

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 octobre 2022

Par Mr Pierre Masson

**L'accès précoce en France, analyse de l'impact du niveau d'ASMR sur la
corrélation entre le niveau d'indemnité demandé et le prix facial négocié**

Membres du jury :

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

Assesseure : Mme LEHMANN Hélène - Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Membre extérieur : Mme ARZUL Tatiana – Responsable prix – AbbVie

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	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Christel BEAUCOURT
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens	Kathleen O'CONNOR
Vice-président Ressources humaines	Jérôme FONCEL
Directrice Générale des Services	Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen	Guillaume PENEL
Vice-Doyen Recherche	Éric BOULANGER
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoires-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyenne Vie de Campus	Claire PINÇON
Vice-Doyen International et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyen étudiant	Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études	Benjamin BERTIN
Assesseur aux Ressources et Personnels	Stéphanie DELBAERE
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	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.	SERGHÉRAERT	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

À ma directrice de thèse, Mme Anne-Catherine PERROY,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse. Merci également pour votre disponibilité ainsi que pour l'ensemble de vos enseignements à la faculté, et en Master 2 AREIPS, qui m'auront permis de me lancer dans le domaine de l'Accès au Marché.

À Mme Hélène LEHMANN,

Je vous remercie d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de mon jury de thèse.

À Mme Tatiana ARZUL,

Je te remercie de m'avoir accompagné dans ce travail. C'est un réel plaisir de pouvoir te compter parmi les membres de mon jury de thèse mais également de collaborer avec toi chez AbbVie. Ta bonne humeur et ta rigueur constante sont une vraie source de motivation au quotidien.

À mes parents,

Merci pour tout l'amour que vous me portez et pour votre soutien sans faille depuis le début de mes études. Vous avez tout mis en place pour que je sois dans les meilleures conditions pour réussir. Je n'aurai jamais réalisé tout cela sans vous. Mille merci, je vous aime !

À mes grands frères et ma grande sœur,

Merci pour votre amour et toute la bienveillance que vous avez pu m'apporter. J'ai une chance inouïe d'avoir pu grandir et évoluer à vos côtés.

À Mic,

Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je sais que nous avons encore énormément de choses à vivre tous les deux. C'est n'est que le début d'une longue et belle histoire. Surtout, ne change rien, je t'aime !

À ma famille,

Merci pour tous ces moments si importants que nous avons pu vivre tous ensemble. Merci pour votre énergie et vos encouragements. Je suis fier d'appartenir à la très grande famille des ami(e)s de Cherisy !

À mes amis,

Merci pour ces beaux moments que vous m'avez fait vivre. Du lycée avec mes deux acolytes Florent et Maxence, à mes années lilloises avec Martin, Dudu, Mercier, Kevin, Florian et Guerbb mais également aux années de pharmacie avec Marilou et Philou, j'ai passé des années mémorables grâce à vous. Je sais que j'aurai la chance de pouvoir toujours vous trouver à mes côtés.

Table des matières

Remerciements	13
Table des matières.....	15
Figures.....	18
Tableaux.....	19
Abréviations.....	20
Introduction.....	22
Partie A : Parcours d'accès au marché des médicaments en France et Autorisation Temporaire d'Utilisation comme accès dérogatoire.....	24
<i>I. Parcours d'accès au marché des médicaments en France.....</i>	<i>24</i>
A. Les essais cliniques	24
B. L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)	27
C. L'évaluation par la Haute Autorité de Santé.....	28
a) Présentation de la HAS	28
b) Le Service Médical Rendu.....	30
c) L'Amélioration du Service Médical Rendu	30
d) L'évaluation médico-économique	31
D. La négociation du prix des médicaments avec le Comité Economique des Produits de Santé.....	31
a) Présentation du CEPS	32
b) Coût de traitement de référence	33
c) La négociation du prix facial et du prix net	34
<i>II. Autorisation Temporaire d'Utilisation, un accès dérogatoire des médicaments en France, de 1994 à 2021</i>	<i>36</i>
A. Définition	36
B. ATU nominative et ATU de cohorte	39
C. Les ATU en quelques chiffres	39
D. Le financement des médicaments en ATU et en post-ATU	40
Partie B : Le constat économique du système des ATUs en France.....	44

<i>I. Présentation et analyse des études disponibles dans la littérature</i>	44
A. Les études portant sur l'impact de l'ASMR sur la différence de prix entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié.....	44
B. Comparaison du système d'accès au marché allemand avec le système d'accès dérogatoire français.....	47
<i>II. Constitution de la base de données</i>	49
A. Méthodologie	49
B. Sources de données	50
C. Données ajoutées dans la base de données	51
a) ATUn est ATUc recensées dans la base de données	51
b) Echantillon d'analyse retenu dans l'étude	53
c) Aires thérapeutiques concernées par l'échantillon d'analyse	55
<i>III. Analyse des résultats de l'étude</i>	56
A. Niveaux de SMR de l'échantillon d'analyse	56
B. Corrélation existante entre le niveau d'ASMR obtenu et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix final négocié	57
C. Impact du niveau d'ASMR sur les délais de négociation du prix du médicament ..	64
D. Corrélation entre la taille de la population cible et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix final négocié	67
Partie C : Réforme du système d'accès précoce en France et perspectives	69
<i>I. Accès précoce et accès compassionnel, les nouveaux systèmes d'accès dérogatoires des médicaments en France</i>	69
A. Deux nouveaux systèmes d'accès dérogatoire des médicaments en France.....	69
a) L'accès précoce.....	70
b) L'accès compassionnel	73
B. Mécanismes de prise en charge des médicaments en accès précoce et accès compassionnel.....	74
a) Prise en charge des médicaments en accès précoce.....	74
b) Prise en charge des médicaments en accès compassionnel	76
<i>II. Décisions d'autorisations d'accès précoce publiées depuis la mise en place de la réforme</i>	78

a) Répartition des décisions d'AP depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de leur type et de leur statut.....	78
b) Répartition des décisions d'AP en fonction des aires thérapeutiques.....	79
c) Décisions d'AP pré-AMM.....	80
d) Décisions d'AP post-AMM	82
e) Un manque de données économiques	84
Conclusion	85
Annexes	86
Bibliographie	88

Figures

<i>Figure 1 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament(2)</i>	26
<i>Figure 2 : Le circuit d'évaluation du médicament en France après l'obtention de l'AMM</i>	29
<i>Figure 3 : Différence entre le prix facial et le prix net</i>	35
<i>Figure 4 : Le positionnement de l'accès précoce dans le processus d'accès au marché en France (21)</i>	38
<i>Figure 5 : Bilan des ATU nominatives de 2016 à 2020</i>	40
<i>Figure 6 : Bilan des ATU de cohorte de 2016 à 2020</i>	40
<i>Figure 7 : Montant global des remboursements par l'Assurance Maladie entre 2017 et 2019</i>	41
<i>Figure 8 : Résumé des modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU</i>	43
<i>Figure 9 : Différence entre le niveau d'indemnité et le prix facial négocié pour 33 ATUc (ISPOR 2018)(31)</i>	45
<i>Figure 10 : Délais entre la date d'octroi de l'ATU et la date de publication du prix au JO(31)</i>	45
<i>Figure 11 : Analyse comparative du niveau d'ASMR obtenu pour les médicaments en ATU versus les médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une ATU(34)</i>	47
<i>Figure 12 : Différence entre les résultats de l'évaluation pressentis par le laboratoire et les résultats de l'évaluation obtenus par les autorités de santé allemandes sur les bénéfiques d'un médicament</i>	48
<i>Figure 13 : Répartition des ATUc et ATUn ajoutées dans la base de données</i>	52
<i>Figure 14 : Répartition du nombre d'ATUc et d'ATUn octroyées entre 2010 et 2021</i>	53
<i>Figure 15 : Répartition des ATUn éligibles à l'analyse par aire thérapeutique</i>	54
<i>Figure 16 : Répartition des ATUc de l'échantillon d'analyse par aire thérapeutique</i>	55
<i>Figure 17 : Répartition des niveaux de SMR des ATUc de l'échantillon d'analyse</i>	56
<i>Figure 18 : Répartition des niveaux d'ASMR des ATUc de l'échantillon d'analyse</i>	57
<i>Figure 19 : Différentiel de prix en pourcentage entre le prix de l'ATU et le prix négocié pour les 46 ATUc de l'analyse</i>	62
<i>Figure 20 : Délais de prise en charge des ATUc</i>	64
<i>Figure 21 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU</i>	65

<i>Figure 22 : Délais (jours) entre l'avis CT la publication du prix au JO en fonction du niveau d'ASMR</i>	67
<i>Figure 23 : Tableau de remises annuelles applicables en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAP (45).</i>	75
<i>Figure 24 : Tableau de majorations des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAP (45).</i>	76
<i>Figure 25 : Tableau de remises annuelles applicable en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAC (45).</i>	77
<i>Figure 26 : Tableau de majoration des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAC « pré ou très précoce » (45).</i>	77
<i>Figure 27 : Tableau de remises applicables dans le cadre d'un CPC en fonction du chiffre d'affaires hors taxes(45).</i>	78
<i>Figure 28 : Répartition des décisions d'AP depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de leur type et leur statut(47)</i>	79
<i>Figure 29 : Répartition des décisions d'AP rendues depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de l'aire thérapeutique(47)</i>	80
<i>Figure 30 : Décisions d'AP pré-AMM(47)</i>	81
<i>Figure 31 : Décisions d'AP post-AMM(47)</i>	83
<i>Figure 32 : Répartition des décisions d'AP post-AMM et avis de CT dans le cadre du droit commun pour des médicaments précédemment en ATU dans l'indication considérée(47)</i>	84

Tableaux

<i>Tableau 1 : Données recensées dans la base pour chaque médicament éligible</i>	49
<i>Tableau 2 : Corrélacion entre le niveau d'ASMR et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié indépendamment de l'aire thérapeutique.</i>	58
<i>Tableau 3 : Corrélacion entre le niveau d'ASMR et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié pour les médicaments en oncologie</i>	60
<i>Tableau 4 : Comparaison de l'ancien régime versus le nouveau régime d'accès dérogatoire des médicaments en France</i>	70
<i>Tableau 5 : Analyse des discordances entre l'ANSM et la HAS dans l'évaluation des demandes d'AP pré-AMM.</i>	82

Abréviations

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BdM_IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
CBNPC	Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
CEESP	Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human use
CSS	Code de la Sécurité Sociale
CT	Commission de la Transparence
DCI	Dénomination Commune Internationale
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAS	Haute Autorité de Santé
ISPOR	Professional Society for Health Economics and Outcomes Research,
JO	Journal Officiel
LEEM	Les Entreprises du médicament
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
P&R	Prix et Remboursement
SMR	Service Médical Rendu

UNCAM Union National des Caisses d'Assurances Maladie

UCD Unité Commune de Dispensation

Introduction

La réglementation des prix et la politique de remboursement des médicaments ont un impact direct sur l'accès des patients aux produits pharmaceutiques. Dans ce contexte, les programmes d'accès précoce ont été développés pour réduire le délai d'obtention du médicament en cas de maladies graves, lorsqu'il n'existe pas de thérapie alternative appropriée.

Bien que ce programme représente une opportunité pour les patients et les entreprises pharmaceutiques, les industriels doivent anticiper l'impact potentiel du prix des médicaments en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) sur leurs futurs prix négociés en France et dans d'autres pays européens.

L'accès précoce en France permet d'avoir un prix de lancement qui sera ensuite réévalué lors de la négociation avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). Seulement quelques études mettent en avant le lien qui existe entre le prix du médicament en ATU et le prix facial négocié une fois l'AMM obtenue. Étant donné le système de négociation de prix en France, il est aisé de supposer que le niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) attribué par la Haute Autorité de Santé (HAS) aura un impact important sur ce lien qui existe entre ces deux prix. Le niveau d'ASMR étant l'un des critères que le CEPS doit prendre en compte pour fixer le prix des médicaments comme indiqué dans l'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale(1).

C'est pourquoi, l'objectif de cette étude a été de montrer et de quantifier l'effet du niveau d'ASMR sur le lien qui existe entre le montant de l'indemnité fixé par le laboratoire et le prix facial négocié. Pour ce faire, une analyse descriptive des médicaments ayant obtenu une ATU entre 2010 et 2021 a été réalisée. Il est important de noter que ce système d'accès dérogatoire appelé ATU a été réformé le 1^{er} juillet 2021, pour devenir ce que l'on appelle aujourd'hui le système d'Accès Précoce (AP). Ce nouveau système a pour objectif de palier aux freins et aux limites identifiés par le système des ATU. Également, il a pour ambition de pérenniser ce système d'accès dérogatoire tout en garantissant sa soutenabilité financière.

Au travers de cette thèse, il sera présenté dans un premier temps le parcours d'accès au marché des médicaments en France et les Autorisation Temporaire d'Utilisation comme accès

dérogatoire (**Partie A**). Par la suite, nous ferons le constat économique de l'accès dérogatoire en France (**Partie B**) avant de présenter le nouveau système d'Accès Précoce et ses perspectives (**Partie C**).

Partie A : Parcours d'accès au marché des médicaments en France et Autorisation Temporaire d'Utilisation comme accès dérogatoire

Dans cette partie, nous étudierons dans un premier temps le parcours d'accès au marché des médicaments en France, des essais cliniques à la fixation du prix (**I**). Puis, dans un second temps, nous développerons les Autorisations Temporaires d'Utilisation comme accès dérogatoire des médicaments en France jusqu'à 2021 (**II**).

I. Parcours d'accès au marché des médicaments en France

Le développement d'un nouveau médicament débute par la réalisation d'essais cliniques (**A**). Puis s'ensuivent les étapes d'Autorisation de Mise sur le Marché (**B**), d'évaluation par la Haute Autorité de Santé (**C**) et de négociation du prix avec le Comité Economique des Produits de Santé (**D**).

A. Les essais cliniques

Le parcours d'accès au marché est une étape longue et cruciale pour un médicament. La figure ci-dessous (Figure 1) illustre le parcours d'accès au marché d'un médicament de l'étape de recherche à la mise à disposition aux patients.

En effet, après avoir été sélectionné parmi des milliers de principes actifs, le candidat médicament est testé en phase préclinique sur des modèles animaux pour s'assurer de son innocuité. Une fois cette phase de développement préclinique terminée, le médicament est administré chez l'Homme, par principe, selon trois phases bien distinctes.

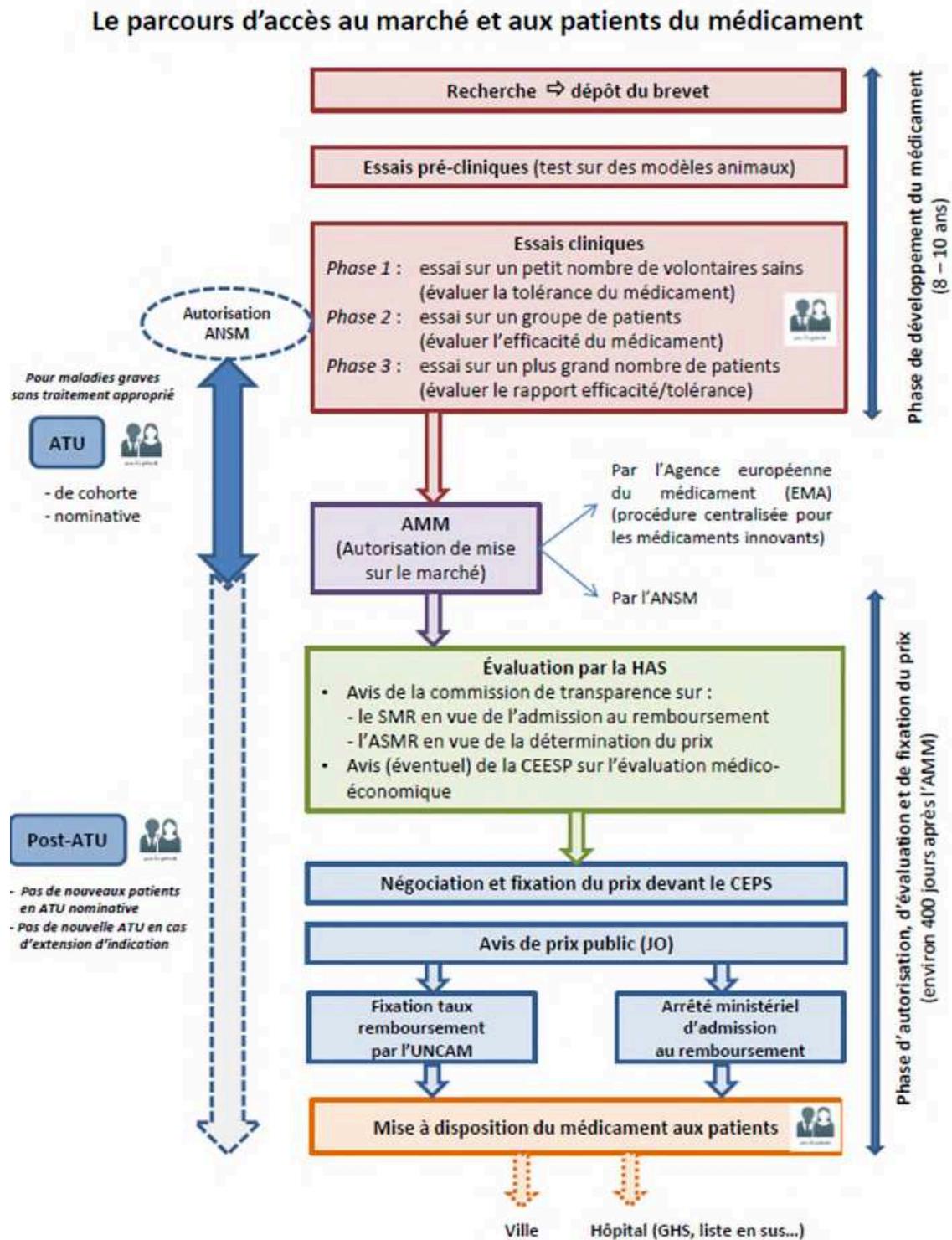
La phase I des essais cliniques chez l'Homme a pour objectif principal d'évaluer la tolérance du médicament. Pour cela, seuls quelques volontaires sains sont inclus dans ces études. Cette première phase a également pour but d'étudier la biodisponibilité du médicament et de déterminer la dose maximale tolérée par l'Homme.

Une fois toutes ces données collectées, le candidat médicament débute la phase II du processus d'étude clinique chez l'Homme. Les objectifs de celle-ci sont d'une part d'étudier l'efficacité

du traitement et d'autre part d'approfondir les connaissances sur la tolérance du médicament. Ainsi, la dose optimale à administrer chez le patient pourra être déterminée. Pour ce faire, le traitement est administré à un groupe de patients atteints de la maladie ciblée.

Enfin, la dernière étape du développement clinique du médicament correspond à l'essai de phase III. Ce dernier a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement chez un grand groupe de patients malades. De plus, cette étape permet de comparer le traitement à un traitement actif ou à un placebo.

Figure 1 : Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament(2)



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

Une fois que le traitement a répondu favorablement aux étapes de développement pré-clinique et cliniques détaillées ci-dessus, le laboratoire peut déposer un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) auprès de l'autorité de santé compétente.

L'obtention d'une AMM est un prérequis obligatoire pour pouvoir commercialiser un médicament en France. Ce principe est posé à l'article 6 de la directive européenne 2001/83/CE(3) qui précise « *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, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) n° 2309/93* ».

On retrouve également cette obligation transposée en droit français dans l'article L5121-8 du CSP(4) 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 en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, du 31 mars 2004, [...] doit faire l'objet, avant sa mise sur le marché ou sa distribution à titre gratuit, d'une autorisation de mise sur le marché délivrée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* »

Dans le cadre d'une procédure nationale, décentralisée ou de reconnaissance mutuelle, l'autorité compétente qui délivre l'AMM est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). En revanche, dans le cas d'une procédure centralisée européenne, l'AMM est délivrée par la Commission européenne après avis de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA). Une AMM est délivrée pour une durée de 5 ans selon 3 critères :

- Qualité : dans un objectif d'assurer la reproductibilité du processus de fabrication du médicament,
- Sécurité et Efficacité : faisant suite aux différentes étapes de développement clinique présentées précédemment et dans un but d'obtenir une balance bénéfice/risque favorable pour le patient dans une pathologie considérée.

A noter que la quasi-totalité des médicaments innovants sont évalués selon une procédure centralisée. Cela s'explique notamment par le fait que, en application du règlement européen n°726/2004 du 31 mars 2004(5), cette procédure est obligatoire pour :

- les produits issus de la biotechnologie ;
- les médicaments de thérapie innovante (thérapies génique, cellulaire ou tissulaire) ;
- les médicaments orphelins ;
- les produits contenant toute nouvelle substance pour traiter le syndrome d'immunodéficience acquise, le cancer, une maladie neurodégénérative, le diabète, ou d'autres dysfonctionnements immunitaires et maladies virales.

Cette procédure centralisée a pour avantages de bénéficier d'une évaluation unique et d'une autorisation unique pour l'ensemble des pays de l'Union Européenne.

C. L'évaluation par la Haute Autorité de Santé

Dès lors que le laboratoire titulaire de l'AMM d'un médicament souhaite l'inscrire sur la liste des spécialités remboursables, l'évaluation scientifique réalisée dans le cadre de l'obtention de l'AMM est suivie d'une procédure d'évaluation thérapeutique et, dans certains cas, médico-économique par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Nous débuterons par une présentation rapide de la HAS **(a)**. Puis, nous détaillerons la procédure d'évaluation thérapeutique consistant en particulier en la détermination du Service Médical Rendu **(b)** et de l'Amélioration du Service Médical Rendu **(c)**. Enfin, nous évoquerons la procédure d'évaluation médico-économique **(d)**.

a) Présentation de la HAS

La HAS se compose de huit commissions spécialisées chargées d'instruire les dossiers sur ses différents champs de compétences. L'évaluation thérapeutique des médicaments relève plus spécifiquement de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS, instance scientifique indépendante composée de 21 experts avec voix délibérative (médecins, pharmaciens, cliniciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie, membres des associations de patients et d'usagers). Elle a pour rôle d'évaluer « *les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le*

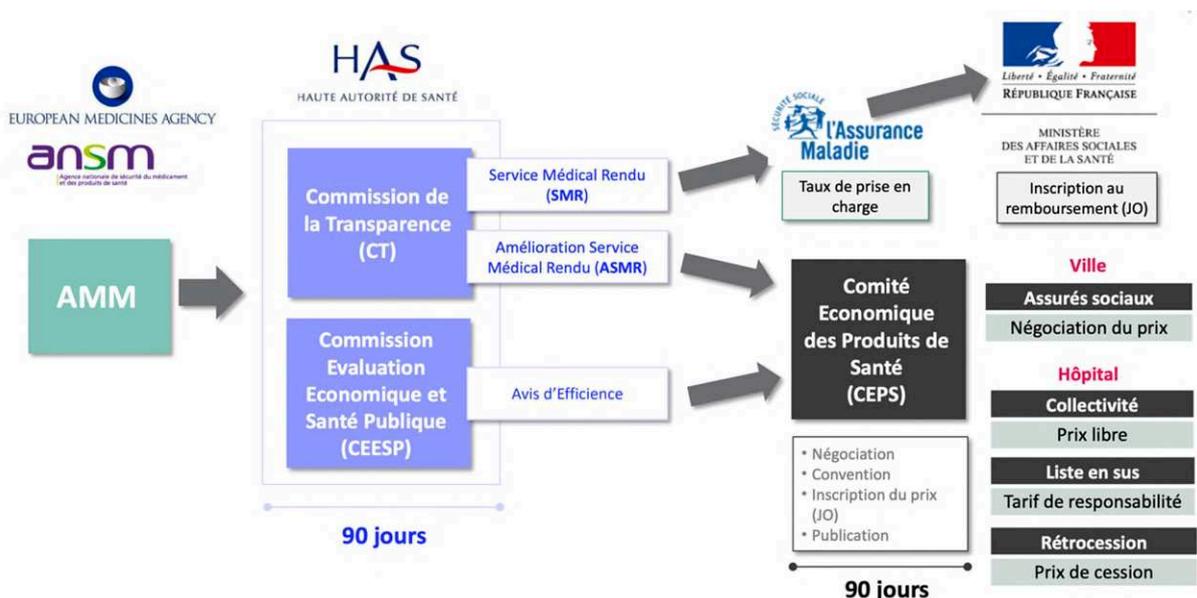
laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L162-17 du code de la sécurité sociale (CSS) et L5123-2 du code de la santé publique (CSP) »(6). Également, la CT contribue au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ainsi, la CT doit rendre un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale en vue de la prise en charge des médicaments et de la fixation de leur prix, en appréciant :

- d'une part, le service médical rendu (SMR) qui sert à déterminer si un médicament doit être remboursé et à quel taux ;
- d'autre part, l'amélioration du service médical rendu (ASMR) notamment pris en compte pour la fixation du prix.

Comme précisé dans la Directive Européenne du 21 décembre 1988 ainsi que dans la figure ci-dessous (Figure 2), le délai entre la réception de la demande de remboursement et la publication au Journal Officiel (JO) est fixé à 180 jours(7). La répartition théorique de ce délai conduit à estimer à 90 jours la phase d'évaluation par la HAS. En pratique, il a été constaté que ces délais n'étaient pas respectés. En effet, le LEEM a mené une enquête sur la période de 2012 à 2017. Les résultats montrent que le délai moyen entre le dépôt du dossier de demande de remboursement et la publication de l'avis de la CT était de 164 jours(8), clock stop compris.

Figure 2 : Le circuit d'évaluation du médicament en France après l'obtention de l'AMM



b) Le Service Médical Rendu

Le service médical rendu (SMR) permet de déterminer si le médicament a suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale. Conformément à l'article R. 163-3 du CSS(9), l'appréciation de ce critère prend en compte plusieurs aspects :

- « *la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué,*
- *l'efficacité et les effets indésirables du médicament,*
- *sa place dans la stratégie thérapeutique notamment au regard des autres thérapies disponibles,*
- *le caractère préventif, curatif ou symptomatique du médicament,*
- *son intérêt pour la santé publique (gravité de la maladie et prévalence, besoin médical, impact sur la qualité de vie, impact sur l'organisation des soins...) ».*

Il existe plusieurs niveaux de SMR, apportant un éclairage scientifique et clinique à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) et au ministre en charge de la santé afin de déterminer si un médicament doit être remboursé et à quel taux :

- SMR majeur ou important : taux de remboursement de 65 % ;
- SMR modéré : taux de remboursement de 30 % ;
- SMR faible : taux de remboursement de 15 % ;
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps.

c) L'Amélioration du Service Médical Rendu

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est un critère permettant d'évaluer le progrès thérapeutique que le médicament est susceptible d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles, au regard :

- des données comparatives disponibles en termes d'efficacité et de tolérance (niveau de preuve, quantité d'effet, extrapolation en pratique clinique) ;
- du besoin thérapeutique et de sa couverture ;

- de l'impact sur la qualité de vie.

Les différents niveaux d'ASMR apportent un éclairage scientifique et clinique au CEPS et au ministre qui sera par la suite l'un des éléments pris en compte pour la fixation du prix des médicaments :

- ASMR I, majeure ;
- ASMR II, importante ;
- ASMR III, modérée ;
- ASMR IV, mineure ;
- ASMR V, inexistante (signifie « absence de progrès thérapeutique ») : dans ce cas, le médicament ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement.

d) L'évaluation médico-économique

Une autre mission non négligeable de la HAS est de réaliser une évaluation médico-économique qui met en regard le coût du médicament avec ses conséquences sur l'organisation des soins. Cette mission relève depuis 2008 de la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS, dont la composition est différente de celle de la CT. Celle-ci formule un avis sur le rapport coût/efficacité des actes, médicaments ou dispositifs médicaux susceptibles d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie. Elle est prise en compte comme critère de fixation du prix du médicament depuis 2012.

Pour les médicaments, cette procédure s'applique à ceux réputés les plus innovants (ASMR I à III) et pouvant présenter un impact « significatif » sur les dépenses de l'assurance maladie, c'est-à-dire estimés à un coût de plus de 20 millions d'euros dans l'indication considérée durant les deux premières années de commercialisation.

D. La négociation du prix des médicaments avec le Comité Economique des Produits de Santé

Sur la base des résultats de l'évaluation faite par les Commissions précitées de la HAS, et notamment de l'ASMR, s'engage la négociation et la fixation du prix du médicament entre l'entreprise et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS).

Dans un premier temps, nous présenterons le CEPS (a). Puis, nous développerons la notion de « coût de traitement de référence », étroitement liée au niveau de l'ASMR (b) avant de détailler le processus de négociation du prix facial et du prix net (c).

a) Présentation du CEPS

Le CEPS est un organisme interministériel placé sous l'autorité conjointe des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie. Sa formation délibérante en matière de médicament est composée, outre son président et son vice-président, de cinq représentants de l'administration, de trois représentants de l'assurance maladie et d'un représentant des complémentaires santé. Selon la Directive Européenne du 21 décembre 1988(7), le délai réglementaire pour la négociation du prix du médicament est fixé à 90 jours. En pratique, de même que pour le délai octroyé à la HAS, on constate qu'il est également bien souvent dépassé.

La négociation du prix du médicament entre un laboratoire et le CEPS se déroule dans le cadre d'un dispositif combinant cadre réglementaire et cadre conventionnel. En effet, la détermination et la révision du prix des médicaments est encadré par :

- Des textes législatifs et réglementaires (principalement le Code de la Sécurité Sociale (CSS)) ;
- L'accord Cadre signé entre le Leem et le CEPS ;
- Les lettres d'orientations ministérielles (LOM) données au CEPS ;
- La doctrine du CEPS ;
- Les conventions individuelles entre le CEPS et le laboratoire.

Le mode de fixation des prix se fonde donc tout d'abord sur les dispositions prévues par le CSS. Les articles L162-16-4 (1) et L162-17-4 (10) du CSS prévoient que le prix de vente des médicaments est fixé par convention entre le laboratoire et le CEPS, pour une durée maximale de 4 ans. Ces conventions déterminent notamment le prix facial hors taxe (PFHT) du médicament, le montant des remises éventuelles, les engagements de transmission de certaines données par le laboratoire, les évolutions de prix du médicament, etc. Aussi, il est important de noter que le prix de vente peut être baissé par convention ou, à défaut, par décision du CEPS.

Le second référentiel est « l'accord cadre ». Celui-ci est signé pour une durée de 3 ans entre le syndicat des entreprises pharmaceutiques [le LEEM] et le CEPS. Le dernier accord cadre a été signé le 5 mars 2021(11) et couvre la période de 2021 à 2024. Ce texte permet d'assurer une certaine prévisibilité des négociations et d'en poser les principes directeurs. Il permet également de préciser et/ou compléter les modalités pratiques d'application des textes législatifs et réglementaires. De plus, l'accord cadre fournit dans son annexe un modèle de convention individuelle qui pourra être utilisé pour conclure les accords entre le laboratoire et le CEPS.

Le troisième référentiel cadrant les négociations est la lettre d'orientation ministérielle (LOM). Cette lettre, adressée au président du CEPS et rédigée par plusieurs ministres avec entre autres le ministre de la Santé et le ministre de l'Economie, a pour but de définir la politique économique propre à la négociation des prix des médicaments.

A titre d'exemple, on retrouve dans la LOM datée du 4 février 2019 des directives sur le processus de négociation des prix : « *Votre mission de tarification s'inscrit dans une politique générale de santé publique et d'économie de la santé avec l'objectif principal de permettre l'accès des patients aux traitements dans les meilleures conditions. Pour les thérapies innovantes, cela suppose que leur apport nouveau soit justement rémunéré sur notre territoire. Pour ce faire, vous vous appuyerez sur les avis scientifiques de la Haute Autorité de Santé* »(12).

Enfin, le CEPS élabore une doctrine que l'on retrouve dans la publication de ses rapports annuels(13). Cette doctrine a pour but de favoriser la prédictibilité, la transparence et la reproductibilité de ses décisions.

b) Coût de traitement de référence

Une fois le cadre des négociations entre le CEPS et le laboratoire défini, reste la négociation du prix du médicament en elle-même qui se base en partie sur le niveau d'ASMR. En effet, le CEPS va proposer un prix (PFHT) fondé sur un coût de traitement de référence. Dans le cas d'une ASMR établie dans la stratégie thérapeutique, le coût de traitement de référence reprendra principalement le coût des comparateurs cliniquement pertinents cités dans l'avis de la Commission de la Transparence. Dans le cas où le nouveau produit dispose d'études cliniques comparatives, le choix du traitement de référence pourra être le médicament

explicitement cité dans le libellé de l'ASMR. Ainsi, le coût de traitement de référence occupe une place primordiale dans les négociations.

Les autres paramètres non négligeables dans la négociation du prix sont les volumes de ventes attendus, la posologie et la durée de traitement. Finalement, ce sont l'ensemble de ces caractéristiques relatives au nouveau produit qui permettent tant au CEPS qu'au laboratoire d'avoir des voies de négociations. L'ensemble des critères de négociation du prix étant énumérés dans l'article L. 162-16-4 du code de la sécurité sociale(1).

En pratique, les échanges entre le laboratoire et le CEPS reposent sur l'envoi d'une proposition par courriel au secrétariat du Comité avant le vendredi midi de la semaine précédant celle où le passage en Comité est souhaité.

c) La négociation du prix facial et du prix net

Le niveau d'ASMR obtenu permet également d'ouvrir une négociation sur un éventuel prix facial distinct d'un prix net qui résulte de l'application de mécanismes de remises. En effet, le prix (PFHT) proposé par le CEPS peut être modulé d'une décote (ASMR V) ou d'une surcote (ASMR I, II, III) ou identique (ASMR IV) par rapport au comparateur économiquement pertinent(13). Ces différents mécanismes seront développés ci-dessous.

Lorsqu'un nouveau médicament obtient une ASMR V selon l'avis de la CT, l'article R. 163-5-I-2° du CSS précise que ce médicament ne peut accéder au marché que s'il apporte des économies dans le coût du traitement médicamenteux(14). Dans ce cas de figure, le seul prix fixé par le CEPS devrait être inférieur au comparateur le moins cher dans la stratégie thérapeutique ciblée. De ce fait, on appliquera ce que l'on appelle une décote.

Dans le cas où le traitement bénéficie d'une ASMR IV, la LOM du 4 février 2019 précise que le prix du nouveau médicament pourra être comparable au comparateur le moins cher ou à une autre référence si cela est justifié(12). C'est ainsi que le CEPS peut être amené à fixer deux prix comme présenté dans la figure ci-dessous (Figure 3). Tout d'abord un prix facial (PFHT) qui sera publié au JO et un prix net qui devra être comparable au comparateur le moins cher comme précisé dans la LOM.

Figure 3 : Différence entre le prix facial et le prix net



Le prix facial est par définition le prix qui sera affiché lors de la publication au JO. En revanche, le prix net sera confidentiel et correspond au prix facial auquel on appliquera des remises pouvant se situer entre -5% et -30% environ. L'intérêt pour le laboratoire de disposer d'un prix facial plus élevé résulte du référencement de prix international. En effet, le prix PFHT du nouveau médicament qui sera publié au JO sera utilisé comme une base de négociation pour de nombreux pays du monde. Ainsi, il est préférable pour le laboratoire d'afficher le prix le plus élevé possible. Le CEPS n'affiche pas de réelle opposition à ce système mais applique en contrepartie des remises pour que le prix net du médicament puisse correspondre à ses attentes.

Dans le cas où le médicament obtient une ASMR I, II ou III, il s'applique « une garantie de prix européen » mise en place depuis 2003(13). L'article 11 de l'accord cadre du 5 mars 2021(11) indique que « *ce prix facial ne peut être inférieur à l'un des prix pratiqués sur les quatre marchés européens comparables* », à savoir le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Italie et l'Espagne. De plus, cet article précise que cette base de prix européen ne peut être accordée que si le médicament ayant obtenu une ASMR I à III démontre son efficacité à travers un modèle médico-économique sans réserve méthodologique majeur.

Également, l'obtention d'une garantie de prix européen pour un médicament ayant obtenu une ASMR IV est possible lorsque :

- « Cette ASMR IV est définie par rapport à un comparateur bénéficiant d'une ASMR I à III obtenue depuis moins de 5 ans ;

- *Une analyse médico-économique est dominante en termes d'efficience au prix proposé et qu'elle ne comporte pas de réserve majeure ;*
- *Le médicament satisfait un besoin médical non ou partiellement couvert au regard d'un nombre insuffisant de comparateur dans l'avis de la CT ;*
- *Le médicament satisfait un besoin de santé publique au regard d'un nombre insuffisant de comparateur dans l'avis de la CT ;*
- *Le médicament est un antibiotique à base d'une nouvelle substance active ;*
- *Le médicament a obtenu le statut d'orphelin ou qu'il s'agit d'une nouvelle spécialité associée dans une combo-thérapie »(11)*

Il est important de noter que la garantie de prix européen n'est effective que pour le prix facial. Comme développé auparavant, cet avantage laissé aux industriels dans le cas du référencement de prix international est contre balancé par des remises.

II. Autorisation Temporaire d'Utilisation, un accès dérogatoire des médicaments en France, de 1994 à 2021

Nous commencerons par définir la notion d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (**A**) puis nous détaillerons les deux types existants (ATU nominative et ATU de cohorte) (**B**). Enfin, nous présenterons quelques données chiffrées (**C**) avant de détailler les modalités de financement des médicaments faisant l'objet de cet accès dérogatoire (**D**).

A. Définition

Ce système était une spécificité française qui rendait possible l'utilisation, à titre exceptionnel et pour une durée limitée, éventuellement renouvelable, d'une spécialité pharmaceutique ne disposant pas d'une AMM et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique en France(15) sous certaines conditions. Il s'agissait ainsi d'un accès précoce des médicaments.

Depuis sa mise en œuvre au début des années 1990 et jusqu'à la réforme du 1^{er} juillet 2021, le système des ATU a permis l'accès de traitements à des patients atteints de maladies graves ou rares. Pour rappel, dans les années 1985-1990, l'épidémie du sida se développait et devenait un problème majeur de santé publique. Les malades regroupés au sein d'associations, sensibilisés

à l'information médicale par le biais de médias grand public ou spécialisés, ont exercé une pression sur les pouvoirs publics pour que les traitements en développement puissent être mis à la disposition des patients(16). C'est dans ce contexte que la réglementation des ATU a été instaurée par la loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992(17) et appliquée par le décret n°94-568 du 8 juillet 1994(18).

L'ATU était délivrée par l'ANSM pour favoriser un accès rapide à de nouveaux médicaments. Pour qu'un médicament puisse bénéficier du statut d'ATU, trois critères cumulatifs devaient être remplis :

- Le médicament doit être destiné à une maladie grave ou rare.
- Il ne doit pas y avoir d'autres thérapies appropriées disponibles pour cette maladie en France.
- Le médicament doit avoir une efficacité et une sécurité d'emploi présumée en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

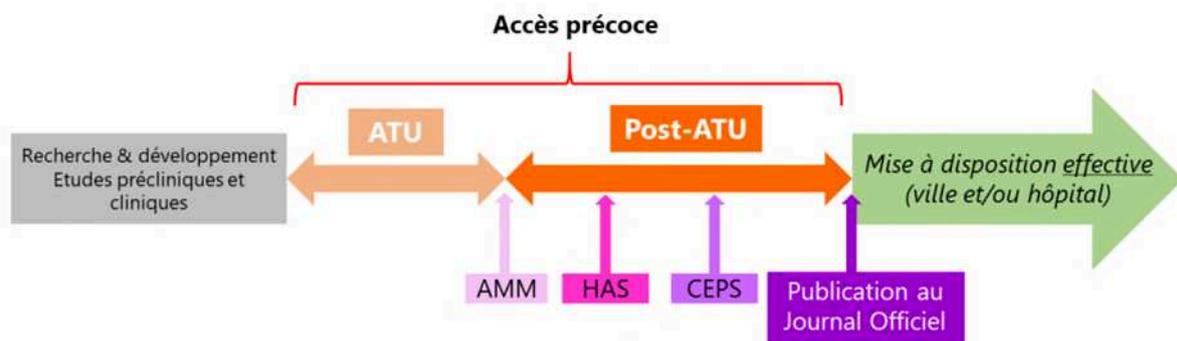
A noter que l'article 65 de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2019(19) a offert la possibilité qu'un médicament ayant déjà une AMM puisse bénéficier du statut d'ATU pour une extension d'indication. Ce dispositif était exclusivement réservé aux ATU de cohorte qui seront détaillées dans la prochaine partie. Le décret du 20 août 2019(20) précisait les conditions d'octroi de cet accès dérogatoire. Cette évolution a permis de s'adapter aux arrivées sur le marché de thérapies innovantes ayant la capacité d'être efficaces dans de nombreuses indications. Le premier médicament à en avoir bénéficié est l'Olaparib (LYNPARZA®) dans l'indication suivante : « *Traitement d'entretien en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.* »

Quelques mois après l'obtention de l'AMM, l'ATU prenait fin. Cependant, au vu des délais d'accès au marché des médicaments en France, il était essentiel de créer un dispositif dérogatoire permettant aux patients de continuer à bénéficier de leur traitement pendant la période courante entre la fin de l'ATU et la publication du prix au JO. C'est dans ce but que la LFSS de 2014 a été créé le dispositif « post-ATU ». Pour en bénéficier, le titulaire de l'AMM

devait alors soumettre une demande de remboursement dans l'indication autorisée dans un délai d'un mois. Ce dispositif permettait également la continuité de prise en charge du médicament pendant le processus d'évaluation du prix et du remboursement.

La figure ci-dessous (Figure 4) présente le positionnement de ces accès dérogatoires.

Figure 4 : Le positionnement de l'accès précoce dans le processus d'accès au marché en France (21)



Enfin, il existait également un autre système dérogatoire appelé « accès direct post-AMM » permettant à des médicaments qui répondaient favorablement aux conditions d'octroi de l'ATU mais n'en ayant pas fait l'objet, de bénéficier d'une prise en charge au titre de ce dispositif. Sa décision d'octroi était prise par arrêté ministériel, une fois l'évaluation par la HAS obtenue. Pour être octroyé, le médicament devait répondre aux 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. »(22)

Ainsi, il était nécessaire pour le médicament de démontrer une présomption d'innovation ce qui rendait ces conditions d'octrois plus exigeantes que les critères classiques des ATU.

B. ATU nominative et ATU de cohorte

Dans le cadre de ce programme, deux types d'ATU pouvaient être accordées selon la loi n° 96-452 du 28 mai 1996(23) et son décret d'application n° 98-578 du 8 juillet 1998(24). Tout d'abord, il était possible pour un patient de recevoir un traitement dans le cadre d'une ATU nominative (ATU_n). Cette ATU_n était délivrée pour une durée maximale d'un an et pour un seul patient, nommément désigné, ne pouvant pas participer à une recherche biomédicale.

L'ATU_n était octroyée à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur. L'article L5121-12 du CSP(25) précise que cette autorisation ne pouvait être accordée par l'ANSM seulement dans le cas où l'une des conditions suivantes était remplie :

- Le laboratoire devait déposer ou s'engager à déposer dans un délai d'un an maximum une demande d'ATU de cohorte ou d'AMM.
- Le laboratoire devait conduire des essais cliniques en France.
- L'état clinique du patient du fait de son urgence vitale nécessitait la prise immédiate ce médicament visé par la demande d'autorisation. Ce cas ne s'appliquait que pour les traitements des maladies aiguës sans alternative thérapeutique prise en charge par l'assurance maladie.

Par opposition au dispositif d'ATU_n, l'ATU de cohorte (ATU_c) était délivrée à la demande du laboratoire pour un groupe de patients répondant à des critères définis selon un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). Ce dispositif était réservé aux médicaments à un stade avancé de développement clinique, pour lesquels l'efficacité et la tolérance étaient fortement présumés. Comme pour les ATU_n, les ATU_c étaient délivrés dans le cas où le laboratoire avait déposé ou s'était engagé à déposer une demande d'AMM.

C. Les ATU en quelques chiffres

Les ATU ont permis un accès précoce pour des milliers de patients chaque année (voir figures 5 et 6 ci-dessous). On constate notamment que le nombre d'octroi d'ATU_n a presque doublé entre 2019 et 2020, passant de 26 528 pour l'année 2019 à 40 437 pour l'année 2020. Aussi, on remarque que le nombre d'ATU_c a fortement augmenté entre 2019 et 2020. Cela peut s'expliquer par le fait que la LFSS 2019 a permis l'octroi d'ATU_c pour des extensions d'indications, en grande majorité dans les domaines de l'hématologie et de la cancérologie(26).

Figure 5 : Bilan des ATU nominatives de 2016 à 2020

BILAN DES ATU NOMINATIVES					
	2016	2017	2018	2019	2020
Octrois d'ATU nominative	27 095	22 295	21 633	26 528	40 437
Médicaments (ou substances actives) mis à disposition par an	205	253	217	227	266
Patients inclus	19 625 <i>dont 14 029 en initiation de traitement</i>	16 621 <i>dont 11 390 en initiation de traitement</i>	15 987 <i>dont 11 342 en initiation de traitement</i>	NA ⁽⁶³⁾	23 347

Figure 6 : Bilan des ATU de cohorte de 2016 à 2020

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

D. Le financement des médicaments en ATU et en post-ATU

Les programmes ATU et post-ATU étaient financés à 100 % par l'Assurance Maladie. Le montant de cette prise en charge était défini par le laboratoire. Il était possible pour le laboratoire de fournir le médicament aux établissements de santé à titre gracieux ou selon un montant défini qui correspondait au montant « d'indemnité ». Cette période de prise en charge s'étendait de l'octroi de l'ATU à la négociation du prix du médicament avec le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS), lors de la publication du prix facial au JO (à condition de faire l'objet d'un post-ATU).

Le programme ATU était progressivement devenu un programme structuré d'accès précoce pour de grands volumes de patients, dont le coût pour l'assurance maladie a augmenté de manière significative au cours des dernières années. Cette situation a attiré l'attention des payeurs et a conduit les autorités françaises à mettre en œuvre de nombreuses initiatives visant à contrôler plus étroitement ce programme afin d'en garantir la durabilité. Ce contrôle se traduit notamment par la mise en place de remises reversées annuellement. Ces remises étant complétés par les remises au débouclage qui consistent à un remboursement par les laboratoires de la différence entre le montant de l'indemnité demandée et le prix facial négocié.

L'accroissement du nombre des ATU a entraîné une augmentation considérable du montant total des remises versées par les laboratoires. Le montant global des remboursements par l'assurance maladie et des remises reversées par les laboratoires entre 2017 et 2019 est retracé dans la figure ci-dessous (Figure 7).

Figure 7 : Montant global des remboursements par l'Assurance Maladie entre 2017 et 2019

	2017	2018	2019
Montants remboursés par l'assurance maladie pour les médicaments sous ATU et post-ATU <i>(en millions d'euros)</i>	757	856	789
Montant des remises ATU et post-ATU <i>(en millions d'euros)</i>	158	177	638

Source : DGOS

Les premières modifications dans la prise en charge des ATU sont intervenues à partir de 2017. Avant le 1^{er} janvier 2017, les traitements en ATU étaient pris en charge par une dotation spécifique au titre des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI). Ce système nécessitait une avance de trésorerie importante de la part des établissements de santé(27). De plus, l'arrivée de thérapies innovantes ayant des coûts de traitement élevés telles que KEYTRUDA® (pembrolizumab) en oncologie ou SOVALDI® (sofosbuvir) en virologie ont précipité la mise en place de mesure de régulation financière.

Ainsi, l'article 97 de la LFSS de 2017(28) a redéfini le mode de financement des médicaments en ATU en les intégrant dans le Fonds d'innovation pharmaceutique de la sécurité sociale (FFIP). Ce mode de financement était auparavant réservé aux médicaments exclus de la T2A et les médicaments de rétrocession.

Cependant, le laboratoire était dans l'obligation de 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 »(28).

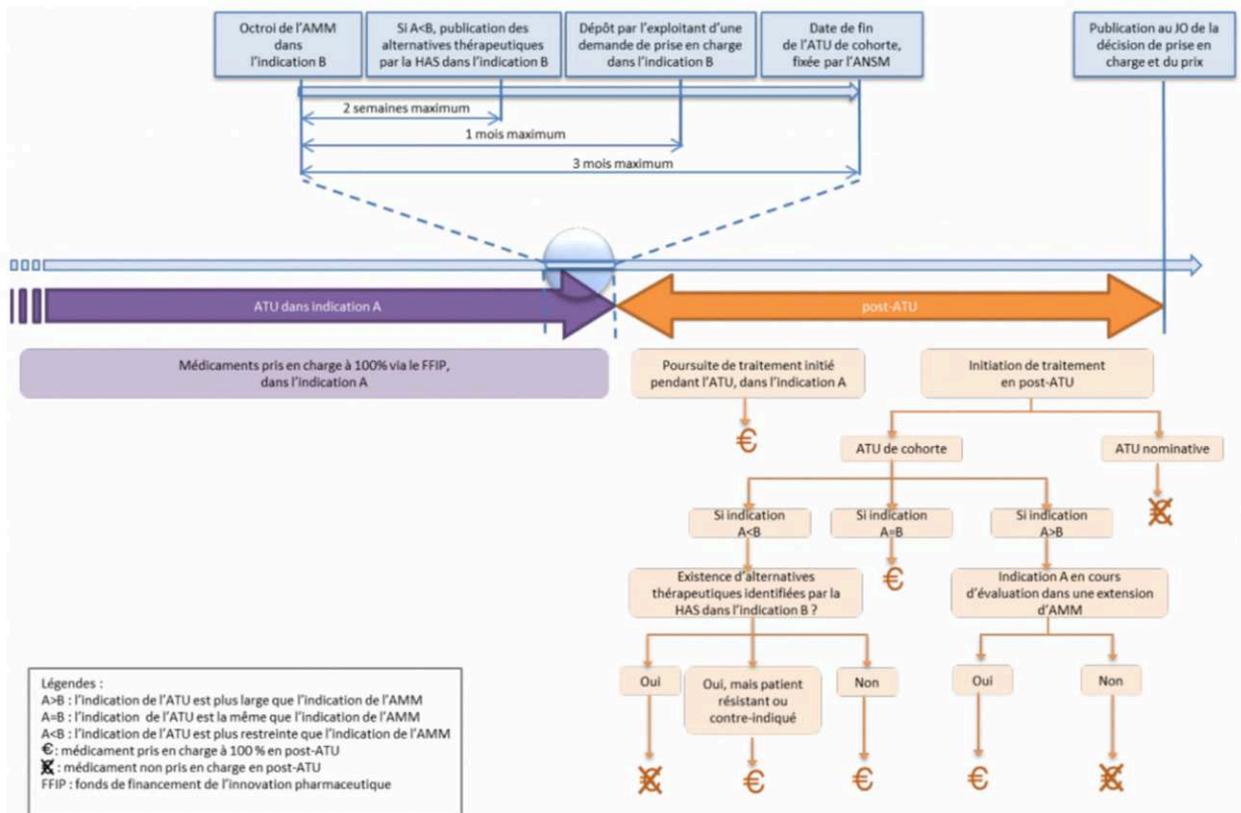
Également, pour les médicaments en ATU dont le chiffre d'affaires annuel hors taxes (CAHT) dépassait 30 millions d'euros pendant la période ATU ou post-ATU, un "plafond" de 10 000 €/patient/an était fixé. Dans le cas où le plafonnement était dépassé, le laboratoire devait reverser aux régimes d'assurance 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 traités(28).

A noter que le montant de la prise en charge des médicaments en accès direct post-ATU (sans période d'ATU au préalable) ou pour une extension d'indication était fixé unilatéralement par décision du ministre de la santé et de la sécurité sociale.

Il était également possible pour un laboratoire de diminuer ou d'augmenter le prix de l'ATU/post-ATU. Pour exemple, LEDAGA® a sollicité une augmentation de prix d'environ 40 % après la transition d'Actelion à Recordati, ce qui souligne le degré de flexibilité accordé aux laboratoires en ce qui concerne la tarification de l'ATU jusqu'à présent.

Enfin, avec l'approbation récente de la LFSS 2020, le gouvernement a décidé d'abroger la loi sur la "liberté des prix" pour les médicaments en ATU, laissant le ministère de la santé déterminer unilatéralement le montant maximal de l'indemnité pour le laboratoire(29). Cette décision a été motivée par les prix élevés fixés (c'est-à-dire jusqu'à ~2 000 000 € pour une injection), pour certains médicaments en ATU qui ont considérablement augmenté l'impact budgétaire de l'ATU et suscité des inquiétudes quant à la viabilité financière du système de santé (30). Il est important de rappeler ici que le laboratoire est néanmoins tenu de verser, après la négociation du prix avec le CEPS, une remise au débouclage. Cette remise permettant à l'assurance maladie de récupérer le trop perçu par les laboratoires. L'ensemble des modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU sont présentés dans la figure ci-dessous (Figure 8).

Figure 8 : Résumé des modalités de financement des spécialités bénéficiant du dispositif ATU et post-ATU



Source : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique dans les Hauts-de-France - Prise en charge des produits de santé

Partie B : Le constat économique du système des ATUs en France

Au cours de cette partie, nous nous intéresserons à l'aspect économique des ATUs en France. Pour cela, nous avons développé une base de données permettant d'étudier l'impact de l'ASMR des médicaments sur la différence entre le montant de l'indemnité réclamée par l'industriel dans le cadre d'une ATU et le prix facial final négocié entre l'industriel et le CEPS pour le droit commun.

Ainsi, nous évoquerons dans un premier temps les études de la littérature sur le sujet (I). Puis, dans un second temps, nous détaillerons les étapes de la constitution de la base de données mentionnée ci-dessus (II). Enfin, nous analyserons les résultats de cette étude (III).

I. Présentation et analyse des études disponibles dans la littérature

Nous détaillerons dans un premier temps les études portant sur l'impact de l'ASMR sur la différence de prix entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié (A). Dans un second temps, nous analyserons le système d'accès au marché allemand, en comparaison avec le système d'accès dérogatoire français (B).

A. Les études portant sur l'impact de l'ASMR sur la différence de prix entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié

Des exercices d'analyse de l'impact de l'évaluation de la CT dans le cadre d'une demande de remboursement dans le droit commun d'une spécialité ayant fait l'objet d'une ATU sur les prix des ATU ont été publiés, mais très peu avec l'objectif de déterminer l'amplitude de négociation possible en fonction du niveau d'ASMR.

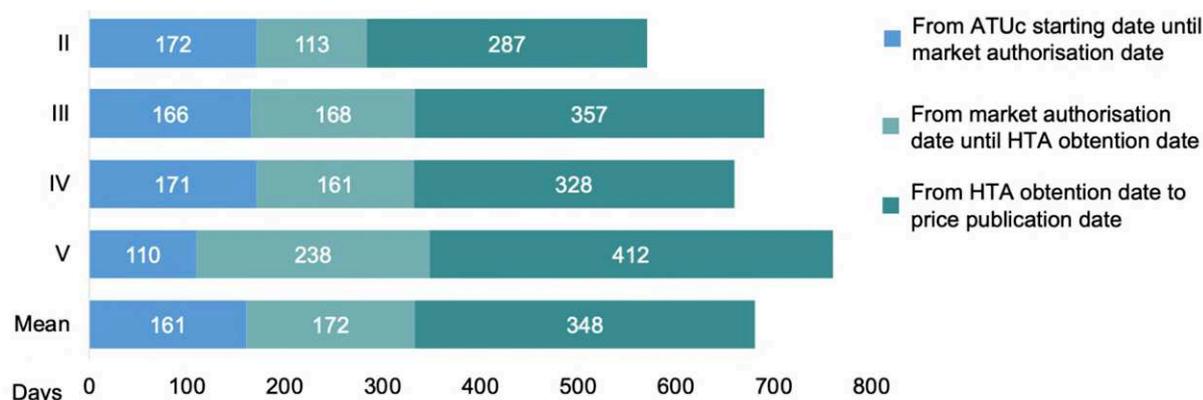
Une première analyse pertinente présentée à l'ISPOR 2018(31) montrait que les prix négociés étaient en moyenne toujours inférieurs aux montants des indemnités demandées pour les ATUc (Figure 9).

Figure 9 : Différence entre le niveau d'indemnité et le prix facial négocié pour 33 ATUc (ISPOR 2018)(31)

	ASMR II	ASMR III	ASMR IV	ASMR V
Average	-13%	-3%	-19%	-26%
Min	-27%	-21%	-49%	-47%
Max	0%	+34%	+4%	-15%

Aussi, cette étude indiquait que le niveau d'ASMR pourrait vraisemblablement avoir un impact sur les délais de négociation du prix des médicaments (Figure 10). En effet, le délai entre la date d'octroi de l'ATU et la date de publication du prix au JO serait plus long pour un médicament ayant obtenu une ASMR V qu'un médicament ayant obtenu une ASMR II.

Figure 10 : Délais entre la date d'octroi de l'ATU et la date de publication du prix au JO(31)



Une seconde étude réalisée en 2013(32) a analysé 77 ATU obtenues entre le 1^{er} janvier 2005 et le 30 juin 2010. On remarque que 27% de ces ATUs octroyées concernaient des indications en oncologie. Les conclusions de cette étude montraient que les entreprises pharmaceutiques semblent fixer le montant de l'indemnité de l'ATU à un niveau qui garantit une marge pour une négociation future (12 % en moyenne), même si la valeur du médicament est incertaine.

De plus, les auteurs révèlent que le programme ATU ne garantit pas l'accès au marché car, dans leur échantillon, deux médicaments ont obtenu un SMR insuffisant. Cela veut dire qu'ils n'ont

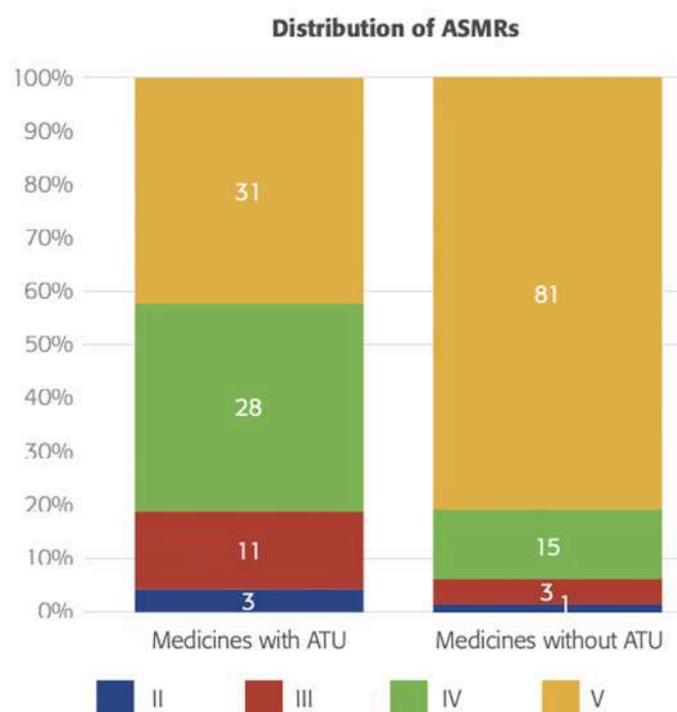
pas répondus aux attentes thérapeutiques et qu'ils n'ont de ce fait pas été inscrits sur la liste des médicaments remboursés.

Également, une étude réalisée par le cabinet Simon Kutcher & Partners en 2020(33) montre que le prix négocié est généralement nettement inférieur au montant de l'indemnité demandée, avec une différence de prix moyenne de 17 %. De plus, la baisse de prix tend à être plus importante pour les médicaments avec une ASMR IV/V (~20%) que pour ceux avec une ASMR I-III (~10%).

Cependant, les conclusions de l'analyse indiquent qu'aucune tendance claire ne peut être dégagée entre le niveau d'ASMR et le niveau de remise négociée sur le prix, car ce dernier dépend principalement de la stratégie du titulaire dans la détermination du montant de l'indemnité.

Enfin, une analyse comparative entre le niveau d'ASMR obtenu pour un médicament en ATU *versus* un médicament n'ayant pas bénéficié de ce statut ATU a été présentée à l'ISPOR 2019(34). Au cours de la période sélectionnée, 188 avis CT répondaient aux critères d'inclusion, ce qui correspondait à 185 médicaments. Au total, 28 ASMR IV (38 %) et 31 ASMR V (42 %) ont été octroyées pour des médicaments en ATU, contre 15 ASMR IV (15 %) et 81 ASMR V (81 %) pour des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une ATU (Figure 11).

Figure 11 : Analyse comparative du niveau d'ASMR obtenu pour les médicaments en ATU *versus* les médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une ATU(34)



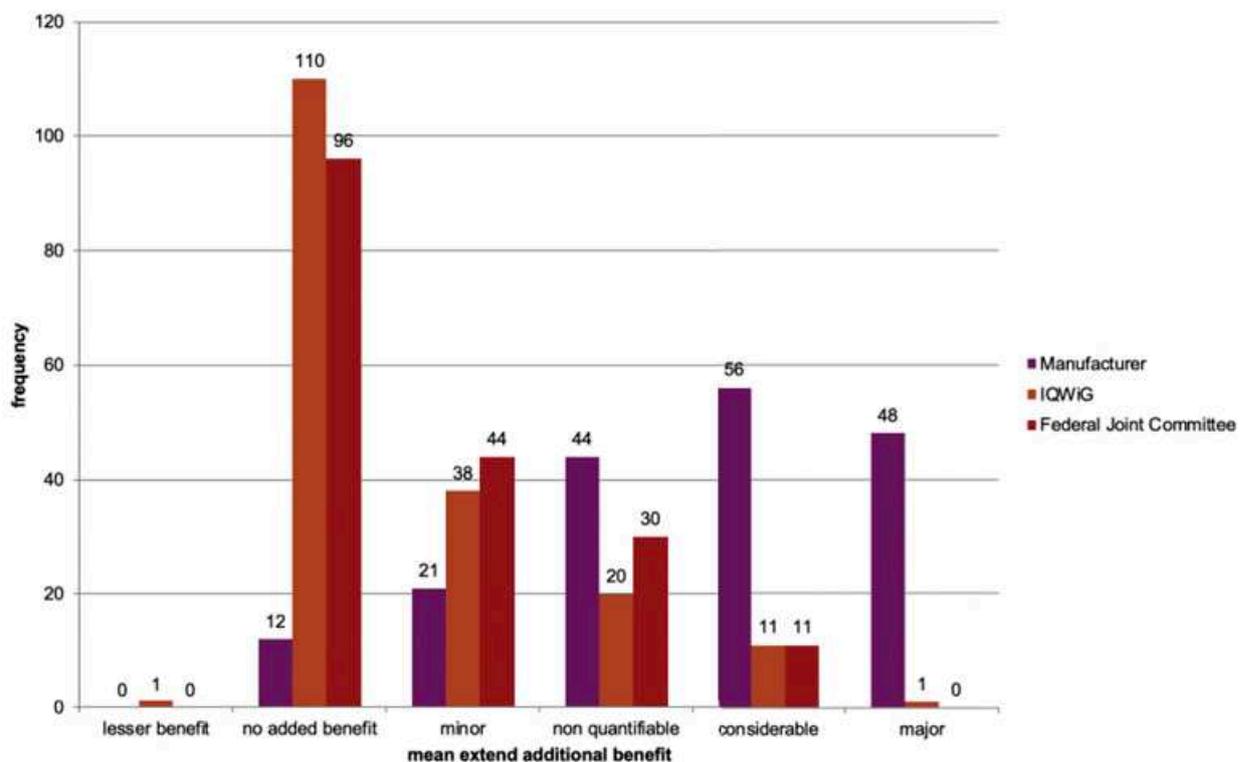
Les résultats de cette analyse nous montrent que les médicaments ayant bénéficié d'un programme d'accès anticipé étaient plus susceptibles d'obtenir une ASMR de bon niveau comparativement aux médicaments n'ayant pas bénéficié de ce programme.

B. Comparaison du système d'accès au marché allemand avec le système d'accès dérogatoire français

Une étude réalisée en Allemagne et présentée à l'ISPOR 2019(35) a analysé l'impact de l'évaluation par la Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), l'équivalent de la HAS en Allemagne, sur le prix des médicaments. Le système d'accès au marché en Allemagne se différencie de celui de la France par l'existence d'un remboursement automatique du médicament au prix fixé par l'industriel, dès l'obtention de l'AMM et jusqu'à la fin de la première année de commercialisation. Une fois le prix négocié, le laboratoire rembourse à l'Etat la différence entre le prix négocié et le prix fixé initialement par l'industriel. Cette analyse est de ce fait pertinente car ce système de prise en charge se rapproche de ce que l'on retrouvait en France via le système d'ATU. Les résultats de cette étude montrent que le prix initialement fixé par l'industriel aurait un impact plus fort sur le prix public négocié que

l'évaluation faite par la G-BA sur le bénéfice apporté par la molécule innovante. De plus, les données de cette étude révèlent une différence flagrante entre les attentes déclarées des industriels sur le bénéfice apporté par leur médicament et les évaluations effectuées par l'Institut pour la qualité et l'efficacité économique dans les soins de santé (IQWiG) et le Comité mixte fédéral. Les résultats suggèrent que les laboratoires fournissent systématiquement une évaluation plus favorable de leurs produits que les autorités de santé allemandes (cf Figure 12).

Figure 12 : Différence entre les résultats de l'évaluation pressentis par le laboratoire et les résultats de l'évaluation obtenus par les autorités de santé allemandes sur les bénéfices d'un médicament



Après l'analyse de ces différentes études, nous allons analyser l'impact du niveau d'ASMR sur la corrélation entre le niveau d'indemnité et le prix facial négocié. Il semble intéressant de pouvoir quantifier l'impact du processus d'ATU sur le prix des médicaments.

II. Constitution de la base de données

Dans un premier temps, nous présenterons la méthodologie qui a été mise en place pour la constitution de la base de données (A). Par la suite, nous détaillerons les différentes sources utilisées (B) et les données qui ont été ajoutées dans la base (C).

A. Méthodologie

L'objectif de cette base était de répertorier les médicaments ayant fait l'objet d'une ATU (nominative, de cohorte pour leur *primo* indication ou extension d'indication) entre 2010 et 2021, afin de suivre de façon quotidienne les modalités d'accès au marché de ces spécialités.

Pour permettre une analyse précise et reproductible, il était important d'établir une liste de données à recenser pour chaque médicament éligible à la base. Cette liste exhaustive est présentée dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Données recensées dans la base pour chaque médicament éligible

Identification du médicament	Nom de marque
	DCI
	Laboratoire
	Aire thérapeutique
	Dosage(s) concerné(s)
Délais réglementaires	Type d'ATU
	Date d'octroi de l'ATU
	Date de début de l'ATU
	Date de fin de l'ATU
	Indication de l'ATU
	Date d'octroi de l'AMM
	Date de dépôt à la CT
	Date de premier passage en CT
Date de publication de l'avis CT	
Évaluation HAS	Niveau du SMR
	Niveau de l'ASMR
Données économiques	Taille de la population cible

	Montant de l'indemnités demandée par le laboratoire
	Prix facial PFHT (par UCD)
	Date de publication du prix au JO

Les principales informations permettant l'identification des médicaments ont été recueillies dans le but de faciliter le suivi tout au long de l'analyse et afin de pouvoir les répartir selon leur aire thérapeutique. Le recensement des dates de l'ensemble des étapes réglementaires et administratives de mise sur le marché a permis d'étudier et d'analyser les délais. Également, les résultats de l'évaluation clinique par la HAS ont été ajoutés pour étudier leurs impacts sur les négociations de prix. Enfin, toutes les informations se rapportant au prix du médicament ont été ajoutées pour l'analyse des écarts de prix entre les différents médicaments.

B. Sources de données

Afin de constituer une base de données exhaustive et fiable et de faire une veille environnementale et compétitive des ATUs, plusieurs ressources ont été consultées, notamment :

1. Le tableau des indemnités maximales disponible sur le site du ministère de la Santé et de la Prévention. Dans le cadre de cette analyse, le dernier tableau des indemnités utilisé a été celui publié le 6 juillet 2021 sur le site internet du CEPS. Ainsi, cette date correspond à la date de cut-off de cette étude. A noter que le tableau des indemnités maximales présente pour chaque produit en ATU le montant de l'indemnité maximale par UCD. De ce fait, l'ensemble des prix faciaux publiés au JO ont été calculés par UCD pour pouvoir analyser les différences entre les niveaux d'indemnités et les prix faciaux négociés.
2. Le site internet de l'ANSM pour connaître la liste des ATUn et ATUc en cours, arrêtées ou ayant reçu un avis défavorable.
3. Le site internet « APM news » pour connaître toutes les actualités concernant les ATU et les produits ciblés.

4. Le site internet de la HAS pour se tenir informé des ouvertures de contributions des associations de patients qui nous donnent l'information qu'un dossier a été déposé auprès de la CT. Également, il était important de suivre l'agenda des commissions CT ainsi que la publication des nouveaux avis CT et des sténotypies. Enfin, les publications institutionnelles telles que le rapport d'activité de la HAS étaient importantes à prendre en compte pour la constitution de la base de données.
5. Le site internet Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr/>) pour consulter les publications au Journal Officiel relatives au ministère des solidarités et de la santé (inscription sur la liste sécurité sociale, liste collectivités, liste en sus et liste rétrocession, avis tarifaires...).
6. Le site internet du CEPS pour consulter les différents rapports d'activité.
7. La Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM_IT) pour connaître le PFHT des médicaments faisant l'objet d'une ATU.
8. La plateforme Prismaccess pour compléter les informations manquantes des critères d'intérêts sélectionnés.

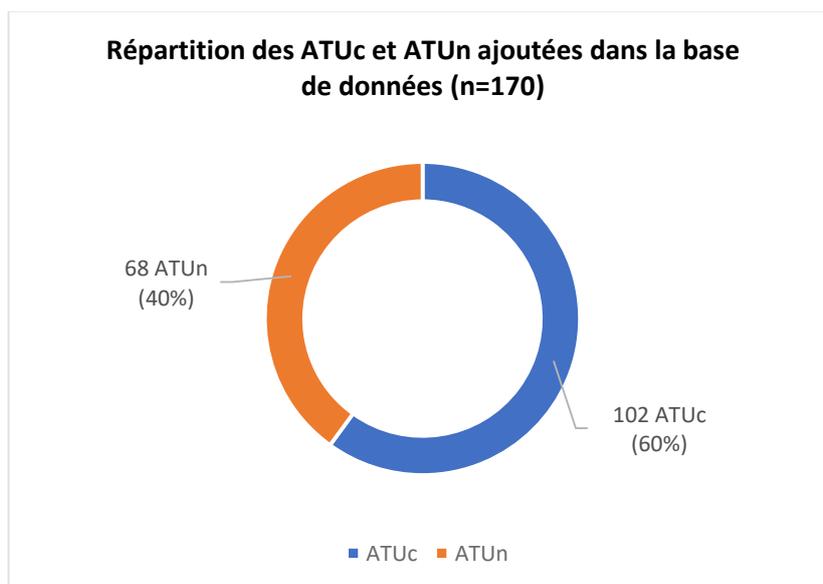
C. Données ajoutées dans la base de données

Nous nous intéresserons tout d'abord à l'ensemble des ATUn et ATUc recensées dans la base de données (a). Puis, nous décrirons l'échantillon d'analyse retenu pour l'étude (b). Enfin, nous évoquerons les aires thérapeutiques concernées par cet échantillon d'analyse (c).

a) ATUn est ATUc recensées dans la base de données

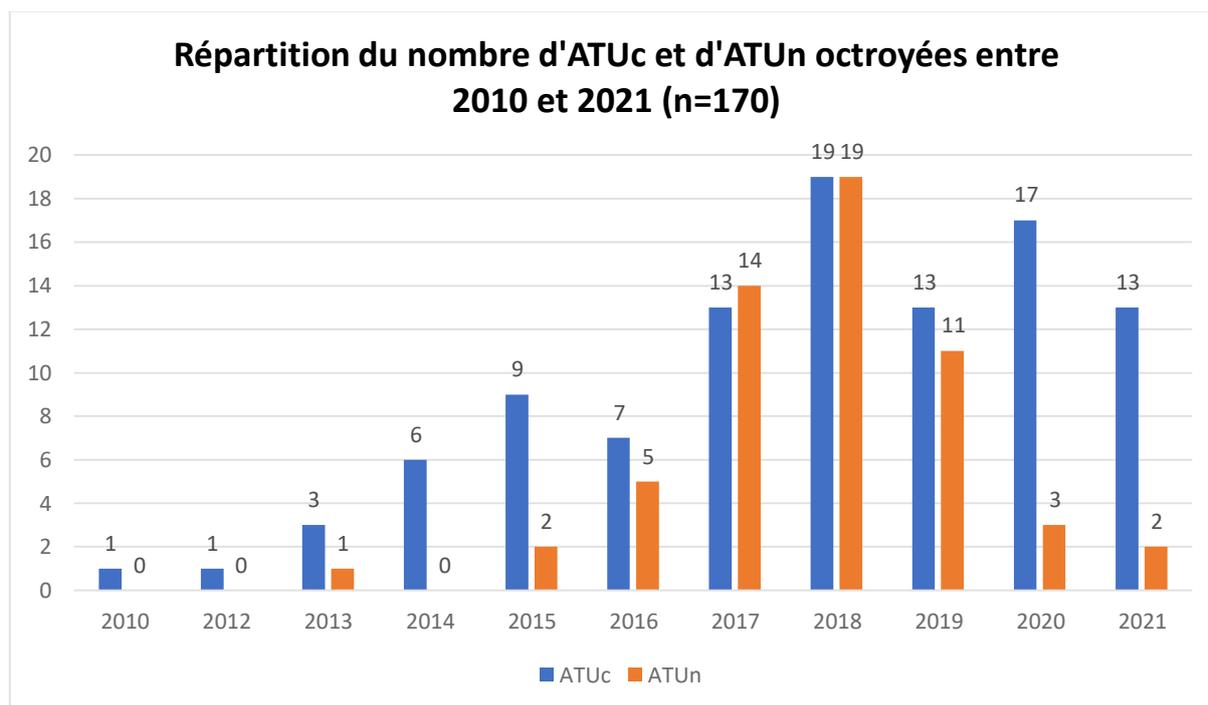
L'ensemble des médicaments ayant obtenu une ATUc ou une ATUn entre 2010 et 2021 et figurant dans le tableau des indemnités publié le 6 juillet 2021 par le CEPS ont été ajoutés dans la base de données. Au total, 170 ATU ont été octroyées sur la période 2010-2021, correspondant à 170 spécialités différentes. Parmi ces 170 ATU, on retrouve 60% d'ATUc (n=102) et 40% d'ATUn (n=68) (Figure 13).

Figure 13 : Répartition des ATUc et ATUn ajoutées dans la base de données



Aussi, en observant la répartition des ATU par année, on peut constater une augmentation progressive du nombre d'ATUc et ATUn octroyées entre 2013 et 2018 (Figure 14). On constate également une baisse importante du nombre d'ATUn octroyées après 2020. Le durcissement du processus de prise en charge des ATUn après la LFSS 2020 peut être l'une des raisons de cette forte diminution. A noter que 11 ATUn n'ont pas été inclus dans ce graphique car aucune date d'octroi, de début ou de fin de l'ATU n'était disponible.

Figure 14 : Répartition du nombre d'ATUc et d'ATUn octroyées entre 2010 et 2021



b) Echantillon d'analyse retenu dans l'étude

A partir de ces 170 ATU, nous avons déterminé des critères d'exclusion afin d'obtenir un échantillon d'analyse répondant à notre objectif de recherche.

Les critères d'exclusion sont présentés ci-dessous :

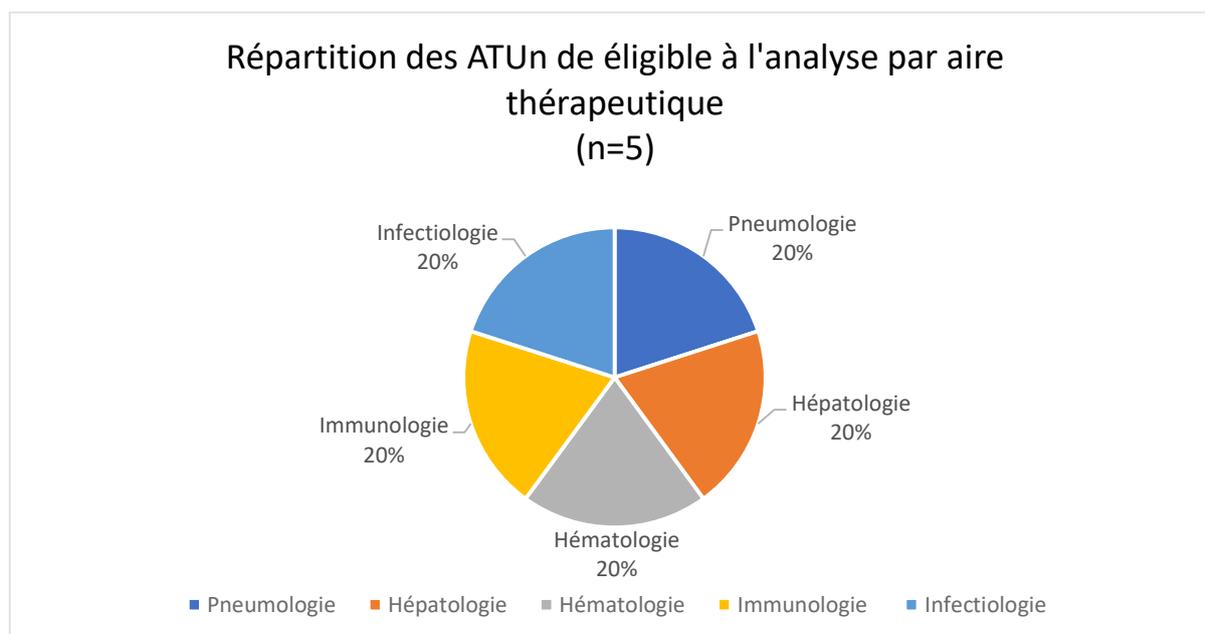
- La demande d'ATUc ou d'ATUn a été retirée.
- La demande d'AMM a été retirée.
- Aucun prix relatif au droit commun n'a été publié.
- Aucune indemnité n'a été publiée dans le tableau du CEPS.
- La HAS a attribué un SMR insuffisant.

A noter que lorsque plusieurs dosages d'un médicament faisaient l'objet d'une même ATU qu'il n'était pas constaté de linéarité de prix entre plusieurs dosages, seul le dosage présentant la différence de prix la plus importante entre le montant de l'indemnité et le prix facial était retenu dans l'analyse.

Également, le tableau des indemnités publié par le CEPS ne précisant pas le type d'ATU (ATUc ou ATUn), nous avons considéré que, dans le cas où le médicament a préalablement fait l'objet d'une ATUn avant l'obtention d'une ATUc, l'indemnité inscrite dans le tableau était celle de l'ATUc.

Ainsi, ces critères précités ont permis d'obtenir un échantillon de 46 ATUc et 5 ATUn. On compte ainsi 56 ATUc et 63 ATUn exclues. Cependant, étant donné le faible nombre d'ATUn ayant eu un avis tarifaire publié au JO à la date du 'cut-off'¹, il a été décidé d'exclure ces 5 ATUn de l'échantillon final d'analyse pour une meilleure interprétation des résultats. La figure 15 ci-dessous présente la répartition de ces 5 ATUn par aire thérapeutique.

Figure 15 : Répartition des ATUn éligibles à l'analyse par aire thérapeutique



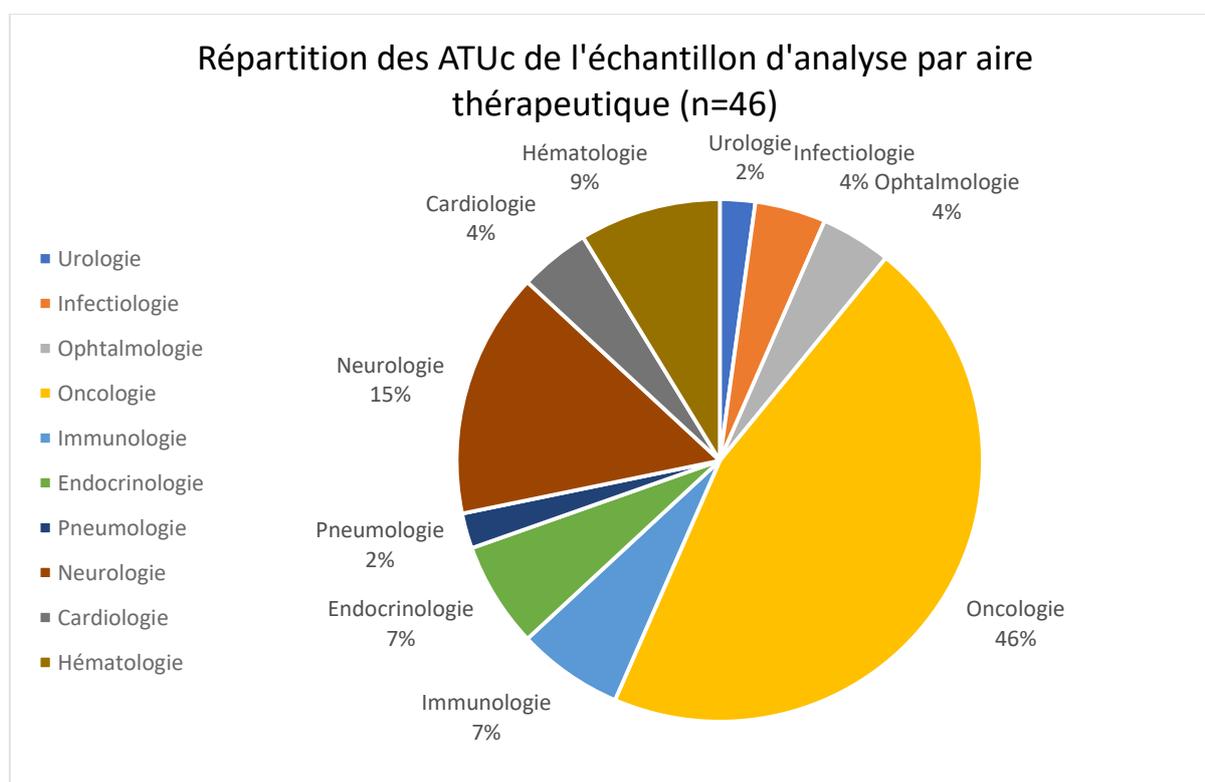
Ainsi, notre échantillon final d'analyse est composé de 46 ATUc.

¹ Correspond à la date d'arrêt de l'ajout de données dans la base. Dans cette étude, c'est date correspond au 6 juillet 2021

c) Aires thérapeutiques concernées par l'échantillon d'analyse

Si l'on regarde d'un peu plus près la répartition des ATU de l'échantillon d'analyse (uniquement représenté par des ATUc) en fonction de leur aire thérapeutique, on observe que près de la moitié des ATUc (46%) sont indiquées en oncologie (Figure 16). Pour apporter plus de précisions à cette catégorie, les produits en oncologie regroupent les produits indiqués dans le traitement de tumeurs solides (ex : cancer de l'ovaire, cancer du sein, etc...) ou de cancers du sang (ex : leucémie, lymphomes, etc...). En deuxième et troisième aires thérapeutiques les plus représentées, on retrouve respectivement les traitements indiqués en neurologie et en hématologie.

Figure 16 : Répartition des ATUc de l'échantillon d'analyse par aire thérapeutique



Ainsi, on remarque que les indications des médicaments bénéficiant d'une ATUc ont fortement évoluées depuis les origines du dispositif. Alors que ce système d'accès dérogatoire avait été initié pour mettre les traitements anti-VIH à disposition des patients, les ATUc délivrées ces dernières années concernent principalement des médicaments anticancéreux.

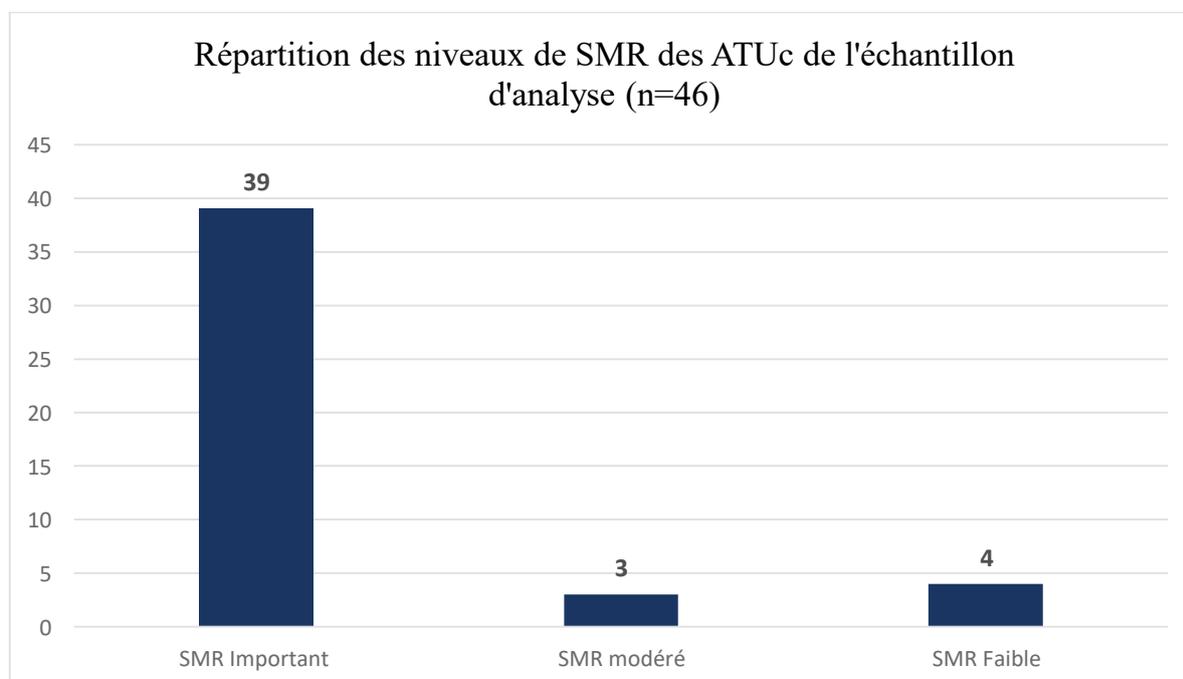
III. Analyse des résultats de l'étude

Dans cette partie, nous détaillerons les données obtenues à travers cette analyse. Dans un premier temps, nous présenterons les niveaux de SMR des médicaments de l'échantillon d'analyse (A). Puis, nous étudierons la corrélation qui existe entre le niveau d'ASMR obtenu et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix final négocié (B). Par la suite, nous présenterons l'impact du niveau d'ASMR sur les délais de négociation du prix du médicament (C). Enfin, nous présenterons la corrélation entre la taille de la population cible et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix final négocié (D).

A. Niveaux de SMR de l'échantillon d'analyse

Si l'on s'intéresse tout d'abord aux différents niveaux de SMR obtenus (en excluant les SMR insuffisants), on peut voir que 85% (39/46) des ATUc ont obtenu un SMR important (Figure 17). On note tout de même que 6% (3/46) des ATUc ont obtenu un SMR modéré et que 9% (4/46) des ATUc ont obtenu un SMR faible.

Figure 17 : Répartition des niveaux de SMR des ATUc de l'échantillon d'analyse



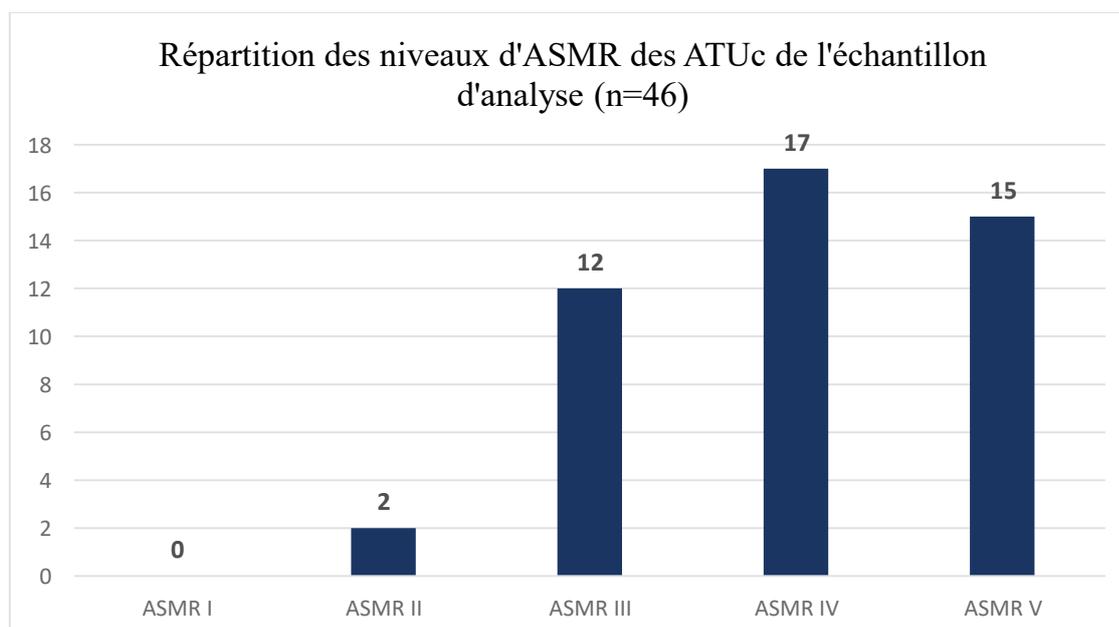
Le nombre de SMR modérés et faibles obtenus souligne l'un des problèmes majeurs de l'ancien système ATU. En effet, selon les critères d'octroi des ATUs, de tels de SMR ne devraient pas être constatés.

B. Corrélation existante entre le niveau d'ASMR obtenu et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix final négocié

Contrairement au SMR, l'ASMR et son appréciation ne repose pas sur une gradation explicite avec des critères clairement énoncés. C'est plutôt une appréciation globale du progrès qu'apporte le médicament dans le contexte thérapeutique et le besoin médical du moment, ce qui peut nuire à la prédictibilité et à la reproductibilité de son appréciation et donc conduire à une certaine hétérogénéité dans les avis de la CT.

Lorsque l'on analyse la répartition des niveaux d'ASMR, on peut alors se demander si la procédure d'évaluation pour l'octroi d'une ATU était adaptée. En effet, l'analyse de la répartition des ATUc par niveau d'ASMR (Figure 18) montre que 33% (15/46) des ATUc ont obtenu une ASMR V, 37% (17/46) ont obtenu une ASMR IV, 26% (12/46) ont obtenu une ASMR III et 4% (2/46) ont obtenu une ASMR II. Seuls HEMLIBRA[®], indiqué dans le traitement de l'hémophilie A et LUXTURNA[®], indiqué dans l'amaurose congénitale de Leber, ont obtenu une ASMR II. Aussi, aucun médicament ayant bénéficié du statut d'ATU a obtenu une ASMR I.

Figure 18 : Répartition des niveaux d'ASMR des ATUc de l'échantillon d'analyse



On constate à travers cette analyse que la HAS ne dispose pas de données suffisamment robustes pour que les médicaments évalués puissent prétendre à des niveaux d'ASMR autre qu'inexistant ou faible. L'une des raisons serait que les AMM sont délivrées de plus en plus précocement par les autorités de santé, voire à titre conditionnel, sur la base de données qui seront par la suite jugées immatures ou peu robustes par la CT (ex : évaluation de la balance bénéfico-risque à partir d'une étude de phase I/II)(36).

Tableau 2 : Corrélation entre le niveau d'ASMR et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié indépendamment de l'aire thérapeutique

	Moyenne	Minimum	Maximum
Tout niveau d'ASMR confondu (n=46)	-15,9%	-43,1%	26,1%
ASMR V (n=15)	-24,9%	-43,1%	-3,3%
ASMR IV (n=17)	-17,1%	-36,1%	0%
ASMR III (n=12)	-5,7%	-23,8%	26,09%
ASMR II (n=2)	-16,0%	-15,9%	-16%

Le tableau ci-dessus (voir Tableau 2) met en lumière la corrélation qui existe entre le niveau d'ASMR et la différence entre le prix de l'ATU et le prix facial négocié. Une première information importante est qu'en moyenne, indépendamment de l'aire thérapeutique dans laquelle le produit est indiqué, il est constaté une différence de -15,9% entre le prix facial négocié et le montant de l'indemnité demandée par le laboratoire. Comme l'avait évoquée l'étude réalisée en 2013(32) qui a analysé 77 ATU, les entreprises pharmaceutiques semblent

fixer les prix de l'ATU à un niveau qui garantit une marge pour une négociation future (12 % en moyenne selon cette étude).

Si l'on s'intéresse aux résultats obtenus en fonction du niveau d'ASMR toutes aires thérapeutiques confondues, on observe que plus le niveau d'ASMR est important, plus la différence entre le prix facial et le montant de l'indemnité est faible. En effet, on voit que pour un médicament en ATU et ayant obtenu une ASMR V, la différence prix facial *versus* prix de l'ATU sera en moyenne de -24,9% tandis que pour un médicament ayant obtenu une ASMR III la différence sera de -5,7%.

On constate donc par cette étude qu'il est plus facile de rejoindre le prix demandé lorsque l'on a un niveau d'ASMR élevé. Une des raisons qui pourrait expliquer cette tendance est que lorsqu'un médicament relève d'une ASMR de niveau I à III, le CEPS est tenu de lui accorder une garantie de prix européen, c'est-à-dire un prix facial cohérent avec ceux pratiqués en Allemagne, Royaume-Uni, Italie et Espagne.

Une stratégie commune des entreprises pharmaceutiques est d'accéder au marché du médicament européen en commençant par l'Allemagne. Cette stratégie s'explique par le fait que, comme évoqué précédemment, le prix lors de la première année de commercialisation est librement fixé par l'industriel. Dans le cas où le laboratoire utilise le prix fixé en Allemagne pour déterminer le montant de l'indemnité demandée pour son ATU, et que le laboratoire obtient une ASMR III lui assurant une garantie de prix européen, on peut s'attendre à ce que la différence entre le prix facial et le prix de l'indemnité soit très faible. De ce fait, on peut en déduire que, d'après cette analyse, il existe une plus grande marge de négociation pour les produits ayant obtenu une ASMR de niveau I à III.

En revanche, lorsque que le médicament en ATU se voit octroyer une ASMR IV, le CEPS dispose d'un plus grand pouvoir de négociation, la règle étant une absence de surcoût par rapport au coût net du comparateur le moins cher. Cette information se retrouve dans cette analyse car on constate que pour un médicament ayant obtenu une ASMR IV, la différence du prix facial *par rapport au* prix de l'ATU est en moyenne de -17,1%.

Enfin, on constate assez logiquement que la différence de prix la plus importante concerne les médicaments ayant obtenu une ASMR V. Pour rappel, la règle de fixation de prix pour ce

niveau d'ASMR indique que le médicament ne pourra accéder au marché seulement si le prix fixé par le CEPS est inférieur au comparateur le moins cher dans la stratégie thérapeutique ciblée.

Tableau 3 : Corrélacion entre le niveau d'ASMR et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié pour les médicaments en oncologie

Oncologie (n=21)	-14,4%
Oncologie - ASMR 5	-27,8%
Oncologie - ASMR 4	-17,9%
Oncologie - ASMR 3	-3,3%
Oncologie - ASMR 3 sans Lutathera	-1,3%

Si l'on s'intéresse à l'aire thérapeutique la plus représentée à savoir l'oncologie (voir Tableau 3 ci-dessus), on observe une tendance semblable à celle observée dans toutes les aires thérapeutiques. En effet, on constate que plus le niveau d'ASMR est faible, plus la différence est élevée entre le prix facial négocié et le prix de l'indemnité demandée par l'industriel.

Par cette analyse, on peut voir que pour les produits en ATU indiqués en oncologie et ayant obtenus une ASMR III, la différence moyenne entre le prix facial négocié et le montant de l'indemnité est de -3,3%.

La figure 19 ci-dessous reprend l'ensemble des spécialités en ATUc de l'échantillon d'analyse et indique le pourcentage moyen de différence entre le prix de l'indemnité de l'ATU et le prix facial négocié.

La spécialité présentant la plus grande différence moyenne de prix est LORVIQUA® (lorlatinib), indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer

du poumon non à petites cellules (CBNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique) -positif. L'avis de la CT publié le 8 janvier 2020(37) décrit que l'AMM conditionnelle du lorlatinib a été accordée sur la base d'une étude de faible niveau de preuve, de phase I/II non comparative et ayant retenu les résultats de 3 cohortes. La CT précise que, faute de comparaison aux alternatives disponibles et considérant les faiblesses méthodologiques de l'étude fournie, l'impact sur la morbidité est difficile à quantifier. De ce fait, LORVIQUA® a obtenu un SMR faible et un ASMR V dans la prise en charge du cancer bronchique ALK+. Cet exemple illustre l'impact majeur de l'évaluation de la HAS sur la différence de prix entre le prix facial et le prix de l'indemnité demandée par l'industriel.

Figure 19 : Différentiel de prix en pourcentage entre le prix de l'ATU et le prix négocié pour les 46 ATUc de l'analyse

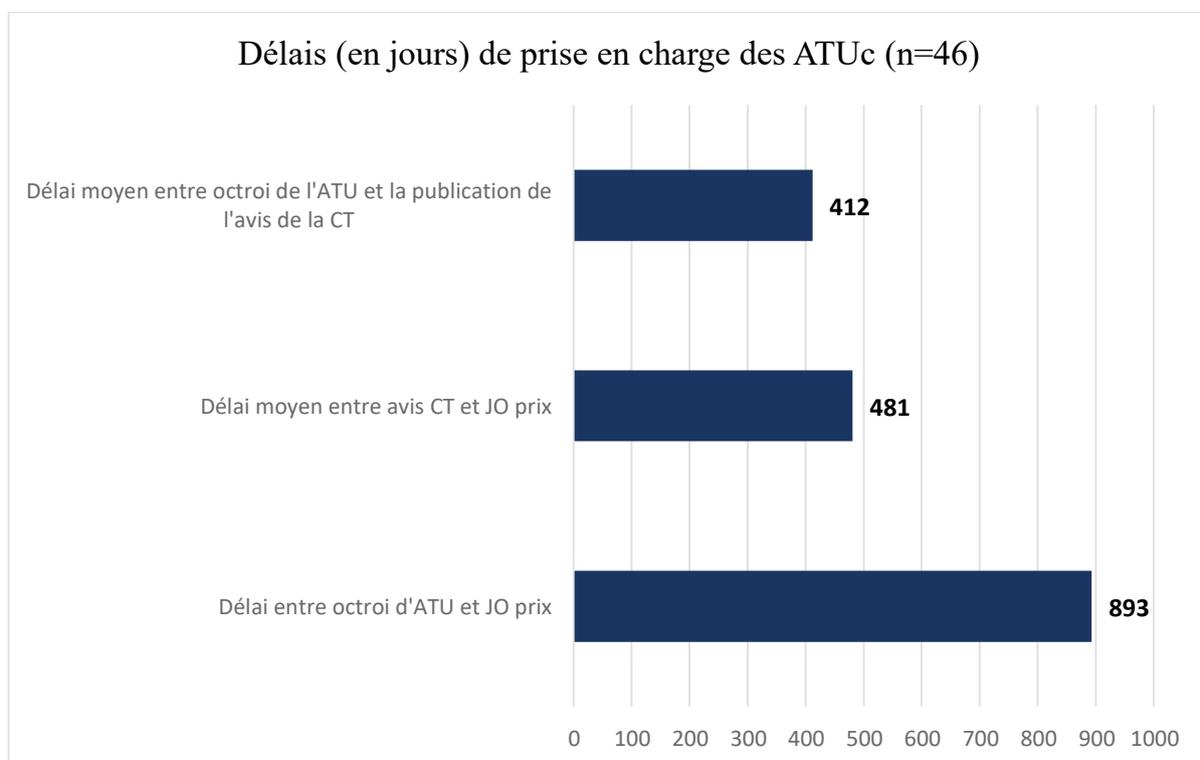
Nom de Marque	DCI	Domaine thérapeutique	Indemnité ATU (tableau ATU 06/07/2021) prix/UCD	SMR	ASMR	PFHT Négocié Final (par UCD) au 07/08/2022	Différentiel de prix indemnité vs PFHT/UCD (en %)
LORVIQUA 100 mg, comprimés pelliculés	lorlatinib	Oncologie	233,3 €	Faible	V	132,67	-43.1%
ALUNBRIG 90 mg, comprimé pelliculé	brigatinib	Oncologie	164,0 €	Faible	V	99,50 €	-39.3%
LEDAGA 160 microgrammes/g gel (anciennement VALCHLOR*)	chlorméthine	Oncologie	1 800,0 €	Important	V	1 105,00 €	-38.6%
WAYLIVRA 285mg, solution pour injection en seringue pré-remplie	volanesorsen	Endocrinologie	16 500,0 €	Important	IV	10 500,00 €	-36.4%
UPTRAVI® 1 000 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	Cardiologie	66,7 €	Faible	V	42,46 €	-36.3%
TALZENNA 0,25 mg, gélule	talazoparib	Oncologie	67,8 €	Important	V	43,64 €	-35.6%
IBRANCE® 100 mg, gélule	palbociclib	Oncologie	190,8 €	Important	IV	127,33 €	-33.3%
ADTRALZA 150 mg , solution injectable en seringue préremplie	Tralokinumab	Immunologie	311,9 €	Important	V	208,64 €	-33.1%
DARZALEX 20mg/ml en flacon de 20ml	daratumumab	Oncologie	2 152,0 €	Important	V	1 456,00 €	-32.3%
POTEUGE0 4 mg/ml, solution pour perfusion	mogamulizumab	Oncologie	1 464,0 €	Important	IV	1 100,00 €	-24.9%
CRYSVITA 20 mg, solution injectable	burosumab	Endocrinologie	6 696,0 €	Important	III	5 100,00 €	-23.8%
BEROTRALSTAT 150 mg, gélule	Berotrastat	Hématologie	548,0 €	Modéré	V	425,78 €	-22.3%
ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé	Jumacaptor-ivacaftor	Pneumologie	116,0 €	Important	IV	90,43 €	-22.1%
OZAWADE 4,5 mg, comprimé pelliculé	pitolisant	Neurologie	250,0 €	Important	IV	195,00 €	-22.0%
ZEJULA 100 mg, gélule	niraparib	Oncologie	103,6 €	Important	IV	80,89 €	-21.9%
ENTRESTO 24mg/26mg	sacubitril/valsartan	Cardiologie	2,8 €	Important	IV	2,19 €	-20.4%
VONVENDI 1300 UI, poudre et solvant pour solution injectable	vonigog alfa	Hématologie	1 521,0 €	Important	V	1 222,34 €	-19.6%
TAKHZYRO 300 mg/2 ml, solution injectable	Ianadelumab	Hématologie	14 166,7 €	Important	IV	11 480,00 €	-19.0%
RYDAPT® 25 mg, capsule molle	midostaurine	Oncologie	124,1 €	Important	IV	102,68 €	-17.3%
SUNOSI 150mg, comprimé pelliculé	Chlorhydrate de solriamfetol	Neurologie	12,0 €	Important	IV	10,00 €	-16.7%

XOSPATA 40 mg, comprimé pelliculé	gilteritinib	Oncologie	220,2 €	Important	IV	184,52 €	-16,2%
RUKOBIA 600 mg, comprimé à libération prolongée	fostemsavir	Infectiologie	63,3 €	Important	III	53,13 €	-16,1%
HEMLIBRA 150mg/mL, solution pour perfusion	emicizumab	Hématologie	13 778,4 €	Important	II	11 569,50 €	-16,0%
SPINRAZA® 12 mg solution injectable	nusinersen	Neurologie	83 328,0 €	Important	V	70 000,00 €	-16,0%
LUXTURNA 5 x 1012 génomes de vecteur/mL, solution à diluer injectable	voretigene neparvovec	Ophtalmologie	345 000,0 €	Important	II	290 000,00 €	-15,9%
VENCLYXTO 100mg	venotoclax	Oncologie	55,5 €	Important	V	46,88 €	-15,6%
ONPATTRO 2mg/mL, solution pour injection	patisiran	Neurologie	8 529,4 €	Important	III	7 208,33 €	-15,5%
MYALEPTA 11,3 mg, poudre pour solution injectable	métréleptin	Endocrinologie	1 940,0 €	Important	IV	1 649,00 €	-15,0%
TAGRISSO® 40 mg, comprimé pelliculé	osimertinib	Oncologie	225,0 €	Important	V	192,13 €	-14,6%
BRINEURA® 150 mg solution pour perfusion	cerliponase alfa	Immunologie	23 076,9 €	Important	III	19 807,69 €	-14,2%
OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion	ocrelizumab	Neurologie	6 250,0 €	Modéré	V	5 425,00 €	-13,2%
DUPIXENT® 300 mg, solution injectable en seringue préremplie	dupilumab	Immunologie	750,0 €	Important	III	654,72 €	-12,7%
TEGSEDI 284 mg/1,5 mL, solution injectable en seringue préremplie	inotersen	Neurologie	5 396,0 €	Important	IV	4 748,50 €	-12,0%
BAVENCIO® 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion	avelumab	Oncologie	950,0 €	Important	IV	839,36 €	-11,6%
ELMIRON 100 mg, gélule, B/90	Pentosane polysulfate sodique	Urologie	5,6 €	Faible	V	5,00 €	-10,0%
KYMRIAH 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cellules dispersion pour perfusion	tisagenlecleucel (CTL019)	Oncologie	320 000,0 €	Important	III	297 666,00 €	-7,0%
YESCARTA, 1 x 10 ⁶ - 2 x 10 ⁶ cellules/ kg dispersion pour perfusion	axicabtagene ciloleucel	Oncologie	350 000,0 €	Important	III	327 000,00 €	-6,6%
EVRYSDI 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable	risdiplam	Neurologie	9 375,0 €	Important	III	8 881,20 €	-5,3%
VITRAKVI 25 mg, gélule	larotrectinib	Oncologie	71,0 €	Modéré	V	68,61 €	-3,3%
FETCROJA	Cefiderocol	Infectiologie	150,0 €	Important	IV	145,46 €	-3,0%
CABOMETYX® 20 mg, comprimé pelliculé	cabozantinib	Oncologie	203,0 €	Important	III	203,00 €	0,0%
IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, 10ml	durvalumab	Oncologie	2 200,0 €	Important	III	2 200,00 €	0,0%
NEOFORDEX® 40 mg comprimés	dexaméthasone	Oncologie	20,0 €	Important	IV	20,00 €	0,0%
CYSTADROPS 0.55 %, collyre en solution	Chlorhydrate de cystéamine	Ophtalmologie	994,6 €	Important	IV	995,00 €	0,0%
ERLEADA 60mg, comprimé pelliculé	apalutamide	Oncologie	25,8 €	Important	III	27,68 €	7,1%
LUTATHERA 370 MBq/mL	[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-octreotate	Oncologie	16 000,0 €	Important	III	20 175,00 €	26,1%

C. Impact du niveau d'ASMR sur les délais de négociation du prix du médicament

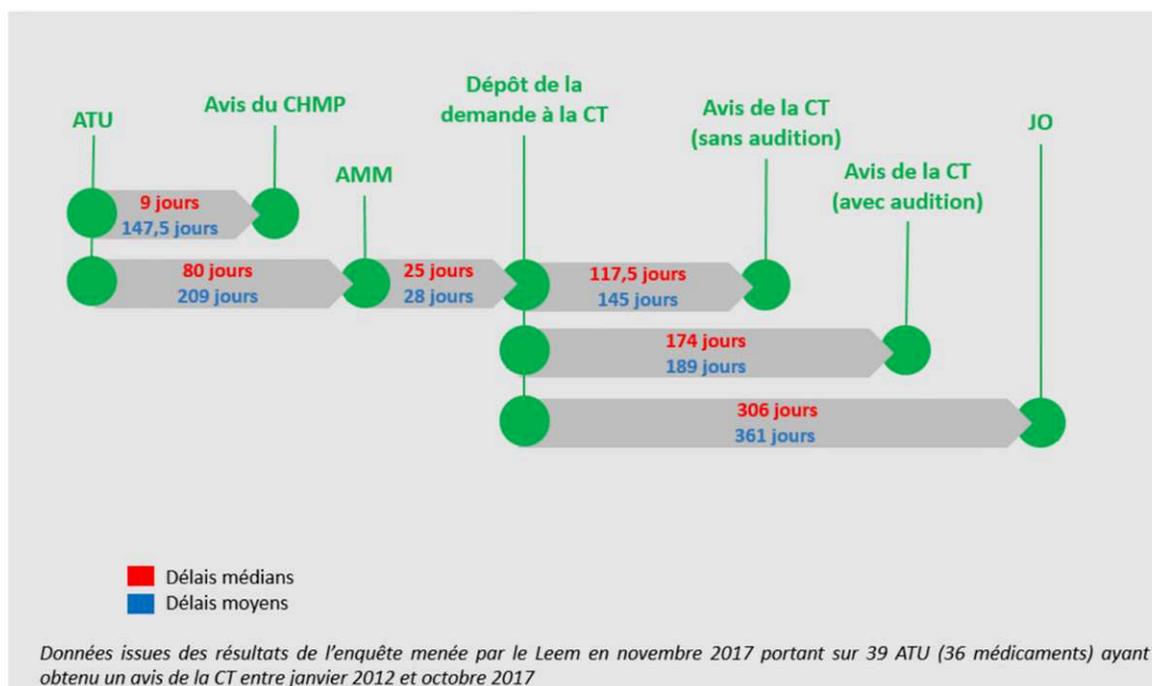
La mise à jour régulière de la base de données a permis de calculer les différents délais entre les étapes réglementaires et administratives de la mise sur le marché des médicaments d'intérêt. On constate que le délai moyen entre l'octroi de l'ATU et la publication de l'avis tarifaire au JO est de 893 jours (Figure 20). On remarque également que le délai moyen entre l'octroi de l'ATU et la publication de l'avis de la CT est de 412 jours et que le délai moyen entre la publication de l'avis de la CT et la publication de l'avis tarifaire au JO est de 481 jours.

Figure 20 : Délais de prise en charge des ATUc



Les délais publiés dans les rapports d'activité de la HAS ne sont pas transposables à ceux présentés ci-dessus car ils concernent tous les médicaments évalués, et non pas uniquement ceux faisant l'objet d'une ATU. En revanche, les données du LEEM (Figure 21), spécifiques aux produits en ATU ayant obtenu un avis CT entre janvier 2012 et octobre 2017, nous indiquent que le délai moyen entre la date d'octroi de l'ATU et la publication de l'avis tarifaire est de 598 jours, ce qui est moindre par rapport aux délais que nous constatons à travers notre analyse.

Figure 21 : Délais moyens et médians de la procédure d'évaluation et de fixation du prix de médicaments ayant fait l'objet d'une ATU



Source : Leem

La durée de la phase post-ATU dépend fortement du contexte des négociations (niveau de prix demandé par le laboratoire, existence de prix de référence, etc.)

De par leur nature, les médicaments ayant bénéficié d'une ATU s'adressent à des maladies dont les besoins ne sont pas satisfaits et pour lesquelles il n'existe pas de traitement alternatif, ce qui implique un manque de points de référence et de comparateurs de prix et entraîne souvent des négociations difficiles et longues avec le CEPS.

Par conséquent, le fait de bénéficier du statut ATU/post-ATU est un avantage clé pour les autorités de santé, car il permet d'éviter des retards importants dans la mise à disposition des médicaments aux patients. Cela contribue également à expliquer pourquoi la phase post-ATU est plus longue que la moyenne. Le fait que les patients bénéficient déjà d'un accès dérogatoire au traitement induit une pression limitée sur les autorités sanitaires et le laboratoire pour achever rapidement le processus de fixation du P&R. Cela peut être une autre explication du long processus de fixation du P&R des médicaments en ATU.

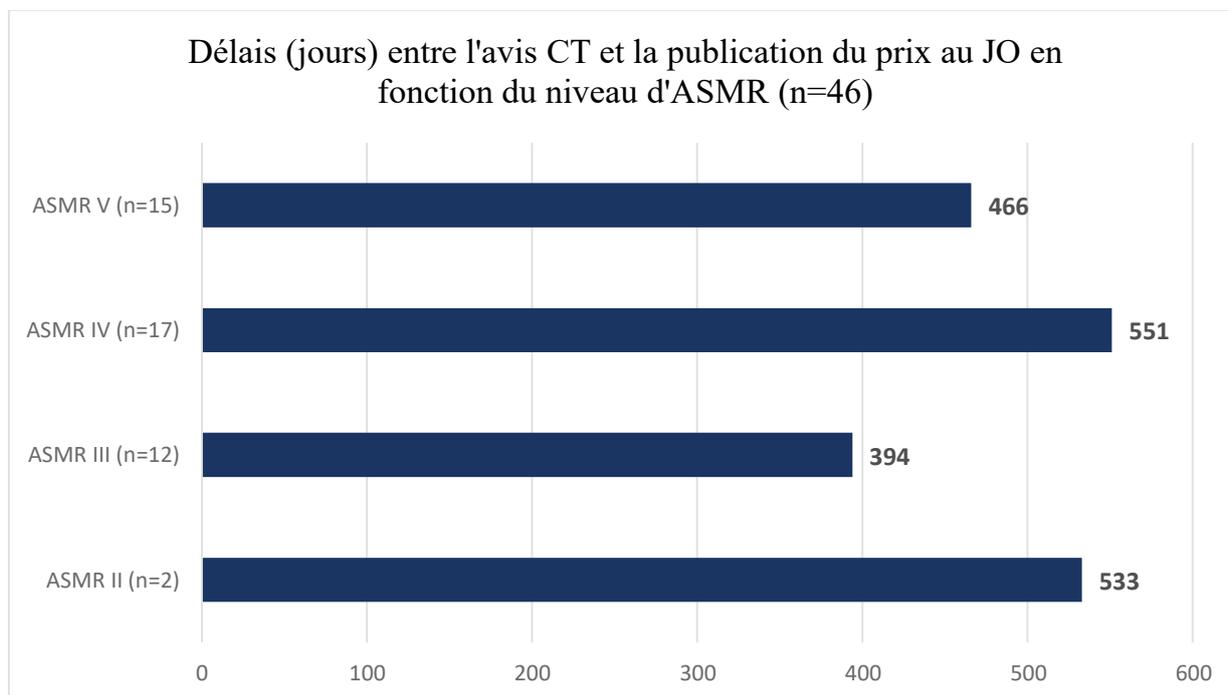
Lorsque que l'on croise les délais de prise en charge pour chaque ATUc avec le niveau d'ASMR obtenu (Figure 22), on constate que l'obtention d'une ASMR III est corrélée à des délais plus courts (394 jours en moyenne) et que les délais les plus longs sont constatés lorsque le médicament sous ATUc a obtenu une ASMR IV (551 jours en moyenne).

Il est important de rappeler que HEMLIBRA® et LUXTURNA® sont les deux seuls médicaments retenus dans cette analyse à avoir obtenu une ASMR II. On constate entre ces deux traitements une grande disparité dans les délais entre la publication de l'avis CT et la publication au JO avec respectivement 210 jours et 856 jours.

Ainsi, pour certains médicaments en ATU comme YESCARTA® et HEMLIBRA®, le processus de négociation du prix et du remboursement peut être assez rapide, et peut être achevé dans l'année qui suit leur AMM. Pour d'autres médicaments comme ORKAMBI®, indiqué dans le traitement de la mucoviscidose, les délais de négociations peuvent aller jusqu'à près de 3 ans et demi. En effet, le laboratoire Vertex avait soutenu publiquement que les conclusions de l'évaluation n'étaient pas en adéquation avec les attentes du laboratoire car ORKAMBI® n'avait obtenu qu'une ASMR IV. De ce fait, les négociations se sont déroulées dans un contexte particulier ce qui a engendré une durée de négociation aussi longue. Cette entreprise avait d'ailleurs évoqué dans cette situation d'incertitude son intention de ne pas débiter des essais cliniques en France pour un nouveau produit(38).

D'une manière générale, on constate que le niveau d'ASMR a un impact important sur les délais de prise en charge des médicaments en ATU. Comme évoqué précédemment, cette étude démontre également qu'il est plus facile de rejoindre le montant de l'indemnité lorsque l'on a un niveau d'ASMR élevé. Le montant de l'indemnité pouvant être considéré comme un prix plafond lors des négociations avec le CEPS dans le cadre d'une prise en charge dans le droit commun.

Figure 22 : Délais (jours) entre l'avis CT la publication du prix au JO en fonction du niveau d'ASMR



D. Corrélation entre la taille de la population cible et la différence entre le montant de l'indemnité et le prix final négocié

Parmi les facteurs pris en compte dans la négociation du prix avec le CEPS, on retrouve la taille de la population cible. Cette population correspond au nombre de patients susceptibles de pouvoir bénéficier du traitement. Elle est définie par la CT sur la base de publications scientifiques. On note dans la littérature « *qu'il existe une relation inverse mais non strictement proportionnelle entre le prix accordé et la taille de la population cible dont l'étroitesse est un argument industriel pour obtenir un prix élevé* »(39). Ainsi, dans le cas d'une extension d'indication notamment, l'accroissement du nombre de patients susceptibles de bénéficier du traitement entraîne une nouvelle négociation avec le CEPS conduisant à une diminution du prix facial.

Cette réflexion autour de l'impact de la population cible sur le prix du médicament n'est pas tout à fait vérifiée dans notre étude pour les médicaments en ATU. En effet, lorsque l'on classe

les médicaments par taille de population cible croissante, aucune tendance sur une relation inverse entre le prix accordé et la taille de la population cible ne ressort (Annexe 1).

Ainsi, pour affiner cette notion de corrélation par la taille de population cible, il serait intéressant de croiser les volumes de prévisions de ventes avec le prix. On pourrait de ce fait approcher cette notion de relation inverse qui existe entre la taille de la population cible et le prix négocié.

Pour conclure, la constitution de cette base de données nous a notamment permis d'apprécier la corrélation qui existe entre le niveau d'ASMR et la différence entre le montant d'indemnité demandée et le prix finalement négocié.

Comme évoqué précédemment, l'ancien système d'accès dérogatoire n'arrivait plus à soutenir l'accroissement du prix des médicaments, les dépenses pour l'assurance maladie devenant de plus en plus importantes. Les négociations des prix des médicaments devenaient de plus en plus complexes du fait notamment des attentes trop élevées des laboratoires. Cela entraînait des conséquences directes pour les laboratoires car certains n'anticipaient pas les remises, souvent élevées, comme nous avons pu le constater à travers cette analyse.

Aussi, comme nous avons pu le constater dans notre étude, certains médicaments ayant fait l'objet d'une ATU se sont vu octroyer des SMR modérés ou faibles et des ASMR IV ou V. Ceci souligne le manque d'innovation de certains médicaments bénéficiant d'une ATU.

C'est pourquoi, il était nécessaire de faire évoluer ce système d'accès précoce en y apportant de nouvelles mesures de régulation des prix et en repensant tant les conditions d'octroi que les missions des différents acteurs clés de ce système.

Partie C : Réforme du système d'accès précoce en France et perspectives

Dans un premier temps, nous présenterons le système d'accès précoce et compassionnel des médicaments en France réformé au 1^{er} juillet 2021 (I). Puis, dans un second temps, nous nous intéresserons aux décisions d'autorisation d'accès précoce publiées depuis la mise en place de cette réforme (II).

I. Accès précoce et accès compassionnel, les nouveaux systèmes d'accès dérogatoires des médicaments en France

Tout d'abord, nous présenterons les deux nouveaux systèmes d'accès dérogatoire des médicaments en France (A). Puis, nous détaillerons les mécanismes de prise en charge de ces nouveaux dispositifs (B).

A. Deux nouveaux systèmes d'accès dérogatoire des médicaments en France

Constituant l'un des régimes les plus précoces d'accès dérogatoire à l'AMM en Europe lors de sa création il y a près de 30 ans, le régime des ATU a permis un accès à des médicaments non autorisés dans une indication considérée.

Cependant, au fil des années et de l'accumulation de nouveaux dispositifs, ce régime était devenu de plus en plus complexe, tant pour les industriels que pour les pouvoirs publics. En effet, avant la mise en place de la réforme le 1^{er} juillet 2021, il n'existait pas moins de six dispositifs d'accès dérogatoire en France (Tableau 4). Afin de gagner en simplicité, en prévisibilité, en soutenabilité financière et ainsi en attractivité, ce régime a fait l'objet d'une refonte totale par la loi n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (LFSS 2021)(40).

Tableau 4 : Comparaison de l'ancien régime *versus* le nouveau régime d'accès dérogatoire des médicaments en France

Ancien régime (année de création)	Nouveau régime, depuis le 1 ^{er} juillet 2022
RTU (2014)	Accès compassionnel = aucun développement industriel n'est envisagé
ATU nominative (1992)	
ATU de cohorte (1992)	Accès précoce = médicaments présumés innovants, en développement, destinés à être mis sur le marché
Post-ATU (2014)	
ATU en extension d'indication (2019)	
Accès direct post AMM (2019)	

Comme détaillé dans le tableau 4 ci-dessus, les six précédents dispositifs ont été regroupés en deux systèmes distincts à savoir l'accès précoce (AP) et l'accès compassionnel (AC).

Dans un premier temps nous présenterons le système d'AP (a), puis dans un second temps nous présenterons le système d'AC (b).

a) L'accès précoce

L'AP est réservé aux médicaments présumés innovants, faisant l'objet d'un développement par l'industriel et destinés à être mis sur le marché. Il se divise de deux branches :

- L'autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM ou AP1 qui concerne des médicaments n'ayant pas d'AMM dans l'indication considérée. Ainsi, l'AP1 englobe les précédents dispositifs d'ATUc pour des primo-inscriptions et des extensions d'indications.
- L'autorisation d'accès précoce (AAP) post-AMM ou AP2 qui concerne des médicaments ayant une AMM dans l'indication considérée. Ainsi, l'AP2 reprend les dispositifs « d'accès direct post-AMM » et « post-ATU ».

Parmi les changements apportés par cette réforme, on notera que la HAS joue désormais un rôle important dans l'octroi des AAP. En effet, une demande d'AP pré-AMM est évaluée conjointement par l'ANSM et par la HAS alors qu'une demande d'AP post-AMM sera exclusivement évaluée par la HAS.

De plus, pour gagner en simplicité, il existe désormais un guichet unique appelé SESAME permettant la gestion et le suivi des demandes d'AAP de la soumission à l'autorisation. Ce guichet était déjà mis en place pour toutes les autres demandes des laboratoires faites auprès de la HAS.

L'élargissement du champ de compétence de la HAS s'accompagne d'un changement dans la nature des conclusions de ses évaluations. Dans le cadre du droit commun, la CT évalue les demandes d'inscription sur les listes des spécialités remboursables et rend un avis. Cet avis peut ensuite être suivi ou non par le ministère de la santé qui décidera, le cas échéant, du taux de remboursement du médicament. Cette décision sera ensuite publiée au JO. Cependant, dans le cadre de l'évaluation des demandes d'AAP, la CT rend un avis qui sera ensuite suivi ou non par le collège de la HAS qui rendra la décision. Ainsi, la HAS devient décisionnaire de l'octroi ou du refus de ces demandes.

Une AAP est octroyée pour une durée d'un an, sur la base de 5 critères cumulatifs décrits à l'article L.5121-12 du code de la santé publique(41). Ces critères sont les suivants :

- *« L'efficacité et la sécurité du médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques lorsque le médicament ne dispose pas d'une AMM dans l'indication considérée,*
- *Le médicament est indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante,*
- *Il n'existe pas de traitement approprié,*
- *La mise en œuvre du traitement ne peut être différée,*
- *Le médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. »(42)*

En comparant les critères d'octroi de l'AAP avec les critères de l'ancien dispositif d'ATU, on remarque l'apparition de la notion de présomption d'innovation. Pour apporter de la visibilité dans l'interprétation de ces critères, la HAS a publié sur son site une doctrine de l'évaluation des médicaments dans le cadre des demandes d'autorisation d'accès précoce(43). Il y est précisé qu'un médicament peut être considéré présumé innovant au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent (CCP) s'il répond aux trois critères suivants :

- *« C'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action du*

médicament (nouveau ou non), que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel) ;

- *Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;*
- *Il comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : formulation pédiatrique)»(43).*

Concernant le plan de développement considéré comme adapté par la HAS, cette dernière précise qu'un plan de développement adapté correspond à une étude de phase II ou III avec un objectif de supériorité. Toutes les études de non-infériorité ou non comparatives présentées dans un plan de développement ne pourront pas être considérées comme étant adaptées. Ainsi, la HAS souhaite limiter à travers cette doctrine la prise en charge de médicaments en accès précoce avec des données qu'elle aurait pu juger auparavant comme immatures. Cependant, il est à noter que les exigences seront adaptées à chaque médicament, selon son stade de développement et l'aire thérapeutique concernée.

Une autre nouveauté de cette réforme consiste en la fixation de délais réglementaires pour l'évaluation des demandes d'AAP. La phase de recevabilité administrative est fixée à 10 jours. Elle est suivie d'une phase d'évaluation de 3 mois maximum(44).

Enfin, il est important de préciser que l'octroi d'un accès précoce est conditionné à des engagements de la part des laboratoires. En ce qui concerne les demandes d'AP1, le laboratoire doit s'engager à :

- Déposer une demande d'AMM, dans l'indication considérée, dans un délai fixé par la HAS qui ne peut excéder deux ans à compter de la date d'octroi de l'AAP.
- Déposer une demande de remboursement, dans l'indication considérée, au titre du droit commun dans le mois suivant l'octroi de l'AMM.

Également, indépendamment du type de prise en charge pré ou post-AMM, il est nécessaire que le laboratoire s'engage à :

- Financer le recueil de données selon un cahier des charges défini conjointement par la HAS et l'ANSM et mis en place dès l'octroi de l'accès ; une convention devra être signée entre le laboratoire et l'établissement de santé concerné pour le dédommagement relatif au recueil de données.
- Assurer une continuité des traitements initiés durant la période d'accès précoce. Également, le laboratoire est tenu à une continuité de traitement d'une durée minimale d'un an à partir de la date d'arrêt de la période d'accès précoce. Dans le cas où le médicament est inscrit sur l'une des listes des médicaments remboursables (liste ville, collectivité ou rétrocession) à la suite de son accès précoce, le laboratoire assure une continuité du traitement selon les conditions de prise en charge au titre de l'inscription sur les listes. Dans le cas où, à l'issue de la période d'accès précoce, le médicament n'est inscrit sur aucune des listes de médicaments remboursables, les conditions de prise en charge au titre de l'accès précoce sont maintenues pour une période de trois mois(42).

b) L'accès compassionnel

Le dispositif d'accès compassionnel est destiné aux médicaments pour lesquels le laboratoire n'envisage ni un développement, ni une mise sur le marché. Il englobe les précédents dispositifs de « Recommandation Temporaire d'Utilisation » et d'« ATU nominative ».

Contrairement aux AP, les AC ne concernent pas nécessairement des médicaments innovants. Néanmoins, les AC permettent à des patients dont le besoin thérapeutique n'est pas couvert de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments sans AMM dans l'indication d'intérêt.

L'accès compassionnel se compose d'un double dispositif :

- L'autorisation d'accès compassionnel (AAC) qui est destinée à un patient désigné pour une durée d'un an renouvelable. Cette AAC est à l'initiative d'un médecin prescripteur. Il est important de noter qu'une AAC ne peut être délivrée qu'à un médicament ne disposant pas d'AMM, quelle que soit l'indication thérapeutique. La demande d'AAC se fait *via* la plateforme E-SATURNE disponible sur le site de l'ANSM.

- Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) qui a pour objectif de sécuriser une pratique de prescription médicamenteuse non conforme à l'AMM. Sa mise en place est à l'initiative de l'ANSM, sur la base d'un signalement le cas échéant. L'autorisation est délivrée pour une durée de 3 ans renouvelable.

Une particularité de l'AAC consiste en l'existence d'une autorisation dite « pré ou très précoce ». Elle s'adresse aux médicaments faisant l'objet de recherche clinique à un stade très précoce et pour lesquels le laboratoire envisage de déposer une demande d'AMM. Également, le laboratoire doit s'engager à déposer une demande d'AAP dans l'année qui suit l'octroi de ce dispositif. Cela constitue une situation transitoire entre le système compassionnel et précoce.

B. Mécanismes de prise en charge des médicaments en accès précoce et accès compassionnel

D'une manière générale, le mécanisme de prise en charge des médicaments en AP et en AC reste le même que le mécanisme qui était auparavant mis en place pour les médicaments en ATU. Nous présenterons dans un premier temps les modalités de prise en charge des médicaments en accès précoce (a), puis nous présenterons dans un second temps les modalités de prise en charge des médicaments en accès compassionnel (b).

a) Prise en charge des médicaments en accès précoce

Dans la continuité du processus de prise en charge des médicaments en ATU, les médicaments en AP sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Également, le prix des médicaments en AP ne disposant pas d'un prix préalablement fixé par convention avec le CEPS (comme c'est le cas éventuellement des AP pour des extensions d'indication) est librement fixé par le laboratoire selon une indemnité tarifaire.

Les nouveautés de cette réforme en termes de prise en charge interviennent dans les mécanismes de remises. Tout d'abord, il n'existe plus de plafond de cette indemnité tarifaire en fonction du coût du traitement par an et par patient (fixé auparavant à 10 000 € par an et par patient si le chiffres d'affaires hors taxes de l'année civile précédente était supérieur à 30 millions d'euros).

Également, il existe désormais un double mécanisme de remises à reverser à l'assurance maladie. Le premier correspond à des remises annuelles calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé. Ainsi, selon l'article L.162-16-5-1 du CSS(29), le laboratoire doit déclarer au CEPS le montant du chiffre d'affaires annuel de l'année précédente ainsi que le nombre d'unités fournies pour l'indication faisant l'objet de l'AAP. Plus lisible et prédictif, un barème progressif des taux de remises tenant compte du chiffre d'affaires hors taxes revendiqué par le laboratoire pour l'année précédente a été mis en place (Figure 23).

Figure 23 : Tableau de remises annuelles applicables en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAP (45).

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

Il est important de noter que l'article L162-16-5-1-1 du CSS prévoit des taux de majoration applicables dans certaines situations comme présentés dans la Figure 24.

Figure 24 : Tableau de majorations des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAP (45).

Situations	Nombre de points de majorations
Absence de dépôt d'une demande d'AMM ¹ dans les deux ans suivant l'octroi de l'AAP ² ;	5 points
Absence de dépôt d'une demande de remboursement dans de délai d'un mois après l'octroi de l'AMM ;	5 points
Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de 180 jours à compter de la demande d'inscription sur une des listes de remboursement et, au bout d'un trimestre supplémentaire ³	3 points
Absence de signature d'une convention fixant le tarif ou le prix dans un délai de 360 jours à compter de la demande d'inscription sur une des listes de remboursement et, à chaque trimestre supplémentaire ⁴	5 points
Inscription au remboursement d'une alternative thérapeutique identifiée par la Haute Autorité de santé comme répondant au besoin thérapeutique dans l'indication considérée ;	10 points
Amélioration du service médical rendu mineure	10 points
Absence d'amélioration du service médical rendu	20 points
Service médical rendu insuffisant	35 points

Le second mécanisme correspond au maintien du versement de remises au débouclage. Le montant de cette remise résulte en la différence entre le prix final négocié *in fine* avec le CEPS et inscrit dans la convention conclue avec le laboratoire dans le cadre du droit commun et la somme du montant de l'indemnité demandée par le laboratoire et le montant des remises annuelles précédemment versées. A noter qu'il existe la possibilité pour le laboratoire de verser cette remise en une ou plusieurs fois. Dans le cas où le laboratoire verse la totalité de la remise de débouclage à la sortie de l'AP, il est prévu une décote maximale de 3% de cette remise(46).

b) Prise en charge des médicaments en accès compassionnel

Dans un premier temps, l'ensemble des patients sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie.

Dans le cas où un accès compassionnel est octroyé pour un médicament disposant déjà d'un prix négocié par convention avec le CEPS pour une autre indication (cas des CPC), le montant pris en charge correspondra à ce prix fixé lors des négociations. A l'inverse, si le médicament ne dispose pas de prix fixé avec le CEPS (ce qui est systématiquement le cas pour les AAC), il existe alors deux cas de figures possibles :

- Soit le médicament est pris en charge sur la base d'un forfait annuel par patient défini par arrêté des ministres.
- Soit le médicament est pris en charge au montant de l'indemnité tarifaire librement fixée par le laboratoire(46).

Pour ce qui est des remises, un double mécanisme est également en vigueur avec des remises annuelles et des remises au débouclage. Différents taux de remises annuelles sont applicables selon le type de dispositif. Dans le cas d'un AAC, il existe quatre tranches de remises annuelles applicables (Figure 25).

Figure 25 : Tableau de remises annuelles applicable en fonction du chiffre d'affaires hors taxes dans le cadre d'une AAC (45).

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 %

Dans le cadre d'une AAC « pré ou très précoce », le barème de remises appliquées correspond au barème disponible pour les AAP. En revanche, il existe un barème de majoration spécifique (Figure 26).

Figure 26 : Tableau de majoration des remises annuelles applicables dans certaines situations dans le cadre d'une AAC « pré ou très précoce » (45).

Situations	Nombre de points de majorations
Absence de dépôt d'une demande d'AAP dans les 12 ou 18 mois (maladie rare) suivant la délivrance de la première autorisation	5 points
Tous les 50 patients traités annuellement	2 points

Enfin, dans le cadre d'un CPC, il existe un barème de remise annuelles divisé en 6 tranches (Figure 27).

Figure 27 : Tableau de remises applicables dans le cadre d'un CPC en fonction du chiffre d'affaires hors taxes(45).

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 %

A noter également qu'aucun barème de majoration n'est disponible dans le cadre d'une AAC et d'un CPC.

II. Décisions d'autorisations d'accès précoce publiées depuis la mise en place de la réforme

Dans un premier temps, nous présenterons la répartition des décisions d'AP depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de leur type et leur statut (a). Par la suite, nous nous intéresserons à la répartition des décisions en fonction des aires thérapeutiques ciblées (b). Également, nous ciblerons dans un premier temps les décisions d'AP pré-AMM (c) puis dans un second temps les décisions d'AP post-AMM (d). Enfin, nous évoquerons le manque de données économiques disponibles à ce jour (e).

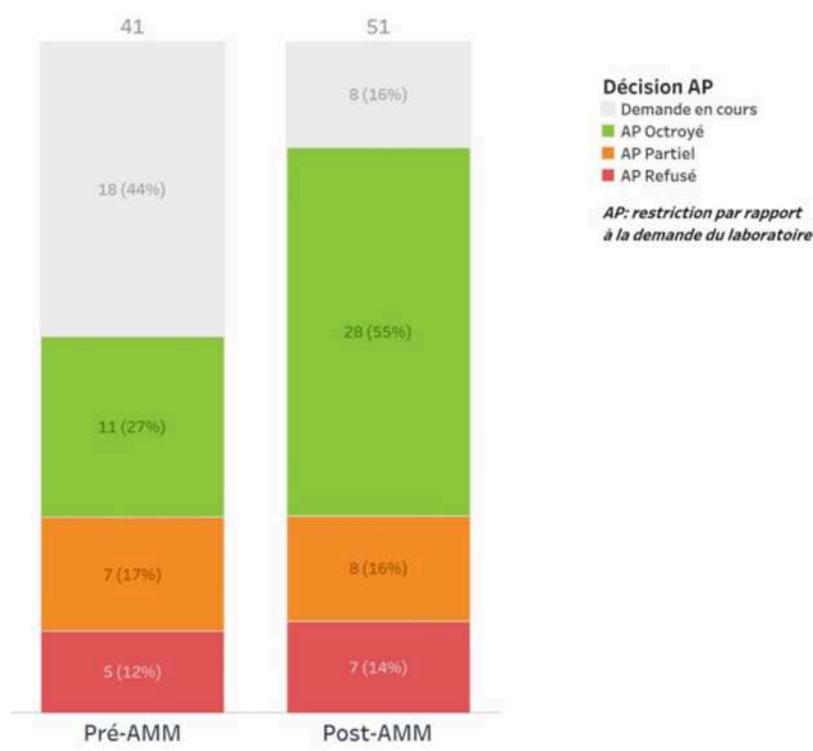
a) Répartition des décisions d'AP depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de leur type et de leur statut

Près d'un an après la mise en place de la réforme, il est désormais possible de faire un premier bilan et de constater si les limites identifiées dans l'ancien système des ATU sont aujourd'hui révolues. Une première analyse du LEEM publiée en juin 2022(47) nous permet d'établir que ce nouveau dispositif d'accès précoce n'a pas freiné les industriels et les autorités à promouvoir un accès plus rapide aux traitements pour les patients. En effet, 92 demandes d'AAP ont été soumises entre le 1^{er} juillet 2021 et le 15 juin 2022, correspondant à 41 demandes d'AP pré-AMM et 51 demandes d'AP post-AMM (Figure 28).

Parmi les demandes d'AP pré-AMM, on constate qu'au 15 juin 2022, 18 (44%) demandes étaient en cours d'évaluation, 11 (27%) ont été octroyées dans le périmètre demandé, 7 (17%) ont été octroyées dans un périmètre plus restreint que le périmètre demandé et 5 (12%) ont été refusées.

A la même date de cut-off, parmi les demandes d'AP post-AMM, on note 8 (16%) demandes en cours d'évaluation, 28 (55%) demandes octroyées dans le périmètre demandé, 8 (16%) demandes octroyées dans un périmètre plus restreint que le périmètre demandé et 7 (14%) refus.

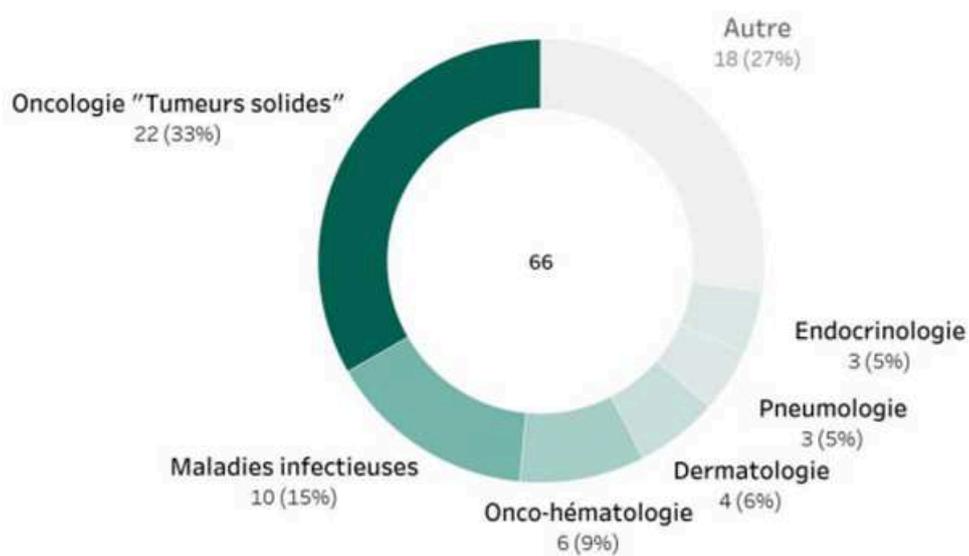
Figure 28 : Répartition des décisions d'AP depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de leur type et leur statut(47)



b) Répartition des décisions d'AP en fonction des aires thérapeutiques

Si l'on s'intéresse maintenant aux différentes aires thérapeutiques des médicaments pour lesquels une décision d'AP, favorable ou non, a été rendue, on constate que l'oncologie « tumeurs solides » est l'aire thérapeutique la plus représentée avec 22 décisions (33%) (Figure 29). Par comparaison avec les données obtenues dans notre analyse, on constate que les traitements de l'oncologie et plus largement de l'onco-hématologie connaissent un essor remarquable.

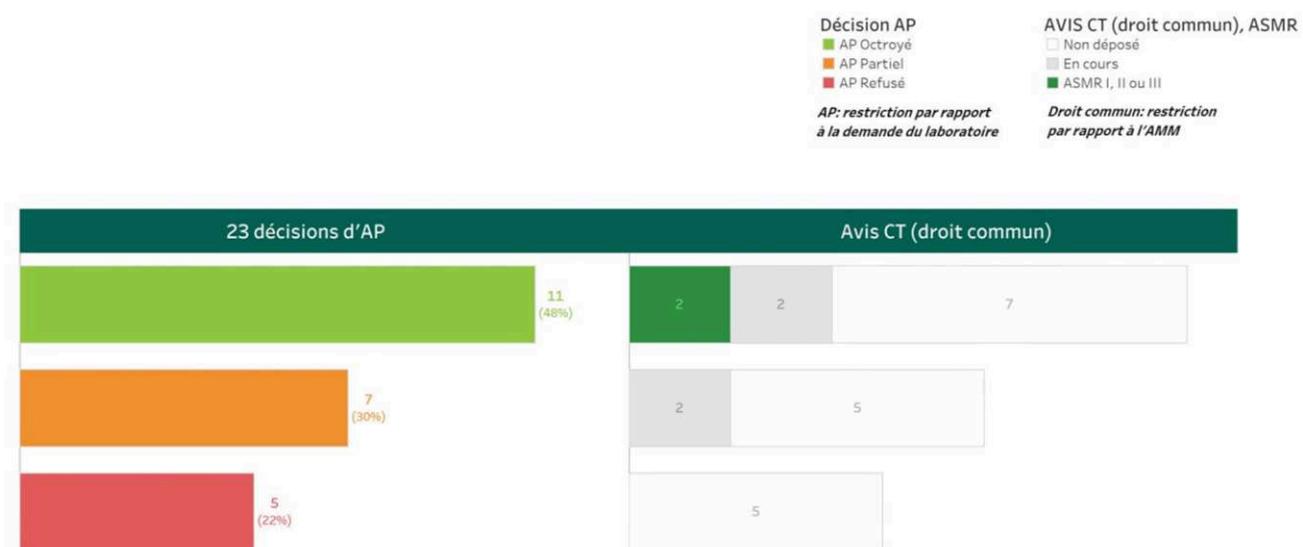
Figure 29 : Répartition des décisions d'AP rendues depuis la réforme et jusqu'au 15 juin 2022 en fonction de l'aire thérapeutique(47)



c) Décisions d'AP pré-AMM

Si l'on regarde d'un peu plus près les décisions d'AP pré-AMM, on constate que parmi les 18 octrois d'AP pré-AMM pris en compte dans cette étude, seuls 2 médicaments ont ensuite été évalués par la HAS avant le 15 juin 2022 dans le cadre de leur inscription dans le droit commun (Figure 30). Néanmoins, on peut noter que les deux traitements évalués ont obtenus une ASMR III, ce qui démontre l'intérêt clinique à bénéficier de ces traitements.

Figure 30 : Décisions d'AP pré-AMM(47)



Si l'on met en perspective l'évaluation conjointe de l'ANSM et de la HAS pour les demandes d'AP pré-AMM, on constate que parmi les 5 refus d'AP pré-AMM, 3 demandes d'AP pré-AMM ont été refusées alors que l'ANSM avait rendu un avis favorable sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité (Tableau 5). On remarque également que le critère systématiquement non rempli pour la HAS pour chacun de ces 3 refus était la présomption d'innovation.

Ainsi, on constate que l'implication de la HAS dans les décisions d'accès précoce semble restreindre l'accès à ce dispositif. Néanmoins, cela évite très certainement que certains médicaments ayant préalablement bénéficié d'un accès dérogatoire se voient refuser leur demande de remboursement dans le cadre du droit commun ou octroyer un SMR modéré ou faible, comme nous avons pu le constater à travers notre étude.

Tableau 5 : Analyse des discordances entre l'ANSM et la HAS dans l'évaluation des demandes d'AP pré-AMM

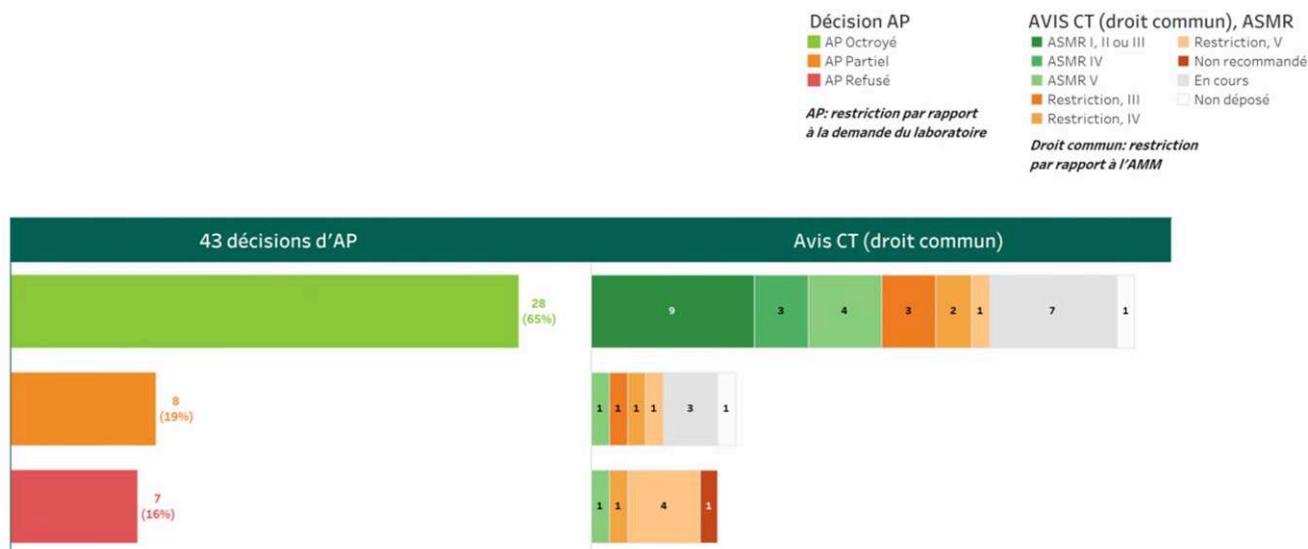
	Date décision HAS	Décision	Critère d'éligibilité non remplis					
			Gravité de la maladie	Rareté de la maladie	Caractère invalidant de la maladie	Traitement approprié	Mise en œuvre du traitement	Présomption d'innovation
LEUKOTAC (inolimomab)	17/12/2021	Refus				X	X	X
LAVEGRIO (malnupiravir)	10/12/2021	Refus						X
CICLOGRAFT (ciclosporine)	14/02/2022	Refus				X	X	X

d) Décisions d'AP post-AMM

Si l'on s'intéresse maintenant aux décisions d'AP post-AMM, on remarque tout d'abord que parmi les 28 octrois d'AP post-AMM sans restriction de l'indication, 9 (32%) ont eu un ASMR de niveau III ou plus (Figure 31). Pour rappel, notre étude sur les ATU montrait que, sur les 46 médicaments de l'échantillon d'analyse, 14 (30%) avaient obtenus une ASMR de niveau III ou plus. Ainsi, on peut estimer que le nombre de médicaments évalués par la HAS comme étant les plus innovants ne varie pas entre l'ancien système des ATU et le nouveau système d'AP. Cependant, cette tendance devra être confirmée au fil du temps, avec un échantillon de médicaments plus important.

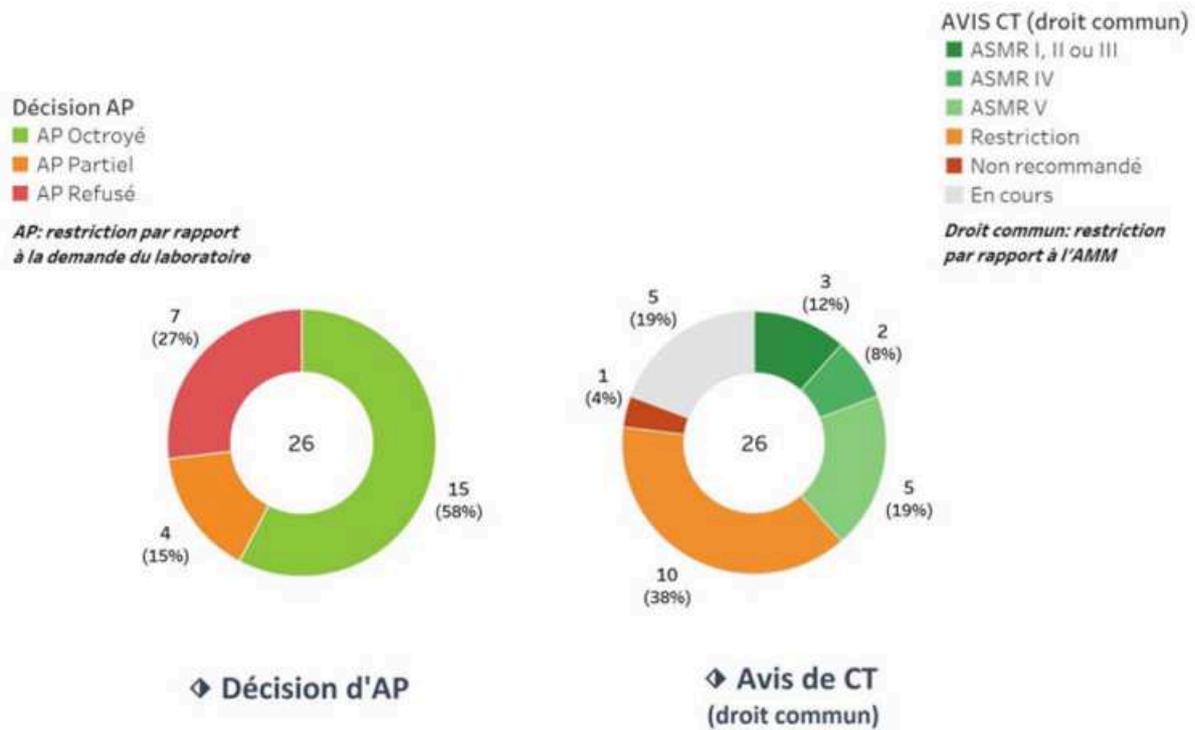
On notera également que parmi les 7 refus d'AP post-AMM, 1 médicament a obtenu une ASMR IV, 1 médicament a obtenu une ASMR IV avec une restriction, 4 médicaments ont obtenu une ASMR V avec une restriction et un seul médicament n'a finalement pas été recommandé par la HAS lors de son évaluation pour son inscription dans le droit commun (Figure 31). Ainsi, ces informations nous laissent supposer que l'évaluation par la HAS réalisée dans le cadre des demandes d'AP semble plus restrictive que celles réalisées lors des demandes d'inscription dans le droit commun. Comme évoqué précédemment, la nécessité de montrer une présomption d'innovation avec un plan de développement adapté lors d'une demande d'AP restreint considérablement l'accès à ce dispositif.

Figure 31 : Décisions d'AP post-AMM(47)



Si l'on analyse maintenant les conclusions des évaluations de la CT pour ces médicaments préalablement autorisés en AP post-AMM puis évalués dans le cadre d'une inscription dans le droit commun, on constate que seuls 5 (20%) médicaments ont obtenu une ASMR de niveau IV ou plus sans restriction dans leur périmètre de remboursement. Également, on constate que 5 (19%) des médicaments ont obtenu une ASMR V et qu'un médicament n'a pas été recommandé par la HAS. Ainsi, on peut en déduire que malgré l'octroi d'une AP post-AMM après une ATU, l'évaluation pour ces médicaments reflète le manque de certitude quant à leur apport clinique dans les indications considérées.

Figure 32 : Répartition des décisions d'AP post-AMM et avis de CT dans le cadre du droit commun pour des médicaments précédemment en ATU dans l'indication considérée(47)



e) Un manque de données économiques

Comme précisé dans l'article L.162-16-5-1-1(48) du CSS, le laboratoire doit déclarer au CEPS le montant de l'indemnité maximale réclamé aux établissements de santé. Ces indemnités sont ensuite rendues publiques sur le site internet du ministère. A ce jour, aucune indemnité pour un médicament ayant sollicité un AP sans ATU au préalable n'est disponible publiquement. La dernière version du tableau des indemnités maximales déclarées au CEPS date du 27 septembre 2021(49).

Ainsi, nous ne pouvons pas déterminer si cette réforme de l'accès précoce pourrait avoir un impact sur les conclusions que nous avons obtenues à travers notre étude. D'après l'analyse des premières décisions, nous pouvons constater que l'accès à ce dispositif d'accès précoce semble plus restrictif que pour l'accès aux ATU. Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que les niveaux d'ASMR devraient devenir de plus en plus importants ce qui, à terme, réduirait la différence entre le montant de l'indemnité réclamée par le laboratoire et le prix final négocié avec le CEPS.

Conclusion

A travers cette étude évaluant l'impact du niveau d'ASMR sur la différence entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié réalisée dans le cadre de cette thèse, nous avons constaté que le montant de l'indemnité demandé par les laboratoires dans le cadre d'une ATU était considéré comme un point de départ, et probablement comme un prix plafond, lors des négociations avec le CEPS dans le cadre d'une prise en charge dans le droit commun.

Notre analyse de prix des médicaments en ATU avant et après les négociations avec le CEPS a montré que le prix négocié était en moyenne nettement inférieur au montant de l'indemnité demandée par le laboratoire, avec une moyenne de baisse de -15,9%. De plus, nous avons pu déterminer les différences de prix appliquées en fonction du niveau d'ASMR. Ainsi, nous avons constaté qu'il est plus facile de rejoindre le prix demandé lorsque le niveau d'ASMR était élevé.

Compte tenu de tous ces éléments, il est primordial pour les laboratoires d'établir une réflexion stratégique en considérant l'impact du montant de l'indemnité demandée sur le prix final négocié. Néanmoins, il est nécessaire de rappeler que l'ensemble des données de cette analyse a été obtenu avant la réforme de l'accès précoce mise en place au 1^{er} juillet 2021 en France. D'après les conditions d'octroi et l'analyse des premières décisions, il semblerait que le nouveau dispositif d'accès précoce soit désormais une voie d'accès au marché plus restrictive qu'elle ne l'était auparavant. Ainsi, il serait à l'avenir pertinent d'établir une comparaison avec les médicaments en accès précoce qui sont mis sur le marché.

Enfin, une limite de cette étude est que les données sélectionnées ne font référence qu'au marché français. Dans un contexte où la stratégie mondiale de mise sur le marché prime sur la stratégie nationale, il serait intéressant de mesurer davantage l'effet du référencement international. L'hypothèse que le montant maximal d'indemnité demandée par le laboratoire soit lié aux prix pratiqués en Allemagne ou au Royaume-Uni n'est pas à exclure.

Annexes

Annexe 1 : Répartition des ATUc de l'échantillon d'analyse par la taille maximale de la population

Nom de Marque	DCI	Domaine thérapeutique	Indemnité ATU (tableau ATU 06/07/2021) prix/UCD	SMR	ASMR	Population cible (maximum)	PFHT Négocié Final (par UCD) au 07/08/2022	Différentiel de prix indemnité vs PFHT/UCD (en %)
VITRAKVI 25 mg, gélule	larotrectinib	Oncologie	71,0 €	Modéré	V	10	68,61 €	-3,3%
BRINEURA® 150 mg solution pour perfusion	cerliponase alfa	Immunologie	23 076,9 €	Important	III	25	19 807,69 €	-14,2%
WAYLIVRA 285mg, solution pour injection en seringue pré-remplie	volanesorsen	Endocrinologie	16 500,0 €	Important	IV	50	10 500,00 €	-36,4%
KYMRIAH 1,2 x 10 ⁶ – 6 x 10 ⁸ cellules dispersion pour perfusion	tisagenlecleucel (CTL019)	Oncologie	320 000,0 €	Important	III	50	297 666,00 €	-7,0%
RUKOBIA 600 mg, comprimé à libération prolongée	fostemsavir	Infectiologie	63,3 €	Important	III	100	53,13 €	-16,1%
BAVENCIO® 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	avelumab	Oncologie	950,0 €	Important	IV	104	839,36 €	-11,6%
EVRYSDI 0.75 mg/mL, poudre pour solution buvable	risdiplam	Neurologie	9 375,0 €	Important	III	140	8 881,20 €	-5,3%
CYSTADROPS 0.55 %, collyre en solution	Chlorhydrate de cystéamine	Ophthalmologie	994,6 €	Important	IV	150	995,00 €	0,0%
LUXTURIA 5 x 1012 génomes de vecteur/mL, solution à diluer injectable	voretigene neparvovec	Ophthalmologie	345 000,0 €	Important	II	171	290 000,00 €	-15,9%
MYALEPTA 11,3 mg, poudre pour solution injectable	métréleptin	Endocrinologie	1 940,0 €	Important	IV	200	1 649,00 €	-15,0%
HEMLIBRA 150mg/ml, solution pour perfusion	emicizumab	Hématologie	13 778,4 €	Important	II	210	11 569,50 €	-16,0%
BEROTRALSTAT 150 mg, gélule	Berotrastat	Hématologie	548,0 €	Modéré	V	300	425,78 €	-22,3%
TAKHZYRO 300 mg/2 ml, solution injectable	Ianadelumab	Hématologie	14 166,7 €	Important	IV	300	11 480,00 €	-19,0%
SPINRAZA® 12 mg solution injectable	nusinersen	Neurologie	83 328,0 €	Important	V	300	70 000,00 €	-16,0%
CRYSVITA 20 mg, solution injectable	burosumab	Endocrinologie	6 696,0 €	Important	III	350	5 100,00 €	-23,8%
ONPATTRO 2mg/ml, solution pour injection	patisiran	Neurologie	8 529,4 €	Important	III	500	7 208,33 €	-15,5%
TEGSEDI 284 mg/1,5 mL, solution injectable en seringue préremplie	inotersen	Neurologie	5 396,0 €	Important	IV	500	4 748,50 €	-12,0%
LUTATHERA 370 MBq/mL	[177Lu]-DOTA0-Tyr3-octreotate	Oncologie	16 000,0 €	Important	III	510	20 175,00 €	26,1%
TALZENNA 0,25 mg, gélule	talazoparib	Oncologie	67,8 €	Important	V	517	43,64 €	-35,6%
LORVIQUA 100 mg, comprimés pelliculés	lorlatinib	Oncologie	233,3 €	Faible	V	600	132,67 €	-43,1%
ALUNBRIG 90 mg, comprimé pelliculé	brigatinib	Oncologie	164,0 €	Faible	V	600	99,50 €	-39,3%

YESCARTA, 1 x 106 - 2 x 106 cellules/kg dispersion pour perfusion	axicabtagene ciloleucef	Oncologie	350 000,0 €	Important	III	679	327 000,00 €	-6,6%
XOSPATA 40 mg, comprimé pelliculé	gilteritinib	Oncologie	220,2 €	Important	IV	700	184,52 €	-16,2%
RYDAPT® 25 mg, capsule molle	midostaurine	Oncologie	124,1 €	Important	IV	837	102,68 €	-17,3%
VONVENDI 1300 UI, poudre et solvant pour solution injectable	vonigog alfa	Hématologie	1 521,0 €	Important	V	940	1 222,34 €	-19,6%
VENCLYXTO 100mg	venotoclast	Oncologie	55,5 €	Important	V	1000	46,88 €	-15,6%
ZEJULA 100 mg, gélule	niraparib	Oncologie	103,6 €	Important	IV	1200	80,89 €	-21,9%
ERLEADA 60mg, comprimé pelliculé	apalutamide	Oncologie	25,8 €	Important	III	1270	27,68 €	7,1%
ORKAMBI 200 mg/125 mg, comprimé pelliculé	lumacaftor-ivacaftor	Pneumologie	116,0 €	Important	IV	1700	90,43 €	-22,1%
TAGRISSE® 40 mg, comprimé pelliculé	osimertinib	Oncologie	225,0 €	Important	V	1850	192,13 €	-14,6%
POTELGEO 4 mg/ml, solution pour perfusion	mogamulizumab	Oncologie	1 464,0 €	Important	IV	1872	1 100,00 €	-24,9%
UPTRAVI® 1 000 microgrammes, comprimé pelliculé	sélexipag	Cardiologie	66,7 €	Faible	V	1900	42,46 €	-36,3%
IMFINZI 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, 10ml	durvalumab	Oncologie	2 200,0 €	Important	III	2300	2 200,00 €	0,0%
FETCROJA	Cefiderocol	Infectiologie	150,0 €	Important	IV	2500	145,46 €	-3,0%
DARZALEX 20mg/ml en flacon de 20ml	daratumumab	Oncologie	2 152,0 €	Important	V	2700	1 456,00 €	-32,3%
OCREVUS 300 mg, solution à diluer pour perfusion	ocrelizumab	Neurologie	6 250,0 €	Modéré	V	3000	5 425,00 €	-13,2%
CABOMETYX® 20 mg, comprimé pelliculé	cabozantinib	Oncologie	203,0 €	Important	III	4200	203,00 €	0,0%
LEDAGA 160 microgrammes/g gel (anciennement VALCHLOR®)	chlorméthine	Oncologie	1 800,0 €	Important	V	5200	1 105,00 €	-38,6%
IBRANCE® 100 mg, gélule	palbociclib	Oncologie	190,8 €	Important	IV	8204	127,33 €	-33,3%
ELMIRON 100 mg, gélule, B/90	Pentosane polysulfate sodique	Urologie	5,6 €	Faible	V	13400	5,00 €	-10,0%
NEOFORDEX® 40 mg comprimés	dexaméthasone	Oncologie	20,0 €	Important	IV	20102	20,00 €	0,0%
DUPIXENT® 300 mg, solution injectable en seringue préremplie	dupilumab	Immunologie	750,0 €	Important	III	38000	654,72 €	-12,7%
ADTRALZA 150 mg l, solution injectable en seringue préremplie	Tralokinumab	Immunologie	311,9 €	Important	V	42500	208,64 €	-33,3%
ENTRESTO 24mg/26mg	sacubitril/valsartan	Cardiologie	2,8 €	Important	IV	54000	2,19 €	-20,4%
SUNOSI 150mg, comprimé pelliculé	Chlorhydrate de solriamfetol	Neurologie	12,0 €	Important	IV	111990	10,00 €	-16,7%
OZAWADE 4,5 mg, comprimé pelliculé	pitolisant	Neurologie	250,0 €	Important	IV	369200	195,00 €	-22,0%

Bibliographie

1. Article L162-16-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 3 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397349
2. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce, Rapport d'information n° 569 (2017-2018) de M. Yves Daudigny, Mmes Catherine Deroche et Véronique Guillotin, fait au nom de la mission d'évaluation et de contrôle de la sécurité sociale et de la commission des affaires sociales du Sénat, 13 juin 2018.
3. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; OPOCE; [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32001L0083>
4. Article L5121-8 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104474/
5. Règlement (CE) n°726/2004 du 31/03/2004 - procédures 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 (JOUE du 30/04/2004). [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/safe-medicines-for-europeans-european-medicines-agency.html>
6. Les missions de la Commission de la Transparence [Internet] Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_412210/fr/commission-de-la-transparence
7. Directive 89/105/CEE du Conseil du 21 décembre 1988 concernant la transparence des mesures régissant la fixation des prix des médicaments à usage humain et leur inclusion dans le champ d'application des systèmes nationaux d'assurance-maladie (JOCE du 11/02/1989). Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/FR/ALL/?uri=CELEX%3A31989L0105> [Internet]. OJ L déc 21, 1988. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1989/105/oj/fra>
8. Compte-rendu du comité d'interface HAS/LEEM du 23 janvier 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/comite_interface_leem_has_23012018_vff.pdf. 2022.

9. Article R163-3 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038897654/2019-08-04
10. Article L162-17-4 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 7 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000020886854/2009-07-23
11. Accord-cadre du 5 mars 2021 - LEEM/CEPS [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_21-24_signe.pdf
12. Lettre d’Orientation Ministérielle - 4 février 2019 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/lettre_de_mission_m_philippe_bouyoux_signee.pdf
13. Rapport d’activité du CEPS 2020 [Internet]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ceps_rapport_d_activite_2020_211206.pdf
14. Article R163-5 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038897679/2019-08-04
15. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique. Les autorisations temporaires d’utilisation. 2020 [cité 4 juin 2022]; Disponible sur: http://referentiels-aristot.com/wp-content/uploads/12_AccesAutorisation_2020_Legislation-Francaise.pdf
16. de Launet Q, Brouard A, Doreau C. Les autorisations temporaires d’utilisation (ATU) : 50 ans d’histoire de l’évolution de la réglementation des médicaments en France. *Revue d’Histoire de la Pharmacie*. 2004;92(341):47-54.
17. Loi n° 92-1279 du 8 décembre 1992, modifiant le Livre V du code de la santé publique et relative à la pharmacie et au médicament», *Journal officiel de la République française*, 11 décembre 1992, p. 16888.
18. Décret n° 94-568 du 8 juillet 1994 relatif aux autorisations temporaires d’utilisation de certains médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique. [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000548364/>
19. LOI n° 2018-1203 du 22 décembre 2018 de financement de la sécurité sociale pour 2019. 2018-1203 déc 22, 2018.
20. Décret n° 2019-855 du 20 août 2019 relatif à la prise en charge précoce de certains produits de santé. 2019-855 août 20, 2019.

21. Bardin M. Marion Bardin. Les médicaments ayant fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation : enjeux et défis pour la Haute Autorité de Santé et les hôpitaux. Sciences pharmaceutiques. 2020. ffdumas03209867. :137.
22. Décret n° 2021-869 du 30 juin 2021 relatif aux autorisations d'accès précoce et compassionnel de certains médicaments. 2021-869 juin 30, 2021.
23. Loi n° 96-452 du 28 mai 1996 portant diverses mesures d'ordre sanitaire, social et statutaire (1).
24. Décret no 98-578 du 9 juillet 1998 relatif aux autorisations d'importation et aux autorisations temporaires d'utilisation de médicaments à usage humain et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000572411/>
25. Article L5121-12 - CSP - modifié par Ordonnance n° 2020-232 du 11 mars 2020 - art. 25 [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000041721215/2020-10-01>
26. Rapport d'activité ANSM 2020 [Internet]. [cité 5 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/01/part-3-acces-precoce.pdf>
27. M. ROUSSEAU Karim. 10 ans d'ATU nominative à l'Institut Paoli-Calmettes : Evaluation du bénéfice-risque de l'accès précoce aux molécules innovantes en cancérologie. :103.
28. LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017 (1). 2016-1827 déc 23, 2016.
29. Article L162-16-5-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041397479/2019-12-28/
30. « ANNEXE 9 : FICHES D'ÉVALUATION PRÉALABLE DES ARTICLES DU PROJET DE LOI » PLFSS 2020 [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/PLFSS/2020/PLFSS-2020-ANNEXE%209.pdf>
31. The French compassionate use of medicinal product program (2012-2017),Corthier,Mézerette et al; Health Technologie Assessment and pricing implication. 2018 [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://tools.ispor.org/research_pdfs/60/pdffiles/PHP368.pdf

32. Albane Degrossat-Théas, Pascal Paubel, Claude Le Pen. Temporary Authorization for Use: Does the French Patient Access Programme for Unlicensed Medicines Impact Market Access After Formal Licensing. 2013;
33. Simon Kucher & Partners. ATU in France : The case for Early Consideration in Local and European P&MA Strategy. 2020;
34. Comparative analysis of the transparency committee opinions concerning the added medical benefit obtained by drugs available through the early access program vs other drugs in France, Benazet F, Le Tohic D et al, Poster presented at ISPOR 22th Annual Congress, 2-6 Nov. 2019, Copenhagen, Denmark [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/poster-added-medical-benefit-pdf.pdf?sfvrsn=b2807fee_0
https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2019/poster-added-medical-benefit-pdf.pdf?sfvrsn=b2807fee_0
35. Lamping C. Pharmaceutical pricing : Launch strategy rules ?- Analysis of German data. 2019;
36. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569_mono.html
37. HAS - Avis CT LORVIQUA [Internet]. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT17907_LORVIQUA_PIC_INS_AvisDef_CT17907&18168_EPI656.pdf
38. Mucoviscidose : bras de fer sur les prix des traitements [Internet]. Les Echos. 2018 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2018/02/mucoviscidose-bras-de-fer-sur-les-prix-des-traitements-984262>
39. Bouvenot G. Modalités et déterminants de la fixation des prix des médicaments des cancers en France. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. mai 2018;202(5-6):977-88.
40. Article 78 - LOI n° 2020-1576 du 14 décembre 2020 de financement de la sécurité sociale pour 2021 (1) - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042665373
41. Article L5121-12 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033715544/2016-12-25
42. Fiche – Informations et procédures relatives à la réforme de l'accès précoce et compassionnel de certains médicaments [Internet]. 2021. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf

43. Jade-Xoan P. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2022;17.
44. Judith F. Accès précoce des médicaments : accompagnement des laboratoires. 2021;42.
45. Ministère des solidarités et de la santé. Fiche explicative – Remises annuelles et majorations pour l'accès précoce et l'accès compassionnel [Internet]. 2021. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_procedures_-_remises_et_majoration_acces_precoce_acces_compassionnel.pdf
46. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-etmaladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
47. LEEM - Forum accès et régulation - Accès précoce [Internet]. 2022. Disponible sur: file:///C:/Users/mssaopx/Downloads/22_07_08_forum_acces_et_regulation.pdf
48. Article L162-16-5-1-1 - Code de la sécurité sociale - Légifrance [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042685882
49. ATU - Autorisations temporaires d'utilisation - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation>

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

Nom : MASSON

Prénom : Pierre

Titre de la thèse :

L'accès précoce en France, analyse de l'impact du niveau d'ASMR sur la corrélation entre le niveau d'indemnité demandé et le prix facial négocié

Mots-clés :

Autorisation temporaire d'utilisation, Haute Autorité de Santé, Amélioration du Service Médical Rendu, indemnité, prix facial, accès précoce, accès compassionnel.

Résumé :

La réglementation des prix et la politique de remboursement des médicaments ont un impact direct sur l'accès des patients aux produits pharmaceutiques. Dans ce contexte, les programmes d'accès précoce ont été développés pour réduire le délai d'obtention du médicament en cas de maladies graves, lorsqu'il n'existe pas de thérapie alternative appropriée. A travers une étude évaluant l'impact du niveau d'ASMR sur la différence entre le montant de l'indemnité et le prix facial négocié réalisée dans le cadre de cette thèse, nous avons constaté que le montant de l'indemnité demandé par les laboratoires dans le cadre d'une ATU était considéré comme un point de départ, et probablement comme un prix plafond, lors des négociations avec le CEPS dans le cadre d'une prise en charge dans le droit commun.

Membres du jury :

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

Assesseure : Mme LEHMANN Hélène - Professeur des Universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille (Université Lille)

Membre extérieur : Mme ARZUL Tatiana – Responsable prix – AbbVie