des conclusions ultérieures de la CT lors d'une demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables.

d. Implications des associations d'usagers et de patients

Un des principaux objectifs de cette réforme est d'impliquer les associations d'usagers et de patients de façon plus active dans l'évaluation des demandes d'AAP. Ils sont intégrés tant en amont qu'en aval de la décision.

En effet, les associations de patients sont impliquées en amont de la décision d'AAP. Elles sont informées d'une nouvelle demande d'AAP sur le site internet de la HAS. A partir de la date du dépôt, les patients auront quelques semaines pour transmettre leur avis sur le traitement évalué directement à la HAS et l'ANSM *via* un formulaire. Ceci permet notamment de déterminer le niveau d'attentes des patients vis-à-vis du nouveau traitement. Également, l'ANSM et la HAS se réservent le droit d'inviter toute association d'usagers ou autre partie prenante à être entendue au cours de l'instruction du dossier ou à adresser des contributions écrites.

De plus, les patients sont impliqués en aval de la décision d'AAP en participant de façon active à la collecte des données dans le cadre du PUT-RD. Ceux-ci sont essentiellement concernés par l'analyse de la qualité de vie.

e. Dossier de demande d'AAP

Un dossier de demande d'AAP type est disponible sur le site de la HAS à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1500918/fr/acces-precoce-a-un-medicament
De nombreuses informations sont demandées aux industriels dont notamment :

- La description détaillée des revendications pour chaque critère d'éligibilité. Si plusieurs indications font l'objet de la demande d'AAP, chacun des critères doivent être justifiés et argumentés pour chacune des indications de façon distincte.
- Les projets de RCP, notice et étiquetage.
- Le projet de PUT-RD selon le modèle disponible sur le site de la HAS. Le choix des variables à collecter, leur durée et fréquence de recueil et d'évaluation doivent être justifiés.
- D'autres informations telles que le contexte réglementaire, les caractéristiques du médicament, la ou les indication(s) concernée(s) et non concernée(s) par la demande, les autres études en cours dans d'autres indications, les informations sur le médicament à l'international, l'estimation de la population cible, la liste des experts français ayant travaillé pour le compte du laboratoire, la liste des associations de patients concernées par la pathologie visée, l'existence de centre de référence de la maladie et de registre, le rappel des précédentes évaluations de la HAS, la CT et l'ANSM le cas échéant.
- Des données économiques détaillant :
 - *« Les prix appliqués et les volumes de vente constatés et prévisionnels dans les états membres de l'Espace Économique Européen (EEE) et aux États-Unis, si applicable.*
 - *Le statut au regard du remboursement dans chacun des pays.*
 - *Les prix appliqués et volumes de ventes constatés en France si la spécialité fait l'objet d'une prise en charge par la solidarité nationale dans d'autres indications.*
 - *Les prévisions de ventes sur trois ans pour l'indication d'intérêt et les autres indications faisant l'objet d'une prise en charge le cas échéant.*
 - *L'indemnité réclamée par le titulaire au titre d'une AAP si le médicament n'est pas commercialisé en France.*
 - *Les prix de vente du médicament aux établissements de santé dans les autres indications. »³⁷*

Cette trame de dossier type est également utilisée pour les demandes de renouvellement d'AAP.

³⁷ « Matrice de dossier type accès précoce » - HAS (consulté le 23/01/2022)

Aussi, le dossier de demande d'AAP est identique pour une demande d'AP1 et d'AP2. La seule différence résulte dans le niveau d'exigences attendues concernant la collecte des données dans le cadre du PUT-RD, plus souple pour une demande d'AP2.

Ainsi, on constate que le dossier à fournir par l'industriel doit être enrichi de nombreuses informations. Il est probable que cela freine voire décourage certains laboratoires à s'engager dans une demande d'AAP par manque d'informations. La HAS précise toutefois que le niveau d'exigences est adapté au stade de développement du médicament. Cependant, si cela n'empêche pas les laboratoires de déposer une demande, le temps de préparation du dossier peut être allongé, et la mise à disposition du médicament pour les patients repoussée.

f. Renouvellement, modification, suspension et retrait d'une AAP

f.1 Renouvellement d'une AAP³²

Une AAP est délivrée pour un an renouvelable. Le dossier de renouvellement doit faire l'objet d'un dépôt sur SESAME au moins 3 mois avant la fin prévue de l'AAP. Les critères d'octroi sont réévalués au regard des nouvelles données obtenues pendant l'AP.

f.2 Modification d'une AAP³²

Toute nouvelle donnée pouvant avoir un impact sur l'AAP doit être transmise sans délai aux instances évaluatrices. Pour chaque nouvelle donnée, le laboratoire doit justifier s'il y a nécessité de modifier l'AAP ou non. Ainsi, s'il estime qu'une modification est requise, il peut solliciter une modification de l'AAP, du PUT-RD, du RCP, de la notice et/ou de l'étiquetage. Ces demandes sont évaluées par la HAS et l'ANSM.

De plus, les instances d'évaluation peuvent être à l'initiative d'une modification de l'AAP lorsque les critères d'éligibilité ne sont plus remplis. Dans ce cas, le laboratoire a l'occasion de transmettre ses observations.

f.3 Suspension et retrait d'une AAP³²

La demande de suspension ou retrait peut venir de différents acteurs : le laboratoire lui-même, l'ANSM ou la HAS.

Dans le cas du laboratoire, il soumet sa demande de retrait d'AAP via SESAME. Sa demande sera évaluée par la HAS.

Dans le cas de la HAS, elle peut suspendre ou retirer l'AAP sous les conditions suivantes :

- Les critères d'octroi ne sont plus remplis.

- Le laboratoire ne respecte pas ses engagements relatifs à une demande d'AMM ou demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables.
- Sur demande de l'ANSM pour des motifs de santé publique, un avis défavorable pour l'octroi d'une AMM, la détérioration de la balance B/R ou la méconnaissance des règles d'utilisation thérapeutique.

Le laboratoire est informé préalablement du retrait ou de la suspension de l'AAP afin de lui laisser un délai de réponse. Une suspension ne peut excéder 3 mois.

Dans le cas de l'ANSM, elle n'a pas le pouvoir de retirer une AAP. Elle peut seulement suspendre une AAP en cas d'urgence, sans consultation de la HAS ni du laboratoire.

g. Exemples de médicaments ayant fait l'objet d'une demande d'AAP

Des modalités de transitions pour les ATU en vigueur au 1^{er} juillet 2021 ont été mises en place mais ne seront pas détaillées dans le cadre de cette thèse.

Dans cette partie, nous nous pencherons sur les premiers médicaments ayant fait l'objet d'une demande d'AAP depuis l'entrée en vigueur de la réforme.

A la date du 23 janvier 2022, 19 avis HAS ont été rendus sur des demandes d'AAP concernant 17 différents médicaments. 7 de ces demandes étaient des demandes pré-AMM et 12 des demandes post-AMM. Au total, 15 AAP (79%) ont été octroyées et 4 refusées (21%).

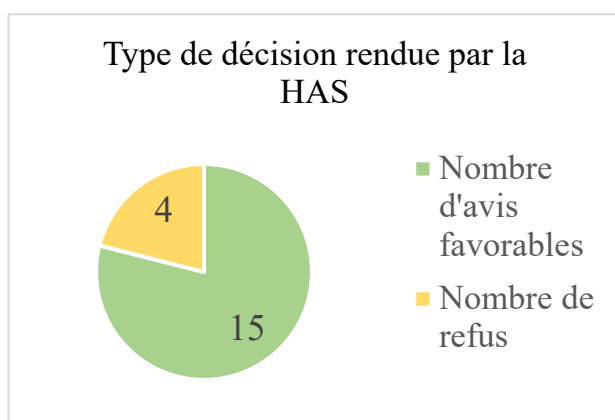


Figure 12 : Type de décision rendue par la HAS

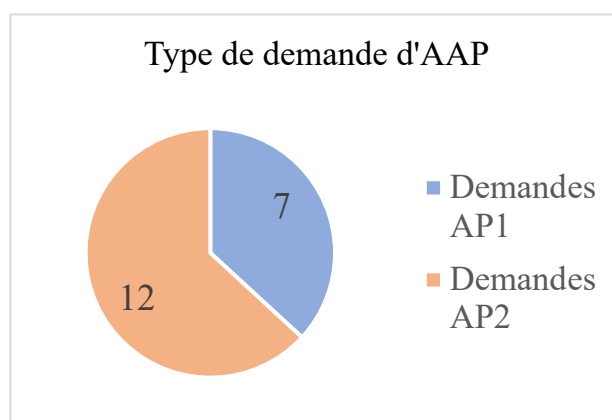


Figure 13 : Type de demande d'AAP

Dans le contexte actuel de la pandémie mondiale de COVID-19, des médicaments ont fait l'objet de demande d'AAP dans une indication liée à cette maladie. En effet cette dernière est considérée par la HAS comme une maladie non rare, pouvant être grave et invalidante. A la date du 23 janvier 2022, 6 des 19 demandes d'AAP concernent le COVID-19. A titre d'exemples, on peut citer l'octroi de l'AP1 pour le médicament

RONAPREVE (Casirivimab/imdevimab) en août 2021 et le refus de l'AP1 pour le médicament LAGEVRIO 200 mg (molnupiravir) en décembre 2021.

Nous allons maintenant décrire un exemple de refus d'accès précoce (g.1) et un exemple d'octroi d'accès précoce (g.2) dans d'autres indications.

g.1 OPDIVO (nivolumab) 10 mg/ml & YERVOY (ipilimumab) 5 mg/ml : avis défavorable de la demande d'AAP2³⁸

L'association des médicaments OPDIVO 10 mg/ml et YERVOY 5 mg/ml (ci-après « OPDIVO & YERVOY ») a fait l'objet d'une demande d'AAP post-AMM dans les indications suivantes :

« OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

YERVOY est indiqué en association au nivolumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR) ou une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H), après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, n'ayant pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1. »³⁸.

Le score ECOG est une échelle subdivisée en 5 grades permettant de caractériser l'état de santé général d'un patient. Le score 0 étant le score le plus favorable (patient actif, sans restriction) et le score 5 étant le plus dégradé (patient entièrement handicapé par sa maladie et nécessitant une assistance au quotidien).

L'avis rendu par la HAS en septembre 2021 est défavorable à cette demande d'AAP, alors que l'association faisait précédemment l'objet d'une ATUc depuis le 21 mai 2021. Nous allons étudier en détails pourquoi une telle décision.

Pour le contexte, les deux médicaments disposent actuellement d'une AMM et sont indiqués dans plusieurs indications. L'indication concernée par l'AAP est toutefois plus restreinte que l'indication validée par l'AMM de chaque médicament. En effet, les indications de l'AMM de OPDIVO et YERVOY ne se limitent pas aux patients n'ayant

³⁸ « OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml, Solution à diluer pour perfusion » avis HAS - Septembre 2021 (consulté le 13/12/2021)

pas reçu un traitement antérieur par immunothérapie et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

La CT détaille dans son avis chacun des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du CSP :

- **Maladie grave, rare ou invalidante** : le cancer colorectal est le troisième plus représenté en France. Les taux de survie à cinq ans des patients atteints de cancer colorectal métastatique sont de moins de 10%. De plus, 5% de ces cancers métastatiques présentent des dMMR ou une MSI-H. La qualité de vie de ces patients est altérée et leur pronostic vital est engagé. La Commission considère donc que l'association OPDIVO & YERVOY remplit ce premier critère.
- **La mise en œuvre du traitement ne peut être différée** : les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique au stade avancé ont environ 30 mois de durée médiane de survie. La Commission valide ainsi ce deuxième critère.
- **L'absence de traitement approprié** : selon les recommandations de la HAS, le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique avec dMMR ou MSI-H est le KEYTRUDA (pembrolizumab) qui a obtenu son AMM en janvier 2021 dans cette indication. Les secondes lignes de traitement sont des thérapies ciblées du type bévacizumab, panitumumab ou cetuximab associées à la chimiothérapie.

L'association OPDIVO & YERVOY se positionne en seconde intention, tout comme les protocoles de chimiothérapies qui sont actuellement accessibles et pris en charge par la solidarité nationale dans cette indication. Ainsi, et en l'absence de données comparatives entre l'association OPDIVO & YERVOY et les protocoles existants de chimiothérapie, la Commission conclue en l'existence de traitement approprié dans l'indication d'intérêt.

- **Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel CCP** : les CCP de l'association OPDIVO & YERVOY sont tous les médicaments ou autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans l'indication revendiquée faisant l'objet de cette demande d'AAP. 11 princeps et leurs génériques ont été identifiés comme des CCP.

En termes de plan de développement, les données reposent sur les résultats d'une étude nommée CheckMate 142. Il s'agit d'une étude de phase II non comparative dont le critère de jugement principal, étudié en ouvert, est le taux de réponse objective (complète ou partielle). La Commission considère qu'une étude comparative versus un ou plusieurs CCP aurait été plus adapté.

De plus, une étude de comparaison indirecte a également été menée en utilisant les données de l'étude CheckMate 142 et celles d'une cohorte observationnelle.

Cependant, les résultats sont considérés ininterprétables par la Commission du fait du déséquilibre entre les populations comparées.

Aussi, une étude de phase 3b est en cours, mais la Commission considère que les résultats ne permettront pas de quantifier l'efficacité et la tolérance de l'association OPDIVO & YERVOY par rapport à la chimiothérapie.

Enfin, aucune étude de supériorité n'a été menée, ce qui ne démontre pas de la présomption d'innovation de l'association. En effet, si la supériorité de l'association OPDIVO & YERVOY versus ses CCP n'est pas démontrée, ces derniers deviennent des traitements appropriés.

Concernant les modalités de prise en charge, l'association OPDIVO & YERVOY n'apporte pas d'évolution majeure dans la prise en charge (efficacité, tolérance, praticité, impact organisationnel).

La Commission ne valide donc pas ce dernier critère.

Ainsi, et au regard des deux critères non remplis, la Commission délivre un avis défavorable à l'association OPDIVO 10 mg/ml et YERVOY 5 mg/ml dans l'indication d'intérêt décrite ci-dessus, malgré l'ATUc dont ils faisaient l'objet sous le précédent régime.

Nous pouvons en conclure que la réforme de l'accès dérogatoire des médicaments en France a renforcé ses critères d'éligibilité, notamment au regard de la présomption d'innovation. Les laboratoires doivent prévoir un plan de développement robuste et adapté à ces critères.

[g.2 FORXIGA \(dapagliflozine\) 10 mg comprimé pelliculé : avis favorable de la demande d'AAP³⁹](#)

FORXIGA (dapagliflozine) 10 mg, comprimé pelliculé, a fait l'objet d'une demande d'AAP post-AMM dans le traitement de la maladie rénale chronique (MRC) chez l'adulte :

- « en association à un traitement standard optimisé (inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (sartans), sauf si contre-indication),
- avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) compris entre 25 et 75 mL/min/1,73m² et un rapport albumine / créatinine urinaire compris entre 200 et 5 000 mg/g,
- insuffisamment contrôlée malgré des thérapeutiques médicamenteuses bien conduites : IEC ou sartans. »³⁹

³⁹ «FORXIGA 10 mg comprimé pelliculé » avis HAS - Octobre 2021 (consulté le 14/12/2021)

FORXIGA a fait l'objet d'une ATUc autorisée le 25 juin 2021 dans cette indication. De plus, le médicament a obtenu une AMM dans l'indication « MRC chez l'adulte » le 5 août 2021.

L'autorisation de cette demande d'AAP a été marquée par des avis divergents entre la CT et le collège de la HAS. En effet, la CT a rendu un avis défavorable à cette demande d'AAP considérant que seuls 3 des 4 critères étaient remplis. Or, le collège, qui se prononce sur avis de la CT, a rendu un avis favorable à cette demande.

Nous allons maintenant décrire l'appréciation de chacun des critères par la Commission et par le collège le cas échéant :

- **Maladie grave, rare ou invalidante :** la MRC est une maladie évolutive caractérisée par la diminution du fonctionnement des reins⁴⁰. Il existe 5 stades d'évolution déterminés par le DFG (1 à 5) avec le stade 5 étant l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Un patient atteint d'IRCT a besoin de dialyse ou de greffe rénale, ce qui contribue fortement à la réduction de la qualité de vie. La mortalité de la MRC est élevée et de nombreuses morbidités sont associées (diabète de type 2, atteintes cardiovasculaires, dénutrition, anémie, etc). En France, on estime que 5,7 millions de personnes sont atteintes d'une MRC. La CT considère que ce critère est rempli, dans la mesure où la pathologie visée par le traitement est grave et invalidante.
- **L'absence de traitement approprié :** les inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA), soient les IEC et les sartans, sont recommandés par la HAS en traitement de première intention dans la MRC. Si le traitement en monothérapie ne suffit pas, il convient d'associer plusieurs classes d'antihypertenseurs.
Aucun médicament n'a l'AMM dans l'indication revendiquée par FORXIGA dans le cadre de cette demande d'AAP. Cependant, il a été démontré que INVOKANA (canagliflozine), médicament indiqué dans le diabète de type II, apporte un bénéfice chez les patients diabétique de type II avec maladie rénale de stade 2 ou 3 et une albuminurie, en association au traitement de première intention de la MRC (IEC ou sartan). Toutefois, INVOKANA n'est pas pris en charge dans cette indication.
De plus, les traitements non médicamenteux se limitent en l'adaptation du mode de vie. Ainsi, la CT considère que ce second critère est rempli.
- **Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel CCP :** FORXIGA fait partie de la famille des gliflozines, comme INVOKANA. Ce

⁴⁰ « Comprendre la maladie rénale chronique » - Ameli.fr – 16/07/2020 (consultée le 28/11/2021)
<https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>

dernier n'étant pas pris en charge dans l'indication d'intérêt, FORXIGA représente potentiellement une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie.

Les données disponibles reposent sur les résultats de l'étude de phase III DAPA-CFD. Il s'agit d'une étude de supériorité, randomisée et en double aveugle, versus placebo. Le critère de jugement principal est le délai avant la première occurrence d'un des événements prédéfinis (par exemple : décès cardiovasculaire). L'étude a montré que la dapagliflozine réduit le risque de survenue des événements de plus de 5%. L'efficacité du traitement est démontrée par cette étude. De plus, le profil de tolérance a été étudié et est favorable.

Au regard de ces résultats, la spécialité FORXIGA est considérée présumée innovante par la CT.

- **La mise en œuvre du traitement ne peut être différée** : la MRC est une maladie d'évolution lente. L'étude de phase III nommée DAPA-CKD montre que l'efficacité de la dapagliflozine versus placebo n'apparaît pas immédiatement. Pour ces raisons, la Commission considère que la mise en œuvre du traitement peut être différée. Cependant, le collège de la HAS ne partage pas l'avis de la CT. Il considère que le « traitement ne peut être durablement différé »⁴¹ du fait de la gravité de la maladie et de l'invalidité induite. De plus, la dapagliflozine « apporte un changement substantiel en termes de réduction des événements rénaux avec un ralentissement de l'atteinte rénale »⁴¹.

Ainsi, la décision du collège de la HAS est d'octroyer une AAP2 pour la spécialité FORXIGA dans l'indication précitée. Il s'agit d'un exemple intéressant de désaccord en la CT et le collège.

Pour conclure sur ce nouveau dispositif d'accès précoce, on peut souligner la meilleure prévisibilité de l'évaluation réalisée par la HAS et l'ANSM le cas échéant grâce aux doctrines détaillant les critères évalués et les données attendues. Les avis rendus par la CT sont publiés sur le site internet de la HAS. Cela permet une plus grande transparence de l'évaluation.

B. Accès compassionnel

Après une rapide introduction sur les objectifs de l'accès compassionnel (a), nous détaillerons les deux nouveaux processus appelés autorisation d'accès compassionnel (b) et cadre de prescription compassionnelle (c). Nous présenterons ensuite les

⁴¹ Décision n° 2021.0274/DC/SEM du 21 octobre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité FORXIGA – HAS - 21/10/2021

obligations respectives des laboratoires et des professionnels de santé (d). Enfin, nous évoquerons les suspensions et retrait d'autorisation (e).

a. Objectifs de l'accès compassionnel

Comme décrit plus haut, l'accès compassionnel est destiné à des médicaments n'ayant pas forcément vocation à obtenir une AMM dans l'indication concernée. De plus, les médicaments faisant l'objet de ces accès ne sont pas nécessairement innovants, contrairement à l'accès précoce. Cependant, ces médicaments répondent favorablement à un besoin thérapeutique pour lequel les patients concernés ne bénéficient d'aucun traitement approprié. Ce nouveau dispositif couvre les précédentes ATUn et RTU.

L'article L5121-12-1 du CSP définit les conditions requises pour bénéficier de ce type d'utilisation exceptionnelle du médicament :

- « *Le médicament ne fait pas l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine (RIPH) à des fins commerciales ;*
- *Il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées au regard des données cliniques disponibles ainsi que, lorsque l'indication concerne une maladie rare, des travaux et des données collectées par les professionnels de santé dans des conditions définies par décret en Conseil d'État »⁴².*

Dans ce cadre, la réforme de la LFSS 2021 introduit deux nouveaux processus appelés cadre de prescription compassionnelle (CPC) et autorisation d'accès compassionnel (AAC). A travers ces dispositifs, plusieurs objectifs se dessinent :

- Préserver la possibilité pour un médecin de demander à l'ANSM l'utilisation d'un médicament n'ayant pas d'AMM en France pour traiter un patient nominativement, et en sécuriser l'accès.
- Simplifier l'accès des médicaments n'ayant pas d'AMM dans l'indication d'intérêt.
- Moderniser les outils pour plus de praticité et d'ergonomie pour les prescripteurs, et de rapidité pour le rendu des décisions.
- Rendre publics les critères d'octroi et les décisions afin d'être transparents et de mettre à disposition des prescripteurs et associations de patients toutes les informations nécessaires.

⁴² Article L5121-12-1 – CSP - Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 - Modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 58

- Engager les laboratoires à assurer la continuité d'accès au traitement dans le cadre de médicaments ayant vocation à un accès précoce.

b. Autorisation d'accès compassionnel (AAC)

Nous commencerons par détailler le champ d'application de l'AAC (**b.1**) puis décrirons son processus de mise en place (**b.2**).

b.1 Champ d'application

L'AAC remplace le système historique des ATUn. De la même façon, elle concerne les médicaments qui n'ont pas d'AMM en France et les médicaments en arrêt de commercialisation ayant une AMM dans une ou plusieurs indications différentes de celle faisant l'objet de l'AAC. Elle a pour objectif d'autoriser l'utilisation de médicaments sans AMM en France, pour un patient nommément désigné.

Pour bénéficier d'une AAC, les trois critères d'octroi cumulatifs imposés par l'article L5121-12-1 du CSP s'appliquent. Aussi, il faut que le médicament vise à traiter une maladie grave, rare ou invalidante.

Par dérogation à l'un des critères de l'article L5121-12-1 du CSP, une AAC peut concerner un médicament faisant l'objet d'une RIPH à un stade très précoce dans l'indication d'intérêt, à condition que la mise en œuvre du traitement ne puisse être différée et que le patient ne puisse participer à cette RIPH. Il s'agit d'un accès compassionnel dit « pré-précoce », à différencier de l'accès compassionnel simple. Cependant, pour qu'un AC pré-précoce soit autorisé, il est requis que le laboratoire titulaire de l'AMM s'engage à déposer une demande d'AP dans un délai de 12 mois (ou 18 mois dans le cadre de maladie rare) suivant l'octroi de l'AAC.

Les médicaments bénéficiant d'une AAC pré-précoce sont destinés à obtenir une AMM dans l'indication d'intérêt. La figure ci-dessous (Figure 12)⁴³ schématise le processus que devrait suivre le médicament, de l'octroi de l'AAC pré-précoce à la prise en charge par le droit commun.

⁴³ « Fiche – Informations et procédures relatives à la réforme de l'accès précoce et compassionnel de certains médicaments » - Ministère des Solidarités et de la Santé – v300621 de Juin 2021



Figure 12 : Schématisation du processus d'un médicament bénéficiant d'une AAC pré-précoce

b.2 Processus d'octroi d'une AAC

De même que pour les précédentes ATUn, la demande d'AAC est à l'initiative des prescripteurs. Ces derniers font leur demande sur la plateforme e-Saturne.

La procédure reste globalement la même que celle détaillée dans le cadre des ATUn. En effet, suite à la demande du prescripteur sur e-Saturne, l'ANSM l'évalue et vérifie la conformité aux critères d'octroi publiés sur le référentiel.

Dans le cas où la demande ne serait pas conforme aux critères d'octroi, et notamment dans le cadre d'un nouveau médicament, l'ANSM consulte l'industriel pour collecter différentes informations.

Tout d'abord, l'ANSM souhaite des informations sur le statut du médicament. Le laboratoire devra répondre aux interrogations suivantes : le médicament est-il autorisé en dehors de la France ? Des demandes d'autorisation sont-elles en cours ? Des essais cliniques ont-ils lieu en France ou en dehors ? Si oui, dans quelle(s) indication(s) ? Le médicament fait-il l'objet d'un AP ou d'une demande en cours d'AP ?

De plus, l'ANSM souhaite collecter des informations relatives au médicament, notamment sur les dossiers d'AMM et les données d'efficacité et de sécurité pertinentes.

Enfin, le laboratoire doit transmettre un projet de PUT et informer l'ANSM de son souhait et sa capacité à fournir le médicament. Aussi, si le médicament fait l'objet d'une RIPH en cours, le laboratoire doit transmettre son engagement à déposer une demande d'AP dans les délais imposés. Pour ce faire, un courrier type d'engagement de dépôt de demande est à télécharger sur le site de l'ANSM et à compléter par le laboratoire (voir Annexe 3). Il est à noter que, si l'industriel ne souhaite pas s'y engager, le médicament ne pourra pas faire l'objet d'une AAC.

Une fois ces informations recueillies et évaluées, l'ANSM peut prendre la décision d'octroyer ou non l'AAC. Dans le cas d'une décision favorable, elle définit les critères d'octroi, les conditions d'utilisation, les conditions de prescription et délivrance, les précautions d'emploi puis valide le PUT et publie l'ensemble de ces informations sur le référentiel. L'AAC est octroyée pour une durée d'un an renouvelable.

c. Cadre de prescription compassionnelle (CPC)

Nous commencerons par détailler le champ d'application du CPC (c.1) puis décrirons son processus d'octroi (c.2).

c.1 Champ d'application

Le CPC remplace le système historique des RTU. De la même façon, il concerne des spécialités ayant déjà une AMM en France pour une ou plusieurs indications différentes de celle faisant l'objet d'un CPC. Il a pour objectif de sécuriser les prescriptions non conformes à l'AMM du médicament.

Pour bénéficier d'un CPC, les trois critères d'octroi cumulatifs imposés par l'article L5121-12-1 du CSP s'appliquent. Cependant, une dérogation permet à un médicament de bénéficier d'un CPC même s'il existe un traitement approprié aux conditions :

- *« qu'il ne s'agisse pas d'un médicament de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique,*
- *et que prescripteur juge qu'il répond, au moins aussi bien que le médicament ayant fait l'objet de l'AMM dans cette indication, aux besoins du patient »⁴².*

c.2 Processus de mise en place d'un CPC

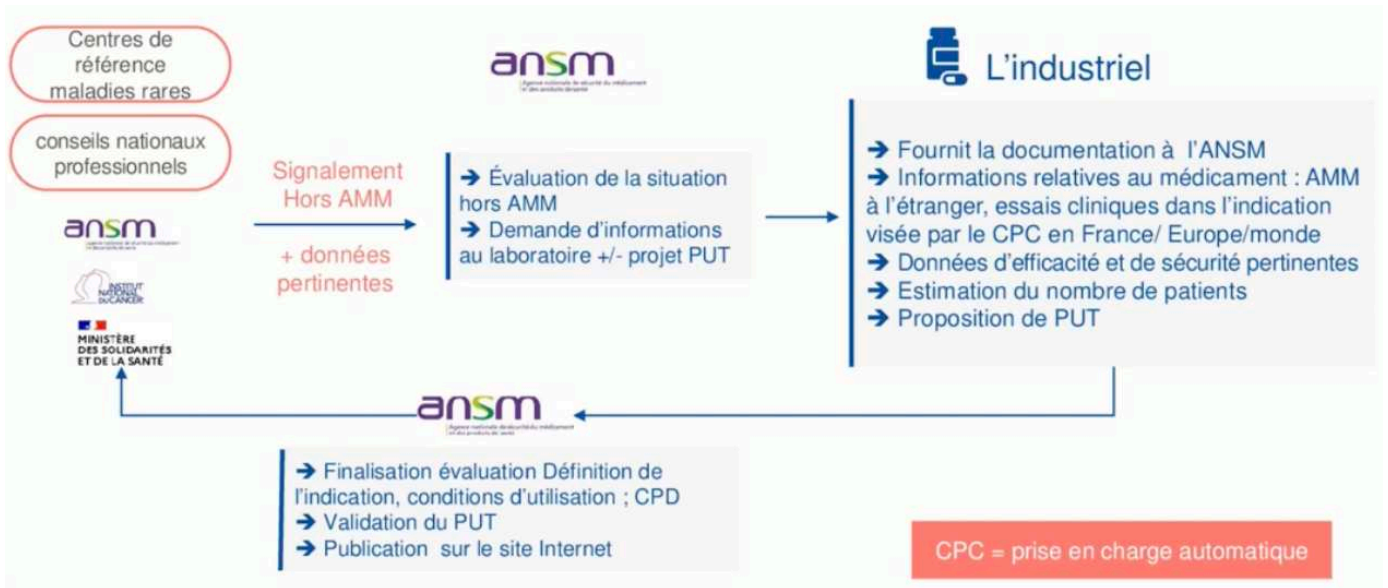


Figure 13 : Schématisation du processus d'octroi d'un CPC

La figure ci-dessus (Figure 13)⁴⁴ illustre le processus de mise en place d'un CPC. La procédure reste assez similaire à celle des RTU.

Initialement, le besoin potentiel de CPC peut se manifester dans le cadre d'une surveillance du marché par l'ANSM, à la suite d'une déclaration d'utilisation hors AMM du médicament par l'exploitant ou à la suite d'un signalement d'utilisation du médicament en dehors de son AMM auprès de l'ANSM. Le signalement peut venir de l'ANSM elle-même et des ministères de la santé et de la sécurité sociale, tels que prévu par l'article 78 de la LFSS pour 2021. En pratique, l'INCa, les conseils nationaux professionnels et les centres de références maladies rares sont également susceptibles d'alerter l'ANSM pour la mise en place d'un CPC, mais ces derniers ne sont plus mentionnés dans les textes, ce qui diffère des précédentes RTU.

Suite à ces événements, l'ANSM évalue la situation, interroge le laboratoire titulaire de l'AMM pour obtenir des informations supplémentaires et élabore un projet de PUT le cas échéant.

Ainsi, le laboratoire transmet à l'ANSM toutes les informations dont il dispose sur cet usage hors AMM, y compris si le médicament dispose d'une AMM dans l'indication d'intérêt à l'étranger ou si le médicament fait l'objet d'essais cliniques dans cette indication en France ou à l'étranger. Il doit également transmettre les données

⁴⁴ « Regarder en replay – Accès précoce et compassionnel aux médicaments : Quels changements pour les industriels ? » Webinaire du 02/07/2021 – HAS (consulté le 23/01/2022)
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266450/fr/regarder-en-replay-acces-precoce-et-compassionnel-aux-medicaments-quels-changements-pour-les-industriels

d'efficacité et de sécurité pertinentes dont il dispose. Enfin, il partage à l'ANSM une estimation du nombre de patients concernés en France.

Une fois ces nouvelles données évaluées, l'ANSM rend sa décision sur l'octroi ou non d'un CPC. Une décision favorable est accompagnée d'une définition de l'indication, des conditions d'utilisation, des conditions de prescription et de délivrance et d'un PUT validé le cas échéant. Le CPC est octroyé pour une durée de trois ans renouvelables. La liste des spécialités faisant l'objet d'un CPC est consultable sur le site internet de l'ANSM.

A la date de la réforme, toutes les RTU sont devenues automatiquement des CPC. Cependant, depuis le 1^{er} juillet 2021, et à date du 20 janvier 2022, aucun nouveau CPC n'a été octroyé.

d. Obligations des laboratoires et des professionnels de santé

Un médicament faisant l'objet d'un accès compassionnel est soumis à un PUT permettant de recueillir des données de vie réelle sur le médicament, notamment en termes d'efficacité, de tolérance et de conditions réelles d'utilisation. L'article L5121-12-1 prévoit deux cas de dérogation à l'obligation de PUT :

- « *Si le médicament fait l'objet d'un CPC et qu'il existe un recul suffisant sur les conditions d'utilisation du médicament dans l'indication d'intérêt,*
- *S'il existe un autre médicament comparable disposant d'une AMM dans cette indication* »⁴².

Conformément au PUT validé, ce sont les prescripteurs qui suivent en pratique les patients et qui recueillent et transmettent leurs données de suivi au laboratoire. Cependant, le financement du recueil de données est assuré par le laboratoire titulaire de l'AMM dans le cas des CPC et des AAC pré-précoces.

Le rôle informatif des professionnels de santé vis-à-vis des patients ne sera pas abordé dans cette partie car il est identique à celui détaillé pour les RTU et ATUn, si ce n'est que le médecin doit inscrire la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché⁴² » sur l'ordonnance du patient.

e. Suspension et retrait de l'AAC

Dès lors que les critères d'octroi ne sont plus remplis ou pour des motifs de santé publique, l'ANSM peut suspendre ou retirer les autorisations (CPC et AAC).

Ainsi, pour conclure sur l'accès compassionnel, ce nouveau système englobe désormais deux situations différentes ayant pour point commun l'absence de volonté de développement commercial du médicament dans l'indication considérée par l'industriel. Ce dispositif est sous le contrôle de l'ANSM uniquement.

Un des points nouveaux de cette réforme est également d'ouvrir la possibilité à des médicaments à un stade très précoce de développement de bénéficier d'un accès compassionnel sous certaines conditions, dont l'engagement du laboratoire à déposer une demande d'accès précoce dans un délai défini. Concernant cette obligation d'engagement, il apparaît à première vue difficile pour un laboratoire de s'engager sur un futur accès précoce de façon très anticipée et au vu de la faible maturité des données cliniques dont dispose le laboratoire à la date de l'engagement. Aussi, le délai de 12 mois imposé est court. Seule l'utilisation au long cours de ce système pourra mettre en lumière ce type de difficulté.

Depuis l'entrée en vigueur de la réforme, certaines difficultés remontées par les laboratoires concernent l'absence de mise à disposition d'un « Avis au demandeur » et des documents types (modèle de PUT, modèle de rapport de synthèse). Ces derniers sont, à date du 23 janvier 2022, toujours en attente de publication.

Cette partie (**Partie B**) a ainsi permis d'exposer le contexte juridique et réglementaire du système de l'accès dérogatoire des médicaments en France depuis la réforme de la LFSS 2021.

Au décours de la partie suivante (**Partie 2**), nous allons étudier les aspects économiques de l'accès dérogatoire des médicaments en France.

Partie 2 : Les aspects économiques de l'accès dérogatoire des médicaments en France

Au cours de cette seconde partie, nous étudierons dans un premier temps les aspects économiques de l'accès dérogatoire des médicaments en France avant la mise en place de la réforme (**Partie A**). Puis, dans un second temps, nous nous pencherons sur ces mêmes aspects appliqués au système mis en place suite à la réforme (**Partie B**).

Partie A : Aspects économiques de l'accès précoce des médicaments en France avant la réforme

Nous détaillerons tout d'abord les modalités de prise en charge des médicaments sous ATU (**I**). Puis, nous présenterons celles des médicaments sous RTU (**II**).

I. Prise en charge des médicaments sous ATU

Un médicament faisant l'objet d'une ATU était pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Cette prise en charge débutait dès l'octroi de l'ATU et perdurait jusqu'à la fin de la période de post-ATU, marquant la fin de la négociation du prix du médicament avec le CEPS, à condition que l'indication d'intérêt avait fait l'objet d'une évaluation favorable au titre de l'AMM. Ainsi, durant toute la période de l'ATU et du post-ATU, le laboratoire titulaire avait la possibilité de fournir son médicament à titre gracieux ou selon une indemnité librement fixé par le laboratoire.

Avant le 1^{er} janvier 2017, la prise en charge des médicaments en ATU et post-ATU consistait en une dotation spécifique au titre des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). Depuis 2017, des changements ont été portés par les LFSS successives.

Nous présenterons les changements apportés par la LFSS de 2017 (**A**), celle de 2019 (**B**) et celle de 2020 (**C**).

A. LFSS de 2017 : prise en charge des médicaments sous ATU et post-ATU

L'article 97 de la LFSS de 2017 redéfinissait le mode de financement des ATU et du dispositif post-ATU en garantissant leur prise en charge par des fonds de financement de l'innovation pharmaceutiques (FFIP) destinés à contribuer au financement des dépenses en matière de médicaments innovants. La prise en charge au titre des MERRI était ainsi abrogée. Ce nouveau mode de financement se réalisait en sus des prestations hospitalières.

Le montant pris en charge correspondait au prix revendiqué (aussi appelé « indemnité ») par le laboratoire. Cependant, l'article L162-16-5-1 du CSS imposait certaines obligations au titulaire qui devait déclarer au CEPS :

- « le montant de l'indemnité maximale qu'il réclamait aux établissements de santé pour le médicament ;
- le chiffre d'affaires (CA) correspondant au médicament et le nombre d'unités fournies au cours de l'année civile écoulée, annuellement au 15 février.⁴⁵ »

De plus, l'article L162-16-5-1 du CSS fixait un plafonnement des indemnités à 10 000 euros par patient et par an, dès lors que le chiffre d'affaires annuel hors taxes (CAHT) sur le médicament était supérieur à 30 millions d'euros. Dans le cas où le plafonnement était dépassé, le titulaire devait reverser aux régimes d'assurance maladie des « remises » correspondant à la différence entre le CA facturé aux établissements de santé et le montant de 10 000 euros multiplié par le nombre de patients traités⁴⁵. Le remboursement était rétroactif ; il était déterminé le 31 mars sur le CA de l'année civile précédente. Ainsi, cette nouvelle mesure avait pour objectif d'assurer la soutenabilité financière des dispositifs d'ATU et de post-ATU en cadrant la fixation de l'indemnité demandée par le laboratoire.

Enfin, une régularisation de la différence de prix entre l'indemnité demandée par le laboratoire pendant l'ATU et le post-ATU et le prix finalement fixé par le CEPS était déjà prévue avant 2017. Cependant, l'article L162-16-5-1 du CSS a modifié le mode de calcul de cette différence. En effet, avant 2017, le laboratoire devait reverser aux régimes d'assurance maladie la différence entre le CA facturé aux établissements de santé pendant la période d'ATU et post-ATU et le montant qui aurait résulté de la vente du médicament au prix facial du médicament. Or, depuis 2017, la différence était calculée en fonction du prix net de référence. Ce dernier correspondait au prix facial du médicament auquel étaient défalquées des remises conventionnées entre le titulaire et le CEPS et bénéficiant la caisse d'assurance maladie⁴⁶. Il était calculé sur la base des prévisions des volumes de vente sur les trois années suivant la sortie du post-ATU. L'objectif de cette mesure était d'inciter les laboratoires à conclure plus rapidement un accord de prix avec le CEPS, et ainsi diminuer la période de post-ATU prise en charge par l'assurance maladie.

⁴⁵ Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur du 25 décembre 2016 au 14 juin 2018 - Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 97 (V)

⁴⁶ Article L162-18 – CSS - Version en vigueur du 25 décembre 2016 au 14 juin 2018 - Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 97 (V) - Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 98

La figure ci-dessous (Figure 14) permet d'illustrer ce mécanisme.

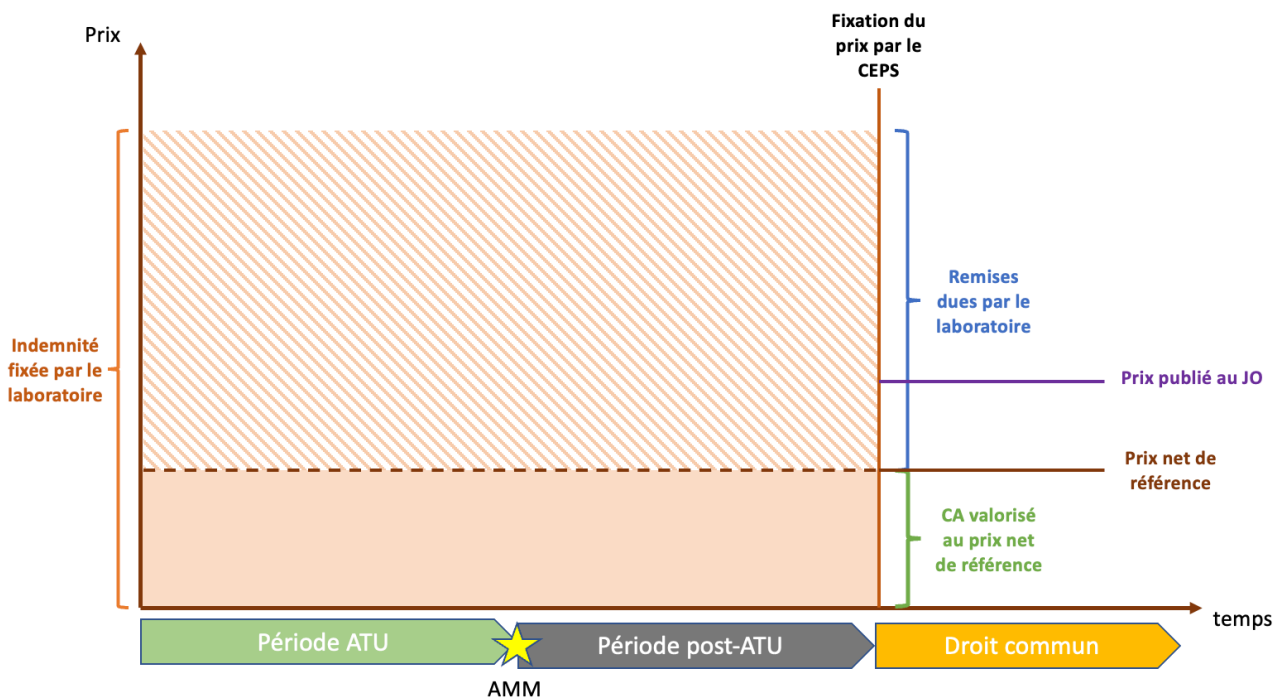


Figure 14 : Schématisation du mécanisme de remises dues par les laboratoires

B. LFSS de 2019 : prise en charge des nouvelles voies d'accès précoce et des médicaments sous ATU et post-ATU

Dans un premier temps, nous présenterons les modalités de prise en charge des médicaments bénéficiant d'une ATUc d'extension d'indication et d'un accès direct post-AMM (a). Dans un second temps, nous évoquerons une modification de la prise en charge des médicaments en ATU et post-ATU (b). Puis, nous évoquerons la possibilité de restitution de « trop-perçu » par l'assurance maladie aux laboratoires (c) et les obligations de continuité de traitement (d). Enfin, nous présenterons les cas particuliers des modalités de prise en charge d'un traitement initié en phase de post-ATU (e).

Il est à noter que lorsque nous parlons de prise en charge au titre de l'ATU et du post-ATU, cela concerne une prise en charge dans la même indication. Le seul cas particulier de la prise en charge dans des indications différentes entre les phases d'ATU et de post-ATU sera traité en partie e.

a. Modalités de prise en charge des médicaments en ATUc d'extension d'indication et accès direct post-AMM

La LFSS de 2019 marquait l'entrée de deux nouveaux dispositifs : les ATUc d'extension d'indication et l'accès direct post-AMM. Leur prise en charge était différente de celle des ATU et du post-ATU associé. En effet, le financement résultait d'une compensation

temporaire fixée par les ministres de la santé et de la sécurité sociale et accordée au titulaire pour la mise à disposition de son médicament avant son admission au remboursement, dans le cadre de l'indication pour laquelle une prise en charge était autorisée⁴⁷.

Un remboursement rétroactif annuel était également prévu. En effet, chaque année, le laboratoire devait rembourser sous forme de remises la différence entre le CA facturé aux établissements de santé au titre de cette indication et le montant qui aurait résulté de la vente du médicament au prix de la compensation fixée. Il est à noter que, dans le cas d'ATUc d'extension d'indication, le calcul du chiffre d'affaires prenait en compte la part d'utilisation du médicament dans l'indication d'intérêt.

De plus, un plafonnement de 10 000 euros par patient et par an était également prévu dès lors que le CAHT annuel sur le médicament est supérieur à 30 millions d'euros. Dans le cas où ce plafonnement s'appliquait, les remises versées étaient retranchées du CA facturé.

b. Modification de la prise en charge des médicaments en ATU et post-ATU

La LFSS de 2017 imposait de nouvelles modalités de prise en charge des médicaments en ATU et post-ATU fondée sur le principe d'une indemnité librement fixée par le laboratoire et un système de remboursement rétroactif.

La LFSS de 2019 pérennisait ce système mais simplifiait le mode de calcul de la remise versée par le laboratoire à l'assurance maladie. En effet, si le mode de calcul du prix net de référence était, avant 2019, calculé sur la base des prévisions des volumes de vente sur les trois années suivant la sortie du post-ATU, la LFSS de 2019 a réduit à un an les projections de volumes de vente.

Cette modification répondait notamment à des revendications des laboratoires qui remettaient en cause ce système de remise, basé sur un CA potentiel, pouvant être soumis à de nombreux aléas tel que l'arrivée d'un nouveau concurrent sur le marché. De plus, les laboratoires ont souligné la difficulté que les biotechnologies avaient à absorber ces montants. Or, ces biotechnologies sont précieuses dans le cadre de l'innovation médicamenteuse.

⁴⁷ Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur du 28 décembre 2019 au 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 44 (V)

c. Restitution d'un « trop-perçu » par l'assurance maladie aux laboratoires

Une des modifications de la LFSS de 2019 était d'accorder la possibilité de restituer un « trop-perçu » aux laboratoires, une fois le prix final négocié et fixé par le CEPS.

En effet, les laboratoires étaient d'une part limités aux remises versées au titre du seuil de 10 000 euros par patient et par an, et d'autre part limités aux compensations fixées.

Ainsi, si le prix fixé par le CEPS pour l'indication bénéficiant d'une ATU était supérieur aux montants des compensations versées, il était prévu de reverser tout ou partie des remises aux laboratoires.

d. Continuité de traitement⁴⁸

Enfin, la LFSS de 2019 a permis la rédaction d'un nouvel article dans le CSS précisant que la prise en charge d'un médicament au titre d'une ATU, d'un post-ATU ou d'un accès direct post-AMM était subordonnée à l'engagement des laboratoires à assurer une continuité de traitement pendant toute la durée du dispositif et *a minima* l'année suivant l'arrêt de la prise en charge précoce. Il est à noter que ce délai ne s'appliquait pas à une spécialité faisant l'objet d'un arrêt de commercialisation pour des raisons de sécurité des patients. Aussi, le délai pouvait être raccourci à 45 jours dans le cas d'un refus d'inscription de la spécialité sur les listes ville et collectivités.

Le prix proposé par le laboratoire dans le cadre de la continuité de traitement après l'issue du dispositif ne pouvait être supérieur au prix net de référence.

Tout manquement à ces obligations pouvait être financièrement sanctionné par le CEPS.

e. Cas particulier des traitements initiés en phase post-ATU

La poursuite d'un traitement initié en ATU en phase post-ATU dans la même indication était prise en charge à 100% par l'assurance maladie.

Cependant, il existait différentes possibilités de prise en charge lorsque le traitement était initié en phase de post-ATU. Ce cas particulier sera uniquement abordé au sein de cette partie.

La figure ci-dessous (Figure 15)²² illustre l'ensemble des cas possibles concernant un traitement initié en post-ATU :

⁴⁸ Article L162-16-5-4 – CSS - Version en vigueur du 01 mars 2019 au 01 juillet 2021 - Création LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)

- Concernant les médicaments ayant fait l'objet d'une ATUn, ceux-ci ne pouvaient pas être pris en charge lors d'une initiation de traitement en post-ATU.
- Concernant les médicaments ayant fait l'objet d'une ATUc, ceux-ci pouvaient être pris en charge lorsque l'indication de l'ATU était la même que celle de l'AMM ou lorsque l'indication de l'ATU faisait l'objet d'une évaluation d'extension de l'AMM. Aussi, pouvaient être prises en charge les indications mentionnées dans l'AMM mais n'ayant pas fait l'objet d'une ATU, s'il n'existait pas d'alternative thérapeutique pour les patients ou si le patient était résistant ou contre-indiqué aux alternatives existantes.

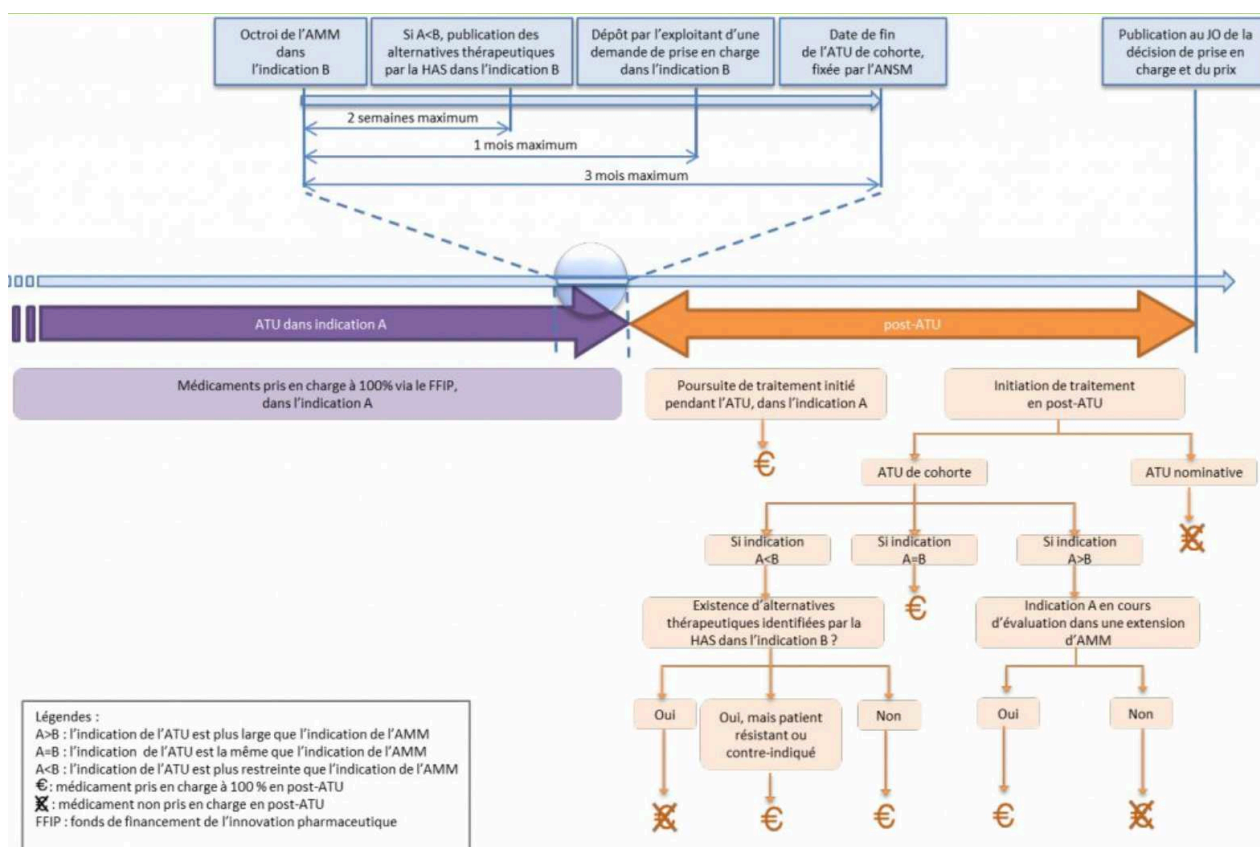


Figure 15 : Modalités de prise en charge par l'assurance maladie des médicaments en ATU et en post-ATU

C. LFSS de 2020 : nouvelles modalités de versement des remises et de prise en charge des médicaments sous ATUn

La LFSS de 2020 a apporté deux modifications majeures dans la prise en charge de l'accès précoce.

Dans un premier temps, la LFSS de 2020 a révisé les modalités de versement des remises dues par les laboratoires au titre du financement des médicaments en ATU et post-ATU. En effet, ces remises devaient être obligatoirement versées à la sortie du dispositif, au cours de l'année durant laquelle l'inscription au remboursement de l'indication avait lieu. Cependant, la LFSS de 2020 a apporté une dérogation à cette règle, à la condition que le laboratoire signait une convention avec le CEPS prévoyant le versement des remises. Ainsi, deux modalités de versement de ces remises étaient définies par l'article L162-16-5-1 du CSS :

- « Soit le laboratoire versait le montant des remises initialement définies au cours des deux années suivant l'inscription de l'indication au remboursement ;
- Soit le laboratoire versait la somme des remises initialement définies décotée de 3% au cours de l'année durant laquelle l'inscription au remboursement de l'indication a lieu. »⁴⁹

Dans un second temps, la LFSS de 2020 a modifié les critères d'éligibilité et les modalités de prise en charge des ATU dans le but de diminuer les coûts de prise en charge des ATU, en perpétuelle croissance. Par exemple, certains médicaments de thérapie génique avaient fait l'objet d'ATU dont le financement avoisinait les deux millions d'euros par patient⁵⁰. Ainsi, les conditions de prise en charge ont été révisées. L'indemnité librement fixée par le laboratoire a été remplacée par une indemnité de dédommagement fixée unilatéralement par le ministre de la sécurité sociale.

II. Prise en charge des médicaments sous RTU⁵¹

De façon dérogatoire et limitée dans le temps, un médicament faisant l'objet d'une RTU pouvait être pris en charge ou remboursé par l'assurance maladie.

Afin de bénéficier de cette prise en charge, le médicament devait être considéré comme indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou éviter sa dégradation. De plus, le médicament devait faire l'objet d'un avis ou d'une recommandation favorable de la HAS relatifs à une prise en charge pour une certaine catégorie de malades. La décision finale était prise par arrêté ministériel.

Cet arrêté ministériel imposait, le cas échéant, certaines obligations aux titulaires tels que le dépôt d'une demande d'AMM dans l'indication d'intérêt ou la mise en place d'un

⁴⁹ Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur du 28 décembre 2019 au 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 44 (V)

⁵⁰ « ANNEXE 9 : FICHES D'ÉVALUATION PRÉALABLE DES ARTICLES DU PROJET DE LOI » PLFSS 2020 (consulté le 06/02/2022)

⁵¹ Article L162-17-2-1 – CSS - Version en vigueur du 01 mars 2019 au 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)

suivi particulier des patients. Le non-respect des obligations dans les 24 mois suivant la décision pouvait entraîner des pénalités financières annuelles ne pouvant excéder 10% du CA de la spécialité en France.

Deux cas de prise en charge étaient définis en fonction des modalités de remboursement des autres indications de la spécialité :

- Si au moins l'une des indications du médicament était remboursable : le CEPS fixait un nouveau prix par convention avec le laboratoire en tenant compte le cas échéant de coûts liés à toute opération de transformation.
- Si le médicament n'était inscrit sur aucune liste des médicaments remboursables : il était pris en charge selon un forfait annuel par patient défini par le ministère de la santé et de la sécurité sociale.

Cette première partie (**Partie A**) a ainsi permis d'exposer le contexte économique du système de l'accès dérogatoire des médicaments en France avant la réforme de la LFSS 2021. Nous avons pu constater que le système de financement et de prise en charge a été révisé au fur et à mesure des LFSS dans l'objectif de rendre ce dispositif pérenne.

Cependant, ce processus ne s'est pas avéré assez efficace pour permettre une soutenabilité financière du dispositif d'accès dérogatoire des médicaments. De plus, la complexité des régulations de chaque dispositif était arrivée à son paroxysme. Ainsi, au décours de la partie suivante (**Partie B**), nous allons étudier les aspects économiques de l'accès précoce et compassionnel des médicaments en France, tels que redéfinis par la réforme de la LFSS 2021.

Partie B : Aspects économiques de l'accès précoce et compassionnel des médicaments en France après la réforme

Nous analyserons tout d'abord les objectifs de la réforme sur le plan économique (I), puis nous détaillerons les modalités de prise en charge des médicaments au titre de l'accès précoce et de l'accès compassionnel (II).

I. Les objectifs de la réforme

D'un point de vue économique, l'objectif principal de la réforme de la LFSS de 2021 est d'assurer la soutenabilité financière du dispositif.

Au fil des années, le nombre de médicaments bénéficiant d'une ATU a augmenté. Le rapport d'activité 2020 de l'ANSM montre l'évolution du nombre d'octroi d'ATUc par an. Les chiffres sont présentés sur la figure ci-dessous (Figure 16)⁵² : entre 2016 et 2020, on remarque une évolution non négligeable du nombre d'octroi passant de 10 à 37 par an. Cette augmentation s'explique en partie par l'élargissement des ATUc aux extensions d'indications.

BILAN DES ATU DE COHORTE					
	2016	2017	2018	2019	2020
Nouvelles ATU de cohorte	10	11	20	20	37
Médicaments sous ATU de cohorte ayant obtenu l'AMM	9	8	16	14	20
Patients nouvellement inclus	11 909	8 250	5 642	3 766	7 300

Figure 16 : Bilan des ATU de cohorte

Ainsi, l'augmentation du nombre d'ATUc octroyées par an a eu un impact direct sur le coût total de prise en charge par l'assurance maladie. En effet, si le nombre de patients nouvellement inclus par an a diminué entre 2020 et 2016, ce sont des médicaments de plus en plus innovants qui font l'objet de ces prises en charge. Ainsi, le coût par patient est bien plus élevé. Par ailleurs, l'ANSM précise dans ce même rapport que « la grande majorité des ATUc octroyées en 2020 sont destinées aux domaines de l'hématologie et de la cancérologie ».

Pour rappel, les ATU étaient prises en charge à 100% par l'assurance maladie. Le coût de cette prise en charge était de l'ordre du milliard d'euros par an. Certes, il existait des mécanismes de régulation, mais ceux-ci ne permettaient pas, à l'aube de la réforme, d'assurer la soutenabilité financière du dispositif.

⁵² « Rapport d'activité 2020 » - ANSM – 05/10/2021 (consulté le 12/02/2022)
<https://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/#page=1>

Ainsi, nous montrerons dans un premier temps qu'un des objectifs est de diminuer les délais d'évaluation du taux de remboursement et de la fixation du prix des médicaments ayant fait l'objet d'un accès précoce (A). Dans un second temps, nous discuterons de la nécessité de réviser le système de remises dues par les laboratoires (B).

A. Diminution des délais d'évaluation du taux de remboursement et de la fixation du prix des médicaments ayant fait l'objet d'un accès précoce

Une fois qu'un médicament obtient son AMM, les étapes d'évaluation du taux de remboursement et de fixation du prix commencent. La HAS, et plus particulièrement la Commission de la Transparence (CT), est sollicitée pour évaluer les spécialités pharmaceutiques en vue de la prise d'une décision par les ministres sur leur remboursement. La CT est en effet une instance scientifique qui rend un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale en particulier sur deux critères clés⁵³ :

- Le Service Médical Rendu (SMR) : ce critère permet de déterminer si le médicament a un intérêt clinique suffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale. Le SMR évalué peut être jugé important, modéré, faible ou insuffisant. Ce critère servira *in fine* et à tout le moins s'agissant du circuit ville, à déterminer le taux de remboursement du médicament, le cas échéant.
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) : ce critère permet de déterminer si le médicament apporte un progrès par rapport aux alternatives thérapeutiques autorisées et disponibles. L'ASMR peut être majeure (niveau I), importante (niveau II), modérée (niveau III), mineure (niveau IV) ou inexistante (niveau V). Ce critère sera pris en compte pour la fixation du prix par le CEPS.

Le LEEM a mené une étude sur 39 ATU accordées entre janvier 2012 et octobre 2017 sur 36 médicaments différents. Cette étude a permis de répertorier les délais moyens et médians entre l'obtention de l'ATU et la publication du prix au Journal Officiel. Par exemple, on peut voir sur la figure ci-dessous (Figure 17)²² que le délai moyen entre la date d'octroi d'une ATU et la publication de son prix au JO était de 598 jours, dont 145 à 189 étaient consacrés à l'évaluation par la CT du SMR et de l'ASMR. Cette période moyenne de 598 jours correspondait donc à la période de post-ATU, qui, comme nous l'avons exposé précédemment, était prise en charge à 100% par l'assurance maladie.

⁵³ « Le parcours du médicament en France ; place et rôle de la HAS » - HAS (consulté le 11/10/2021)

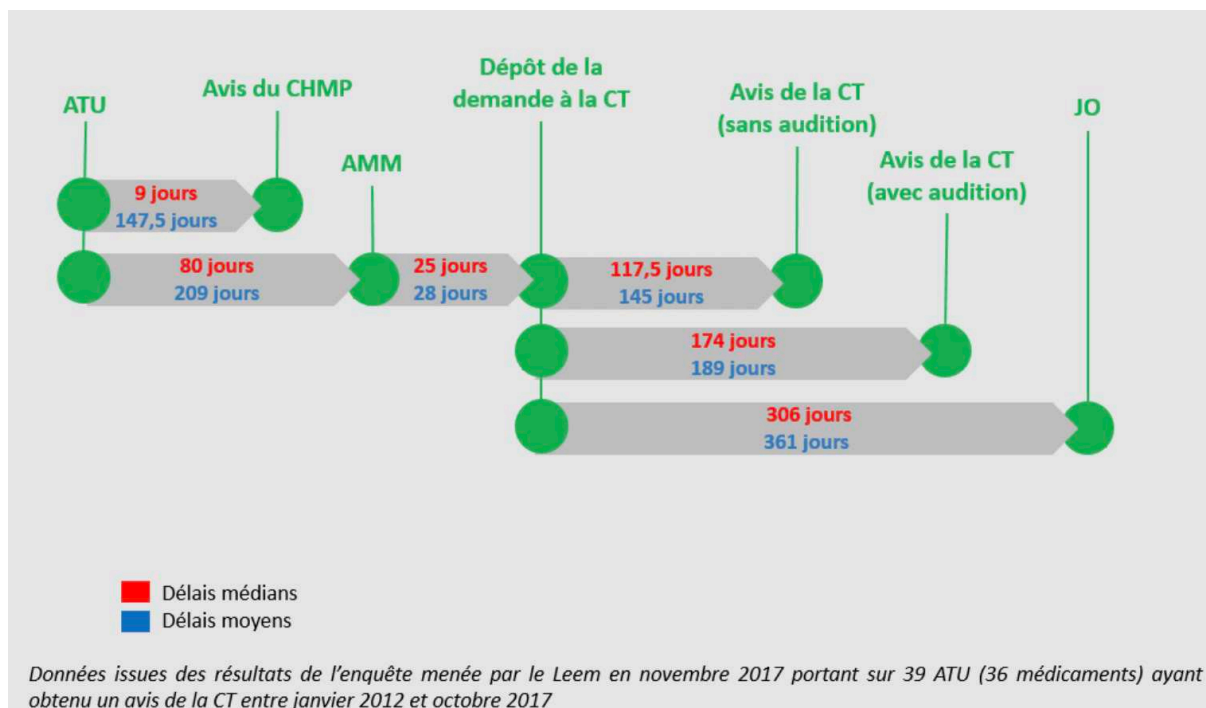


Figure 17 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU

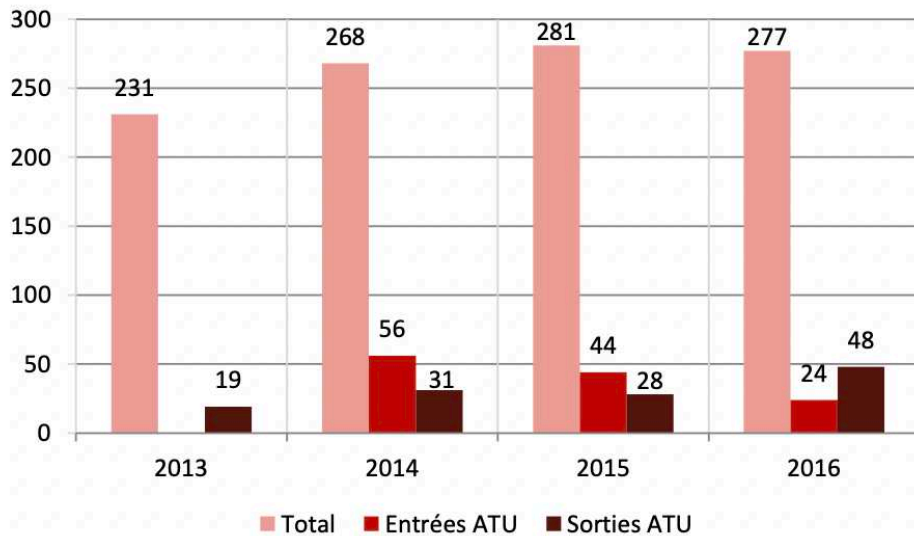
Aussi, le CEPS rappelle dans son rapport d'activité de l'année 2020 que le délai réglementaire d'accès au marché pour les médicaments est de 180 jours. En 2020, ce délai a été respecté pour les inscriptions en ville et sur la liste en sus et pour les médicaments génériques et biosimilaires. Cependant, le délai a augmenté de 93 jours en moyenne pour les médicaments sur la liste de rétrocession. Enfin, le CEPS souligne que, de nouveau en 2021, ces délais ont été beaucoup plus longs pour les médicaments en post-ATU.⁵⁴ Ceci s'explique notamment par le fait que les laboratoires sont moins pressés à négocier le prix de leur médicament avec le CEPS car celui-ci est déjà disponible sur le marché pour les patients à un prix libre. A l'inverse, il existe un réel intérêt de diminuer les délais d'accès au marché des médicaments non encore commercialisés, afin d'une part de ne pas générer de perte de chance pour les patients et d'autre part pour l'intérêt économique de l'industriel.

Ainsi, les sorties du dispositif de post-ATU étaient de plus en plus tardives, ceci impactant lourdement sur les dépenses de l'assurance maladie. L'historique (Figure 18)⁵⁵ nous montre également que, de façon annuelle, le nombre d'entrées dans le dispositif ATU était beaucoup plus élevé que le nombre de sorties du dispositif. La réforme de la LFSS 2021 vise à diminuer la période de post-ATU en imposant aux

⁵⁴ « Rapport d'activité 2020 » - CEPS – Décembre 2021 (consulté le 23/01/2022)

⁵⁵ « Évolution récente des dépenses de médicaments sous Autorisation Temporaire d'Utilisation » - Les Comptes de la Sécurité Sociale – Septembre 2017 (consulté le 12/02/2022)

laboratoires des pénalités financières sous forme de majorations de remises au-delà des 180 jours impartis. Ces modalités seront détaillées plus avant.



Note de lecture : En 2016, il y a 277 présentations en ATU. 24 présentations sont entrées dans le dispositif tandis que 48 sont sorties en 2016. Pour l'année 2013 le nombre d'entrée de présentations n'est pas disponible (Source : DSS/6B)

Figure 18 : Évolution du nombre d'inscriptions et du nombre de sortie du dispositif ATU depuis 2012

Enfin, il est important de noter que les demandes d'ATU étaient exclusivement évaluées par l'ANSM. Or, désormais, sous le nouveau régime, les demandes d'AAP sont évaluées conjointement par l'ANSM et la HAS. Ainsi, l'implication plus précoce de la HAS dans le processus d'AAP peut éventuellement laisser penser que les délais d'évaluation du SMR et de l'ASMR par la CT pourraient être raccourcis. Cela induirait notamment un raccourcissement du délai existant entre l'AMM et la publication du prix au JO, participant à l'accélération des délais d'accès au traitement pour les patients.

B. Réviser le système de remises dues par les laboratoires

Nous avons exposé plus haut l'historique des modifications concernant les remises dues par les laboratoires à l'assurance maladie après fixation du prix du médicament par le CEPS. Cependant, malgré les changements apportés par les LFSS successives, le mécanisme de remises des ATU rendait peu prévisible la sortie des ATU. En effet, le montant des remises était lié au volume des ventes estimé de l'année suivant la sortie du dispositif post-ATU. On se basait donc sur des prévisions de ventes, ce qui rendait le calcul difficile pour les laboratoires.

De plus, les montants des remises étaient très élevés. Selon le rapport d'activité 2020 du CEPS, le montant des remises facturées s'élevait à 276 millions d'euros en 2021 dont 239 millions d'euros étaient partagés entre 15 spécialités. Ainsi, d'énormes sommes

étaient donc à reverser à la sortie du dispositif, ce qui n'était pas forcément évident pour tous les laboratoires.

La réforme de la LFSS 2021 a ainsi révisé ce système en ajoutant des remises annuelles calculées sur la base du CA facturé aux établissements de santé. Ceci permet de lisser les coûts dus par les laboratoires. Nous décrirons en détails les modalités plus avant.

II. Accès précoce et accès compassionnel

Afin de décrire le nouveau système de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'un accès dérogatoire en France, nous commencerons par détailler le paysage économique de l'accès précoce (**A**), puis nous nous intéresserons à celui de l'accès compassionnel (**B**).

A. Accès précoce

Nous présenterons tout d'abord le principe de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'un accès précoce (**a**). Puis, nous détaillerons le double mécanisme de remises (**b**). Enfin, nous évoquerons les différentes possibilités d'arrêt de prise en charge (**c**) et l'obligation de continuité de traitement à laquelle sont soumis les laboratoires (**d**).

a. Principe de prise en charge^{56,57}

La réforme de la LFSS 2021 préserve et garantit la prise en charge à 100% par l'assurance maladie des médicaments faisant l'objet d'une AAP, dès son octroi. Ces spécialités sont disponibles uniquement en établissement de santé et sont financés en sus des GHS ou en rétrocession.

La prise en charge des spécialités faisant l'objet d'une AAP est conditionnée à l'information éclairée du patient par le prescripteur. Le patient doit être informé du caractère précoce et dérogatoire de son traitement.

La prise en charge des médicaments se fait selon une indemnité librement fixée par le laboratoire, tout comme les précédentes ATU. Cependant, une modification majeure résulte dans le fait qu'il n'existe plus de plafonnement de cette indemnité en fonction du coût du traitement par patient et par an. Le laboratoire doit ainsi déclarer le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame, même si celle-ci est nulle, dans le mois suivant

⁵⁶ Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V)

⁵⁷ Article L162-16-5-1-1 – CSS - Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V)

l'octroi de l'AAP. Aussi, il a la possibilité de modifier le montant de l'indemnité maximale auprès du CEPS, à tout moment.

Il est à noter que les médicaments faisant l'objet d'un prix maximal de vente aux établissements de santé et les médicaments bénéficiant d'un remboursement pour une autre indication ne font pas l'objet de ce prix libre. En effet, il n'est pas réalisable qu'un établissement de santé achète à des prix différents un médicament pour des indications différentes. Ainsi, ces médicaments sont pris en charge à hauteur de leur prix de vente.

De plus, au 15 février de chaque année, le laboratoire doit déclarer au CEPS le montant du CA réalisé au titre de l'année civile précédente sur le médicament dans l'indication d'intérêt. Il doit également indiquer le nombre d'unités fournies durant cette même année. Cette déclaration permet ainsi de définir un barème progressif de remises en fonction du CA réalisé.

b. Un double mécanisme de remises

Si le prix reste librement fixé par le laboratoire, il n'en demeure pas moins régulé par un double mécanisme de remises. Nous décrirons tout d'abord les remises annuelles, qui représentent une nouveauté majeure de ce dispositif (**b.1**). Puis, nous détaillerons les éventuelles majorations des remises annuelles s'appliquant dans certaines conditions (**b.2**). Enfin, nous présenterons les remises dues par les laboratoires en sortie de dispositif (**b.3**).

b.1 Des remises annuelles

Des remises annuelles sont imposées aux laboratoires sur la base du montant du CAHT de l'année précédente réalisé au titre du médicament dans l'indication d'intérêt. Le calcul se réalise en fonction d'un barème progressif par tranche de CAHT, fixé par le ministère de la santé et de la sécurité sociale et présenté sur la figure ci-dessous (Figure 19)⁵⁸.

Prenons l'exemple d'un médicament dont le CAHT réalisé au titre de l'indication faisant l'objet d'une AAP est de 3 millions d'euros :

- Selon la première tranche, une remise de 100 000 euros est due par le laboratoire sur le premier million.

⁵⁸ « Fiche explicative – Remises annuelles et majorations pour l'accès précoce et l'accès compassionnel » - Ministère des solidarités et de la santé – Juin 2021 – v300621 (consulté le 13/02/2022) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf

- Selon la deuxième tranche, une remise de 500 000 euros est due par le laboratoire sur les deux millions de CAHT restant.

Dans cet exemple, le montant de la remise annuelle s'élève ainsi à 600 000 euros.

Pour la partie de CAHT* comprise entre	Taux de remises applicable
0 € et 1 000 000,00 €	10 %
1 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	25 %
5 000 000,01 € et 20 000 000,00 €	35 %
20 000 000,01 € et 50 000 000,00 €	50 %
50 000 000,01 € et 100 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 100 000 000 €	70 %

*chiffre d'affaire hors taxes

Figure 19 : Taux de remises annuelles de l'accès précoce, applicables par indication

Cette méthode de calcul met ainsi fin aux problèmes de prévisibilité du montant des remises, précédemment fondée sur un volume de ventes prévisionnel.

b.2 Majoration des remises annuelles⁵⁷

L'article L162-16-5-1-1 du CSS prévoit des conditions de majorations des taux de remises applicables. Ces majorations s'expriment en « point » et sont à additionner aux taux de remises applicables par tranche de CAHT présentés sur la Figure 19.

Il existe 4 cas de majorations :

- **Lorsque le médicament n'a pas fait l'objet d'une demande d'AMM ou d'inscription dans les délais réglementaires imposés** : la majoration est de 5 points. La majoration s'applique à l'expiration du délai de dépôt des dossiers et jusqu'à la sortie du dispositif d'AP.
- **Lorsque la convention entre le laboratoire et le CEPS fixant le prix n'est pas signée dans un délai de 180 jours réglementaires** : la majoration est de 3 points à partir du dépassement du délai de 180 jours, puis de 3 points supplémentaires après 270 jours. Puis, au-delà de 360 jours, la majoration est de 5 points par trimestre. Ainsi, des majorations trimestrielles s'additionneront jusqu'à la fin des négociations, marquant l'entrée dans le droit commun. Il est à noter que la majoration ne s'applique que si le dépassement du délai est imputable au laboratoire.
- **Lorsqu'une alternative thérapeutique est prise en charge par le droit commun dans l'indication d'intérêt** : la majoration est de 10 points. Elle s'applique à partir de la publication du prix de cette alternative au JO et jusqu'à la sortie du dispositif d'AP.

- **Lorsque la présomption d'innovation de la spécialité dans l'indication d'intérêt est remise en cause** : la majoration est de 10 points si la spécialité obtient un ASMR IV, 20 points si elle obtient un ASMR V et 35 points si elle obtient un SMR insuffisant. La majoration prend effet dès la publication de l'avis CT et court pour toutes les remises annuelles applicables jusqu'à la conclusion de la négociation.

Ces majorations sont reconductibles chaque année et sont cumulatives.

Toutefois, les textes prévoient qu'une part du CA ne puisse faire l'objet de versement au titre de ces remises annuelles majorées le cas échéant. En effet, si le CA réalisé sur la facturation du médicament dans l'indication d'intérêt représente moins de 50% du CA total du laboratoire, le montant total des remises annuelles ne peut excéder 80% du CAHT réalisé sur le médicament dans le cadre de l'AP. Cependant, si le CA réalisé sur la facturation du médicament dans l'indication d'intérêt représente plus de 50% du CA total du laboratoire, le montant total des remises annuelles ne peut excéder 70% du CAHT réalisé sur le médicament dans le cadre de l'AP.

Ces remises annuelles et les majorations sont donc des remises calculées par indication, dont le laboratoire est redevable chaque année pendant toute la durée de l'accès précoce.

b.3 Des remises en sortie de dispositif

Dès la prise en charge de la spécialité dans le droit commun dans l'indication d'intérêt, une remise ou restitution dite de débouclage est calculée. Celle-ci correspond à la différence entre le CA total facturé aux établissements de santé au titre de l'accès précoce et le CA qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix net de référence fixé par le CEPS, à laquelle on soustrait le total des remises annuelles versées.

Si le solde est négatif, l'assurance maladie doit restituer le montant de l'écart au laboratoire. Cependant, si le solde est positif, le laboratoire devra reverser à l'assurance maladie une remise de débouclage supplémentaire. Deux solutions de versement s'offrent au laboratoire, à l'image des modalités historiques des ATU apportées par la LFSS de 2020 :

- Soit le laboratoire verse le montant de la remise au cours des deux années suivant l'inscription de l'indication au remboursement ;
- Soit le laboratoire verse le montant de la remise décotée de 3%, au cours de l'année durant laquelle l'inscription au remboursement de l'indication a lieu.

Ainsi, ce nouveau système de remise permet d'unifier le mécanisme de régulation. De plus, il permet de rendre la sortie du dispositif d'accès précoce moins brutale pour le laboratoire. Cependant, si ce système est plus prévisible pour les industriels, les remises

dépendent du CAHT, qui ne représentent pas la valeur de la spécialité dans l'indication d'intérêt.

c. Arrêt de prise en charge⁵⁶

L'arrêt de la prise en charge du médicament au titre de l'accès précoce est automatique lors de l'inscription de l'indication au remboursement et la publication du prix au JO le cas échéant.

Toutefois, la prise en charge du médicament peut être arrêtée de façon prématurée dans les cas suivants :

- AAP suspendue ou retirée ;
- Refus de l'inscription de l'indication sur l'une des listes des médicaments remboursables ;
- Retrait de la demande d'AMM ou de la demande d'inscription de l'indication sur les listes des médicaments remboursables.

d. Continuité de traitement⁵⁹

La prise en charge des médicaments dans le cadre de l'accès précoce est subordonnée à l'engagement des laboratoires à assurer une continuité de traitement pendant toute la durée du dispositif et pendant une durée supplémentaire ne pouvant excéder un an suivant l'arrêt de la prise en charge précoce. Ce délai ne s'applique pas à une spécialité faisant l'objet d'un arrêt de commercialisation pour des raisons de sécurité des patients.

Dans le cas où, à l'issue du dispositif d'accès précoce, la spécialité est inscrite sur une des listes des spécialités remboursables dans l'indication d'intérêt, le laboratoire assure une continuité du traitement selon les conditions de prise en charge au titre de l'inscription sur les listes.

Cependant, dans le cas où, à l'issue du dispositif d'accès précoce, la spécialité n'est inscrite sur aucune des listes des spécialités remboursables dans l'indication d'intérêt, il est prévu que les conditions de prise en charge par l'assurance maladie soient maintenues pour une durée fixe ne pouvant excéder trois mois. Le laboratoire sera amené à reverser sous forme de remises la différence entre le CA facturé aux établissements de santé au titre de la période de continuité de traitement et le CA qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues à un prix de référence retenu par le CEPS, minoré des remises annuelles versées. Aussi, à l'issue de cette période de prise

⁵⁹ Article L162-16-5-4 – CSS - Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 - Modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 58

en charge supplémentaire, le laboratoire ne devra pas vendre son médicament à un prix supérieur au prix de référence retenu par le CEPS.

Tout manquement à l'obligation de continuité de traitement par le laboratoire peut être financièrement sanctionné par le CEPS.

Ainsi, pour conclure sur les nouvelles modalités de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'une AAP, les laboratoires devront faire face à des remises plus importantes annuellement, selon des calculs définis par tranche de CA. Cependant, la remise au débouclage sera moins importante pour les laboratoires, ceci rendant la sortie du dispositif moins difficile pour ces acteurs. De plus, ce nouveau système apporte plus de prévisibilité pour les laboratoires. Toutefois, le système réformé appelle à une bonne communication et coordination entre les différentes structures du laboratoire (maison mère et filiales) car un non-respect de certains délais réglementaires engendre des majorations de remises.

B. Accès compassionnel

Dans un premier temps, nous détaillerons les modalités de prise en charge d'un médicament faisant l'objet d'un accès compassionnel **(a)**. Puis, dans un second temps, nous présenterons les différents cas d'arrêt de prise en charge **(b)**.

a. Modalités de prise en charge⁶⁰

Un médicament bénéficiant d'un accès compassionnel est pris en charge par l'assurance maladie, pour une durée limitée, dans des conditions qui diffèrent en fonction du remboursement du médicament dans d'autres indications ou non.

En effet, si le médicament faisant l'objet de l'accès compassionnel est déjà inscrit sur l'une des listes des spécialités remboursables pour une autre indication, il est pris en charge dans les conditions du droit commun appliqué pour l'indication remboursée.

Cependant, si le médicament n'est inscrit sur aucune des listes des spécialités remboursables, il existe deux possibilités :

- Soit le médicament est pris en charge sur la base d'un forfait annuel par patient fixé par les ministres de la santé et de la sécurité sociale ;
- Soit le médicament est pris en charge sur la base d'une indemnité librement fixée par le laboratoire.

⁶⁰ Article L162-16-5-2 – CSS - Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 - Modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 58

Cette deuxième option est la nouveauté par rapport au système de prise en charge des RTU. Toutefois l'article L162-16-5-2 du CSS ne précise pas les conditions d'utilisation préférentielle de l'une ou de l'autre possibilité, ce qui engendre un facteur de difficulté pour les laboratoires en termes de prévisibilité.

Dans le cas où le laboratoire fixe son indemnité librement, il est contraint de reverser des remises annuelles à l'assurance maladie, selon le même processus que l'accès précoce. En effet, le laboratoire reverse des remises calculées sur la base du CAHT facturé aux établissements de santé au titre de l'indication d'intérêt. Selon le type d'autorisation, le barème progressif par tranche de CAHT fixé par le ministère de la santé et de la sécurité sociale diffère :

- Dans le cas des AAC, un barème divisé en quatre tranches est imposé (voir Figure 20)⁴³.
- Dans le cas des AAC pré-précoces, le barème imposé est le même que celui applicable aux AAP (voir Figure 19). Cependant, deux cas de majorations des taux sont prévus par la loi :
 - Lorsque le laboratoire ne dépose pas de demande d'AAP dans le délai réglementaire imparti, les taux sont majorés de 5 points. La majoration s'applique à l'expiration du délai de dépôt des dossiers et jusqu'à la sortie du dispositif d'AAC.
 - Lorsque le nombre d'autorisations pour la spécialité excède le seuil de 50 par an, la majoration est de 2 points. Cette dernière s'applique tous les 50 patients traités annuellement.

Ces majorations sont reconductibles chaque année et sont cumulatives.

Tout comme le système de l'AP, les mêmes modalités s'appliquent concernant la préservation d'une partie du CA des remises.

- Dans le cas des CPC, un barème divisé en six tranches est imposé (voir Figure 21)⁴³.

Pour la partie de CAHT* comprise entre	Taux de remises applicable
0 € et 1 000 000,00 €	0 %
1 000 000,01 € et 2 000 000,00 €	20 %
2 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 5 000 000,00 €	80 %

Figure 20 : Taux de remises annuelles des autorisations d'accès compassionnel, applicables par indication

Pour la partie de CAHT* comprise entre	Taux de remises applicable
0 € et 1 000 000,00 €	0 %
1 000 000,01 € et 2 000 000,00 €	10 %
2 000 000,01 € et 5 000 000,00 €	20 %
5 000 000,01 € et 10 000 000,00 €	40 %
10 000 000,01 € et 20 000 000,00 €	60 %
Au-delà de 20 000 000 €	80 %

Figure 21 : Taux de remises annuelles des cadres de prescription compassionnelle, applicables par indication

Enfin, les ministres de la santé et de la sécurité sociale peuvent imposer aux laboratoires bénéficiant d'un accès compassionnel pour un de leur médicament de déposer dans un délai déterminé une demande d'AMM ou une demande d'inscription au remboursement. Aussi, ils peuvent imposer le respect de conditions particulières de dispensation. Un non-respect de ces obligations expose les laboratoires à des sanctions financières ne pouvant excéder 10% du CA de l'entreprise réalisé en France sur le médicament.

b. Arrêt de prise en charge⁶⁰

Plusieurs cas d'arrêt de prise en charge du médicament au titre de l'accès compassionnel sont prévus par la loi :

- Lorsqu'une AAP est délivrée dans l'indication d'intérêt ;
- Lorsque le médicament fait l'objet d'un remboursement au titre de l'indication considérée et, le cas échéant, d'un prix publié au JO ;
- Lorsque l'AAC ou le CPC fait l'objet d'un retrait ou d'une suspension ;
- Lorsque la HAS identifie une alternative thérapeutique prise en charge sur l'une des listes des spécialités remboursables.

De plus, l'article L162-16-5-2 pose le principe de continuité de prise en charge du médicament lorsque l'AAC ou le CPC prend fin sous les conditions suivantes :

- Lorsque l'indication fait l'objet d'une AMM mais pas d'une inscription sur une des listes des spécialités remboursables. La prise en charge prend fin dans les sept mois suivant l'octroi de l'AMM ou dans le mois suivant l'octroi de l'AMM si aucune demande d'inscription n'a été déposée.
- Pour le traitement d'un patient donné, dont celui-ci a débuté et a été pris en charge dans le cadre d'une AAC. Cette continuité de prise en charge ne peut s'appliquer qu'à la condition que l'évaluation au titre de l'AMM soit favorable.

Ainsi, pour conclure sur les nouvelles modalités de prise en charge des médicaments faisant l'objet d'un accès compassionnel, la réforme de la LFSS de 2021 complexifie la prise en charge des médicaments en apportant une troisième possibilité de prise en charge *via* l'indemnité librement fixée par le laboratoire. L'expérience nous dira si le système s'avère assez prévisible pour les industriels. La soutenabilité financière de cette nouvelle modalité est assurée par des remises annuelles et une remise au débouclage.

Conclusion

La refonte de l'accès dérogatoire des médicaments en France, en vigueur depuis le 1^{er} juillet 2021, a permis de mettre en place de nombreuses modifications, tant sur le plan juridique et sanitaire, que sur le plan économique.

Sur le plan juridique et sanitaire, la réforme a drastiquement simplifié les procédures en regroupant les six dispositifs précédemment existants sous deux processus distincts par leur finalité : d'une part, l'accès précoce destiné à des médicaments innovants et qui ont vocation à faire l'objet d'un développement industriel et, d'autre part, l'accès compassionnel destiné à des médicaments non nécessairement innovants et qui n'ont pas nécessairement vocation à faire l'objet d'un développement par l'industriel. Aussi, l'objectif de cette réforme est de gagner en lisibilité en mettant à disposition de tous des documents types (modèles de PUT, dossier de demande, modèle de rapport de synthèse, etc), en créant un guichet dématérialisé et en harmonisant les critères d'éligibilité. Enfin, la réforme fixe des délais réglementaires d'évaluation et des engagements de la part des laboratoires afin d'encadrer les demandes dans le but de mettre à disposition des patients le plus rapidement possible ces nouvelles thérapies.

Sur le plan économique, des mesures étaient nécessaires afin de garantir la soutenabilité financière de l'accès dérogatoire des médicaments, face à l'arrivée de nouvelles thérapies innovantes et de plus en plus coûteuses. Ainsi, la réforme a permis d'instaurer des remises annuelles pour les laboratoires afin de diminuer les remises au débouclage et assurer la soutenabilité annuelle du système. Si la réforme apporte de la prévisibilité sur le plan économique pour l'accès précoce, elle complexifie néanmoins les modalités de prise en charge pour l'accès compassionnel. Aussi, les laboratoires sont contraints à des délais et des modalités de continuité de traitement, sous peine de sanctions financières.

La pratique à long terme de ce nouveau régime nous permettra de juger de la pertinence de ces nouvelles mesures et de l'impact pour les laboratoires.

Enfin, il est intéressant de constater que la PLFSS de 2022 prévoit, à titre expérimental, l'entrée en vigueur d'un nouveau dispositif appelé « accès direct ». Celui-ci permettrait à un médicament n'ayant pas pu bénéficier d'une AAP, d'être pris en charge, au titre de l'accès direct, pendant la période qui court entre l'obtention de l'avis de la HAS et la publication du prix au JO, à condition d'avoir obtenu un SMR important et un ASMR de I à IV. L'idée est de proposer un dispositif de prise en charge pour des médicaments apportant une amélioration du SMR en amont de leur prise en charge au titre du droit commun, afin de permettre un accès plus rapide des patients aux traitements.

Il sera important de suivre les étapes de la mise en place de ces nouveaux régimes ainsi que les résultats associés.

Références bibliographiques

- (1) Ministère des Solidarités et de la Santé, « Mésusage » (consulté le 01/05/2021) <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
- (2) Article L5111-1 - CSP – modifié par Loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 () JORF 27 février 2007
- (3) D. C. Delval et V. Nadjarian, « Essais cliniques portant sur le médicament : Évolution de la réglementation européenne » page 4 – 12 mars 2015 (consulté le 09/11/2020) <https://docplayer.fr/5398772-Essais-cliniques-portant-sur-le-medicament-evolution-de-la-reglementation-europeenne.html>
- (4) Q. de Launet, A. Brouard, et C. Doreau, « Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) : 50 ans d'histoire de l'évolution de la réglementation des médicaments en France » page 4 – 29/09/2015 (consulté le 09/11/2020)
- (5) Article R5126 - CSP - modifié par Décret n°90-872 du 27 septembre 1990 - art. 3 () JORF 29 septembre 1990
- (6) Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain
- (7) Règlement (CE) n°726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 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
- (8) « Qu'est-ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation ? » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » (consulté le 14/11/2020). [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/1)
- (9) Article R5121-76 – CSP - Modifié par Décret n°2013-66 du 18 janvier 2013 - art. 1
- (10) « Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) » - ANSM – Septembre 2014 (consulté le 22/11/2020)
- (11) LEEM, « Accès au marché » - 6 octobre 2020 (consulté le 24/05/2021) <https://www.leem.org/acces-au-marche>
- (12) Article L162-16-5-2 – CSS - Modifié par LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)
- (13) Article R163-32-1 – CSS – Abrogé par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 – art. 2
- (14) Article L5121-12 - CSP - modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 25
- (15) « CAPASTAT 1 g, poudre pour solution injectable » - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (consulté le 21/11/2020) <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel->

des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/CAPASTAT-1-g-poudre-pour-solution-injectable

- (16) « Bonnes pratiques de demandes d'ATUn » - ANSM – 09/2018 (consulté le 22/11/2020)
- (17) Article R5121-70 du CSP – Modifié par Décret n°2021-684 du 28 mai 2021 – art. 18
- (18) Article R5121-73-1 du CSP – Abrogé par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 – art. 1
- (19) RCP – Keytruda 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion (consulté le 12/12/2020)
- (20) « Annexe Avis n° 2015.0075/SEM du 22 juillet 2015 – Identification des alternatives pour un médicament post-ATU, pré-inscription » - HAS (consulté le 12/12/2020)
- (21) « Avis favorable du CHMP pour l'AMM de sept nouveaux médicaments (décembre 2016) » - My Pharma editions – 02/01/2017 (consulté le 12/12/2020) <https://www.mypharma-editions.com/avis-favorable-du-chmp-pour-lamm-de-sept-nouveaux-medicaments-decembre-2016>
- (22) « Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce » - Sénat – 13/06/2018 (consulté le 13/03/2021) <https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-569-notice.html>
- (23) Article R.163-32-1 - CSP - modifié par Décret n°2020-1090 du 25 août 2020 - art. 1
- (24) Article R. 5121-76-1 - CSP - modifié par DÉCRET n°2014-1703 du 30 décembre 2014 - art. 1
- (25) Article L. 5121-12-1 - CSP - modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 26
- (26) Article R5121-76-4 - CSP - modifié par DÉCRET n°2014-1703 du 30 décembre 2014 - art. 1
- (27) Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) - Principes et éléments d'information sur les modalités d'élaboration et de mise en œuvre par l'ANSM – ANSM – Octobre 2012 (consulté le 20/04/2021)
- (28) Fiche « Informations et procédures relatives à la réforme de l'accès précoce et compassionnel de certains médicaments » - Ministère des solidarités et de la santé – Juin 2021 (consulté le 12/08/2021) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf
- (29) « Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle » – OMÉDIT Hauts de France – 15/07/2021 (consulté le 02/10/2021) <https://omedit-hdf.arshdf.fr/prise-en-charge-des-produits-de-sante/autorisation-dacces-precoce-autorisation-dacces-compassionnel-et-cadre-de-prescription-compassionnelle/>
- (30) Guide « Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. Soumission d'une demande en vue de l'octroi d'une autorisation, d'un renouvellement, d'une modification ou d'un retrait » - ANSM et HAS – 08/07/2021 (consulté le 12/08/2021)

- (31) « Rapport d'information fait au nom 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 » - Sénat – Session ordinaire de 2017-2018 (consulté le 06/09/2021) <http://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-5691.pdf>
- (32) Guide « Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. Soumission d'une demande en vue de l'octroi d'une autorisation, d'un renouvellement, d'une modification ou d'un retrait. » ANSM / HAS – 02/09/2021 (consulté le 11/10/2021)
- (33) Article R5121-68 – CSP - Modifié par Décret n°2021-869 du 30 juin 2021 – art. 1
- (34) Article D5121-69-3 – CSP - Version en vigueur depuis le 02 juillet 2021
- (35) Article L5121-12 – CSP - Modifié par LOI n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V)
- (36) Guide « Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS » - HAS – Juin 2021 (consulté le 17/10/2021)
- (37) « Matrice de dossier type accès précoce » - HAS (consulté le 23/01/2022)
- (38) « OPDIVO 10 mg/ml & YERVOY 5 mg/ml, Solution à diluer pour perfusion » avis HAS - Septembre 2021 (consulté le 13/12/2021)
- (39) « FORXIGA 10 mg comprimé pelliculé » avis HAS - Octobre 2021 (consulté le 14/12/2021)
- (40) « Comprendre la maladie rénale chronique » - Ameli.fr – 16/07/2020 (consultée le 28/11/2021) <https://www.ameli.fr/paris/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/comprendre-maladie-renale-chronique>
- (41) Décision n° 2021.0274/DC/SEM du 21 octobre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité FORXIGA – HAS - 21/10/2021
- (42) Article L5121-12-1 – CSP - Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 - Modifié par Loi n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 58
- (43) « Fiche – Informations et procédures relatives à la réforme de l'accès précoce et compassionnel de certains médicaments » - Ministère des Solidarités et de la Santé – v300621 de Juin 2021
- (44) « Regarder en replay – Accès précoce et compassionnel aux médicaments : Quels changements pour les industriels ? » Webinaire du 02/07/2021 – HAS (consulté le 23/01/2022) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266450/fr/regarder-en-replay-acces-precoce-et-compassionnel-aux-medicaments-quels-changements-pour-les-industriels
- (45) Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur du 25 décembre 2016 au 14 juin 2018 - Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 97 (V)
- (46) Article L162-18 – CSS - Version en vigueur du 25 décembre 2016 au 14 juin 2018 - Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 97 (V) - Modifié par LOI n°2016-1827 du 23 décembre 2016 - art. 98

- (47) Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur du 28 décembre 2019 au 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 44 (V)
- (48) Article L162-16-5-4 – CSS - Version en vigueur du 01 mars 2019 au 01 juillet 2021 - Création LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)
- (49) Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur du 28 décembre 2019 au 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 - art. 44 (V)
- (50) « ANNEXE 9 : FICHES D'ÉVALUATION PRÉALABLE DES ARTICLES DU PROJET DE LOI » PLFSS 2020 (consulté le 06/02/2022)
- (51) Article L162-17-2-1 – CSS - Version en vigueur du 01 mars 2019 au 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n°2018-1203 du 22 décembre 2018 - art. 65 (V)
- (52) « Rapport d'activité 2020 » - ANSM – 05/10/2021 (consulté le 12/02/2022) <https://ansm-rapport-annuel.fr/.2020/#page=1>
- (53) « Le parcours du médicament en France ; place et rôle de la HAS » - HAS (consulté le 11/10/2021)
- (54) « Rapport d'activité 2020 » - CEPS – Décembre 2021 (consulté le 23/01/2022)
- (55) « Évolution récente des dépenses de médicaments sous Autorisation Temporaire d'Utilisation » - Les Comptes de la Sécurité Sociale – Septembre 2017 (consulté le 12/02/2022)
- (56) Article L162-16-5-1 – CSS - Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V)
- (57) Article L162-16-5-1-1 – CSS - Version en vigueur depuis le 01 juillet 2021 - Modifié par LOI n°2020-1576 du 14 décembre 2020 - art. 78 (V)
- (58) « Fiche explicative – Remises annuelles et majorations pour l'accès précoce et l'accès compassionnel » - Ministère des solidarités et de la santé – Juin 2021 – v300621 (consulté le 13/02/2022) https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf
- (59) Article L162-16-5-4 – CSS - Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 - Modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 58
- (60) Article L162-16-5-2 – CSS - Version en vigueur depuis le 25 décembre 2021 - Modifié par LOI n°2021-1754 du 23 décembre 2021 - art. 58

Annexes

Annexe 1 : Formulaire de demande d'ATU

DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

PDTAUT_FOR038 V.05

Document à faxer à l'ANSM, au 01 55 87 36 12

Patient				
NOM (3 prem. lettres)	PRENOM (2 prem. lettres)	Sexe	Date de naissance (JJ/MM/AAAA)	Poids (en kg)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Médicament (NOM ou DCI, dosage, forme pharmaceutique)	
<input type="text"/>	
Posologie	Durée de traitement
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Indication pour laquelle est demandée l'ATU
<input type="text"/>

J'atteste que le patient ne peut pas être inclus dans un essai clinique en cours.

• **Le médicament figure dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM et le patient ne peut être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte si elle existe :**

- J'atteste que la prescription répond aux critères d'octroi d'une ATU nominative pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande.
- La présente prescription ne répond pas à au moins un des critères d'octroi ou il n'existe aucun critère d'octroi mentionné dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande. Dans ce cas, justifier la demande ci-dessous.

• **Le médicament ne figure pas dans le référentiel des ATU nominatives de l'ANSM : veuillez justifier la demande** ci-dessous**

****Justification de la demande** (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, données bibliographiques ...) Joignez toutes pièces utiles et le motif de refus de l'ATU de cohorte, le cas échéant.

<input type="text"/>

En cas de renouvellement, **les informations supplémentaires suivantes sont demandées :**

Données relatives à l'**efficacité** du traitement instauré

<input type="text"/>

Des **effets indésirables** ont-ils été observés ? oui* non

* si oui, précisez (nature, intensité, durée...)

<input type="text"/>

**Si oui, vous devez déclarer cet effet indésirable sur le site www.signalement-sante.gouv.fr (ou directement auprès de votre CRPV), ou selon les modalités du protocole d'utilisation thérapeutique, s'il existe.*

Partie réservée au médecin prescripteur	Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé
NOM <input type="text"/> Service <input type="text"/>	NOM <input type="text"/> Date, signature et cachet
RPPS <input type="text"/> Date, signature et cachet	Tél <input type="text"/>
Tél <input type="text"/>	Fax <input type="text"/>
Fax <input type="text"/>	Email <input type="text"/>
Email <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Initiation
Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.	<input type="checkbox"/> Renouvellement N° ATU précédente <input type="text"/>

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Annexe 2 : Formulaire de demande d'ATUc



Demande d'ATU de cohorte

MEDICAMENT	
● Nom du médicament :	<input type="text"/>
- Dosage:	<input type="text"/>
- Forme pharmaceutique (a) :	<input type="text"/>
- Substance(s) active(s) :	<input type="text"/>
● Indication revendiquée :	<input type="text"/>
- Code ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)	<input type="text"/>

DEMANDEUR	
- Entreprise exploitant le médicament (nom, adresse)	<input type="text"/>
- Personne responsable pour tout contact : (nom, adresse, téléphone, fax, adresse électronique)	<input type="text"/>

Signature	

A	Date

1. Le médicament au regard du champ d'application de la procédure centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) instituée par le règlement (CE) n°726/2004 du 31 mars 2004
1.1 Est issu de l'un des procédés biotechnologiques mentionnés au 1 de l'annexe du règlement (CE) n°726/2004 :
<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
1.2 Contient une nouvelle substance active indiquée dans le traitement :
• du sida <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
• du cancer <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
• d'une maladie neurodégénérative <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
• du diabète <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
1.3 Est désigné comme médicament orphelin en application du règlement (CE) N°141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 :
<input type="radio"/> oui Date de désignation :
Indication :
<input type="radio"/> non Une demande de désignation est envisagée
<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
1.4 Contient une nouvelle substance active non autorisée dans la Communauté européenne au 20 Novembre 2005 (procédure centralisée optionnelle)
<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
1.5 Présente une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique, ou bien la délivrance d'une AMM selon la procédure centralisée présente pour les patients un intérêt au niveau communautaire (procédure centralisée optionnelle)
<input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non
Justification : <input type="text"/>

a : utiliser la liste des termes standards de la pharmacopée européenne

1

2. Critères de délivrance de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

Conformément aux dispositions de l'article L.5121-12 1° du I du Code de la santé publique, une autorisation peut être délivrée en vue de l'utilisation à titre exceptionnel de médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsque les conditions suivantes sont remplies : il n'existe pas de traitement approprié, l'efficacité et la sécurité de ces médicaments sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM et cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé. Cette ATU doit être sollicitée dans le cadre d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

2.1 Il s'agit d'un médicament destiné :

- a) au traitement oui non
à la prévention oui non
au diagnostic oui non
b) d'une maladie grave oui non
d'une maladie rare oui non

2.2 Il n'existe pas de traitement approprié : oui non

Justification :

2.3 L'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées oui non

Justification :

3. Renseignements administratifs :

Le médicament fait l'objet d'une demande d'AMM :

oui

Date de soumission à l'ANSM^b ou à l'Agence européenne des médicaments^b :

Nom du médicament :

non

Le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM^c : oui non

Si le titulaire s'engage à déposer une demande d'AMM :

Je soussigné(e)....., pharmacien responsable de (*nom de l'entreprise*) m'engage à déposer un dossier de demande d'AMM pour (*nom du médicament*), le (*date prévue de dépôt*), auprès de l'ANSM^b ou auprès de l'Agence européenne des médicaments^b

Signature :

3.2 Le médicament fait l'objet d'une ou de recherches biomédicales en France ou à l'étranger :

oui

(Fournir la liste des recherches biomédicales)

non

3.3 Le médicament est autorisé à l'étranger (AMM) :

oui

(Indiquer les pays et noms des médicaments correspondants, ainsi que la date de délivrance de l'autorisation)

Pays	Nom des médicaments	Date de l'AMM

Date prévue pour la soumission des prochains rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent :

non

3.4 Il existe une utilisation exceptionnelle, précoce, à l'étranger (pré-AMM) :

oui
Pays :
Indication :
Statut de l'utilisation :

non

3.5 Place du médicament par rapport à l'arsenal thérapeutique disponible en France :

3.6 Nombre de patients susceptibles d'être traités en France par ce médicament dans le cadre de l'ATU (par an) :

4 . Liste des documents / informations à joindre	Oui	Non
4.1 Copie de la demande d'AMM, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2 Lorsque le médicament est autorisé à l'étranger :		
4.2.1. copie de l'autorisation ou des autorisations délivrées par l'autorité compétente,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.2. copie du résumé des caractéristiques du produit correspondant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.2.3. dernier PSUR ou document équivalent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.3 Projet de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations rédigé en français	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4 Les projets, rédigés en français		
4.4.1. du résumé des caractéristiques du produit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.2. de la notice d'information des patients	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.4.3. de l'étiquetage	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5 Recherches biomédicales :		
4.5.1. Titres et objectifs des recherches en cours et/ou programmées en France ou à l'étranger dans la même pathologie, et identité du ou des investigateurs principaux,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.5.2. pour ce qui concerne les recherches menées en France : identité de l'ensemble des investigateurs et désignation du ou des lieux de recherche et état d'avancement des recherches.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.6 Copie de la désignation comme médicament orphelin, le cas échéant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.7 Copie de tout avis scientifique relatif au médicament, adressé au demandeur par l'ANSM, l'Agence européenne des médicaments ou toute autorité compétente d'un autre Etat partie à l'Accord sur l'Espace économique européen, le cas échéant,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.8 Toute information relative à une utilisation à titre exceptionnel et précoce (pré-AMM) dans un autre pays	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.9 Dossier relatif au médicament		
a) dossier de demande d'AMM	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ou		
b) dossier du médicament expérimental actualisé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
en 5 exemplaires papiers	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
et sous format électronique	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 3 : Courrier type d'engagement de dépôt d'une demande d'AP

Réforme de l'accès précoce et compassionnel en France Engagement au dépôt d'une demande d'autorisation d'accès précoce

*Amendments to the French regulation relating to the early and compassionate accesses authorizations-
Commitment to apply for an early access authorization application.*

INFORMATIONS A COMPLETER PAR LE LABORATOIRE <i>INFORMATION TO BE FILLED IN BY THE COMPANY</i>	
Nom du laboratoire <i>Name of the company</i>	
Dénomination du médicament (préciser tous les dosages et la forme pharmaceutique) <i>Name of the drug (specify all the dosages and pharmaceutical form)</i>	
Indication dans laquelle l'autorisation d'accès compassionnel a été demandé <i>Indication for which the compassionate access authorization was requested</i>	
Maladie rare <i>Rare disease</i>	Oui / Yes Non / No
Ce médicament fait ou a fait l'objet d'essais cliniques en vue d'un dépôt de demande d'AMM en France ou Europe dans l'indication ci dessus. <i>This drug is the subject of an ongoing or completed clinical trial in order to file a MA application in France or Europe for the above indication</i>	Oui / Yes Non / No
Si oui, vous vous engagez à déposer une demande d'autorisation d'accès précoce dans cette indication* <i>If yes, you agree to submit an early access authorization application in this indication*.</i>	Oui / Yes Non / No
Si oui, précisez la date estimée du dépôt, dans la limite des délais réglementaires (12 mois ou 18 mois pour les maladies rares). <i>If yes, please specify the estimated date for filing this application within the regulatory timeframes (12 months or 18 months for rare diseases)</i>	
Si la date de dépôt estimée est supérieure aux délais précités, justifier ce délai. <i>If the estimated date for this application is greater than the aforementioned deadlines, please justify this delay.</i>	
Date estimée du dépôt de la demande d'AMM <i>Estimated date of filing of the MA application</i>	
Disponibilité de votre médicament dans le cadre de l'AAC, dans l'indication considérée <i>Availability of your drug under the compassionate access (AAC), in the considered indication</i>	Oui / Yes Non / No

Réforme de l'accès précoce et compassionnel en France
Engagement au dépôt d'une demande d'autorisation d'accès précoce

*Amendments to the French regulation relating to the early and compassionate accesses authorizations-
Commitment to apply for an early access authorization application.*

*En cas de refus d'engagement à soumettre une demande d'accès précoce dans une indication pour laquelle un développement est en cours en vue de l'obtention d'une AMM, le médicament n'est pas/plus éligible au dispositif d'autorisation d'accès compassionnel tel que prévu à l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique et les demandes d'initiation de traitement ne peuvent pas /plus être instruites par l'ANSM.

If the company refuse to commit to apply for an early access authorization, in the indication for which there is an ongoing clinical development in order to apply for a future MAA, the medicinal product is no/ no more eligible for compassionate use authorizations according to L.5121-12-1 du French Health Code. The request of initiation treatment can not / no more be granted by the ANSM.

Fait à :

Le :

Signature :

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : MAES

Prénom : Marie-Camille

Titre de la thèse :

Loi de Financement de la Sécurité Sociale 2021 : des Autorisations Temporaires d'Utilisation et Recommandations Temporaires d'Utilisation aux Autorisations d'Accès Précoce et Autorisations d'Accès Compassionnel

Mots-clés :

Autorisation temporaire d'utilisation, recommandation temporaire d'utilisation, accès précoce, accès compassionnel, LFSS 2021, accès dérogatoire des médicaments en France, refonte du système.

Résumé :

En France, un médicament doit obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour être commercialisé. Cependant, il existe un système dérogatoire permettant à des médicaments traitant des maladies graves ou rares d'être utilisés de façon précoce et dans des conditions précises, lorsqu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique pour les patients.

Ainsi, depuis les années 1990, ce système d'accès dérogatoire dispose d'un cadre réglementaire, qui n'a cessé d'évoluer afin de s'adapter aux nouveaux besoins de santé publique. Malgré son évolution, le dispositif s'est complexifié et a perdu en efficacité et attractivité.

Ainsi, la réforme de la LFSS de 2021 vise une refonte totale du système d'accès dérogatoire des médicaments en France. Son objectif est d'assurer la pérennité du dispositif et de l'améliorer, tant sur le plan sanitaire et juridique que sur le plan économique.

Membres du jury :

Président : Mme PERROY Anne-Catherine - Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Assesseur : Mme LEHMANN Hélène - Maître de Conférences des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Membre extérieur : Mme ASSOUN Sarah – Pharmacien Affaires Réglementaires