

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

**Soutenue publiquement le 09/12/2024
Par Mme Paola AURAN**

**« L'accès des patients à des médicaments innovants : rôle de la HAS et
mesures incitatives prises par la France »**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités, Législation et Déontologie pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Législation et Déontologie pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Monsieur Samy Tebani, Pharmacien Responsable Affaires Réglementaires Assurance Qualité. SOMNIPLANET.

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources humaines	Bertrand DÉCAUDIN
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels Responsable des Services Représentant étudiant Chargé de mission 1er cycle Chargée de mission 2eme cycle Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche Chargé de mission Relations Internationales Chargée de Mission Qualité Chargé de mission dossier HCERES	Anne GARAT Emmanuelle LIPKA Cyrille PORTA Honoré GUISE Philippe GERVOIS Héloïse HENRY Nicolas WILLAND Christophe FURMAN Marie-Françoise ODOU Réjane LESTRELIN

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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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

I. Civ.	II. Nom	III. Prénom	IV. Service d'enseignement	V. Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

UFR3S-Pharmacie

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



Remerciements

La rédaction de cette thèse d'exercice n'aurait jamais été possible sans le soutien et l'accompagnement de plusieurs personnes auxquelles je souhaite exprimer ma profonde gratitude. Je souhaite à tout particulièrement remercier :

Aux membres du jury

A Madame Anne-Catherine PERROY, pour son suivi tout le long de ce travail. Je vous remercie d'avoir pris le temps de m'accompagner sur ce projet, ainsi que pour votre disponibilité et réactivité. Merci enfin d'avoir transmis, tout au long de mes années d'étude, une passion pour le domaine des Affaires Réglementaires.

A Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, à qui je suis sincèrement reconnaissante d'avoir accepté de présider ce jury et de juger de la qualité de ce travail. De plus, je souhaite également vous remercier pour votre accompagnement lors du Master AREIPS, qui a marqué mon parcours.

A Monsieur Samy TEBANI, pour son soutien tout au long de la rédaction de cette thèse. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury, et pour tous les moments de rire qu'on a partagé depuis le master AREIPS. Encore merci à toi.

A mes chers collègues,

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe de **MEDIPHA SANTE** pour m'avoir accompagné tout au long de ce projet, qui a pris un peu plus de temps que prévu. Mes remerciements les plus chaleureux vont auprès de mon équipe, celle des Affaires Réglementaires, avec laquelle je continue d'en apprendre tous les jours. Un grand merci à **Kevin** et à **Maxime** pour leur relecture et commentaires sur mon travail.

De plus, je tiens à remercier **Myriam, Sabrina, Katia, Tinhinane** et **Sofia** pour leur soutien indéfectible tout le long de ce travail, chaque pause-café était un rappel pour me replonger et avancer sur ce travail. Merci à **Raya** et **Claire** pour leur encouragements et leur soutien émotionnel tout au long de cette période. Je ne l'aurai pas fait sans vous, merci les filles !

A mes chers amis

A ma **Lily**, plus de 10 ans maintenant que l'on se connaît. Merci d'avoir toujours été là pour moi et d'être une amie en or. Tu m'as soutenue tout au long de mon parcours, du lycée jusqu'à maintenant et je suis heureuse que tu sois présente pour cette dernière étape de mon parcours universitaire. Encore merci pour ces années de fous rires et de bons moments !

A mon groupe d'amis préférés, **Samy, Greta et Marine**, sans qui la vie ne serait pas aussi drôle. Merci pour ces liens forts d'amitiés depuis le master AREIPS, pour tous les week-ends passés ensemble et pour les moments partagés depuis. **Samy**, merci ta gentillesse et bienveillance, et pour tous les moments amusants. **Greta**, je ne saurais jamais assez te remercier pour le soutien et l'aide que tu m'as apporté lors de moments difficiles. Merci d'être là pour moi, et reste comme tu es, la meilleure. **Marine**, malgré la distance, merci d'être toujours disponible, nos petits messages du vendredi me mettent toujours de bonne humeur. Merci à vous trois, vous êtes des personnes incroyables !

A Souky, c'est avec toi que j'ai construit mes études de pharmacies, les TP, les ED, les cours, les partiels, que ce soient les moments heureux ou les moments plus stressants. Merci pour cette amitié et pour tous les moments que l'on a passé depuis, et pour ceux qui vont suivre !

A Emmanuelle, encore tous mes remerciements pour tes visites et pour tous les moments que l'on a pu partager ces dernières années. Merci de m'avoir toujours encouragée à avancer sur ce travail et pour ta bonne humeur, ta gentillesse ma chère Manue !

A Rayane, je te remercie pour toutes nos conversations et petits messages qui me motivent tous les jours. Merci d'avoir continuer à m'encourager sur ce travail et pour ton soutien ! Merci pour ton humour, ta gentillesse et à bientôt pour un autre restaurant !

A ma chère famille

Les mots me manquent pour exprimer à quel point je suis reconnaissante envers mes parents, pour toujours m'avoir soutenue dans mes projets qu'ils soient professionnels ou personnels. Merci à mes **chers parents**, pour l'amour qu'ils m'ont apporté, leur soutien inconditionnel tout au long de mes études, et leur confiance. Je vous aime et je vous dédie ce travail, Papa, Maman.

A mes frères, **Marius et Théo**. Je suis fière de vous avoir vu grandir et de voir les adultes que vous devenez. Merci à vous deux pour les rigolades, les chamailleries et tous les bons moments passés, je vous aime.

A ma famille, en France et ailleurs, merci pour votre soutien inconditionnel.

A la famille Jacob, qui est comme une deuxième famille pour moi, merci à vous tous pour tous vos encouragements.

Et à ceux qui nous ont quittés trop tôt, je dédie ces quelques mots pour les remercier.

Sommaire

<u>Liste des Abréviations</u>	<u>16</u>
<u>Liste des Figures.....</u>	<u>17</u>
<u>Introduction</u>	<u>18</u>
<u>Partie 1 : Contexte</u>	<u>22</u>
<u>I. Dépenses en matière de santé en France (médicaments)</u>	<u>22</u>
<u>II. Évaluation par la HAS dans le droit commun</u>	<u>27</u>
<u>Partie 2 : Généralités sur la mise à disposition d'un nouveau médicament aux patients français</u>	<u>29</u>
<u>I. Phases de développement.....</u>	<u>29</u>
A. Généralités	29
B. Changement de paradigme : passage d'une médecine en population générale à une médecine personnalisée	31
1. Le modèle des « blockbusters »	31
2. L'arrivée des médicaments biologiques	32
C. Cas des médicaments orphelins	33
<u>III. Autorisation de mise sur le marché</u>	<u>36</u>
A. Electronic Common Technical Document (e-CTD).....	36
B. AMM centralisée	37
1. Champ d'application	38
2. Focus sur les MTI	39
a) CAT.....	40
b) Classification des MTI.....	40
3. Les différents statuts et types d'AMM.....	42
a) Statuts.....	42
b) Type d'AMM.....	43
4. Données obtenues durant l'année 2021	45
<u>IV. Mise sur le marché du produit.....</u>	<u>47</u>
A. Accès dérogatoires	47
1. Cadre Européen.....	47
a) Article 5(3) du Règlement CE 726/2004	48
b) Article 83 du Règlement (CE) 726/2004	48
2. Cadre national.....	49
B. Obtention du prix et commercialisation du produit.....	50
<u>V. Acteurs de soutien de l'innovation.....</u>	<u>52</u>
A. Au niveau national	52

A. Au niveau européen.....	53
VI. <u>Difficultés pour les médicaments innovants.....</u>	54

Partie 3 : Rôle de la HAS dans l'évaluation de l'innovation et l'accès des produits innovants aux patients..... 55

I. Accès Précoce..... 55

A. Nouveaux rôles de la HAS avec les Accès Précoces.....	55
B. Critères lors d'une demande d'accès précoce.....	57
1. Généralités.....	58
2. Médicament présumé innovant.....	58
3. Absence de traitement approprié (TA).....	60
C. Évaluation des demandes d'Accès Précoces.....	61
D. Bilan de cette activité par la HAS.....	62
1. Généralités.....	62
2. Passage de l'AP au droit commun.....	62

II. Évaluation des médicaments..... 64

A. Méthodologie.....	64
E. Cas du Kaftrio®.....	67
1. Indication et mécanisme d'action.....	67
2. Primo-évaluation de la CT.....	68
3. Conclusion.....	69
F. Cas des cellules CAR-T : exemple du YESCARTA®.....	69
1. Indication et mécanisme d'action.....	69
2. Evaluation de la CT en droit commun.....	70
a) Primo-évaluation.....	71
b) Extension d'indication.....	72
3. Conclusion.....	73

III. HAS : autres mesures mises en place pour faciliter l'accès à l'innovation..... 74

A. Mesures actuellement mises en place.....	74
4. Révision de la doctrine d'évaluation des médicaments en droit commun.....	74
5. Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants.....	75
a) Avis conditionnels.....	75
b) Etudes observationnelles.....	76
c) Procédure d'évaluations accélérées.....	76
B. Changement possible dans l'organisation de la HAS.....	77

Partie 4 : Volet économique des Accès Précoces et Régularisation des prix en droit commun..... 78

<u>I.</u>	<u>Volet économique des Accès Précoces.....</u>	<u>78</u>
G.	Pendant l'AP.....	78
H.	Post-AP.....	79
I.	Impact sur l'accès des médicaments aux patients.....	80
<u>VII.</u>	<u>Régularisation des prix en droit commun.....</u>	<u>81</u>
A.	PLFSS et ONDAM.....	81
1.	Impact.....	82
2.	Leviers de régularisation.....	82
a)	La baisse de prix.....	82
b)	Les remises.....	82
c)	La maîtrise médicalisée.....	83
d)	La clause de sauvegarde.....	83
B.	Le CEPS.....	84
1.	Fixation du prix d'une spécialité.....	84
2.	Remises conventionnelles.....	85
<u>VIII.</u>	<u>Impact économique des médicaments innovants : médicaments anti-cancéreux.....</u>	<u>85</u>
A.	Contexte.....	85
B.	Propositions de mécanisme de régulation.....	86
1.	Avis médico-économiques.....	86
2.	Utilisation d'un indicateur d'efficacité.....	87
<u>IX.</u>	<u>Conclusion.....</u>	<u>87</u>
	<u>Partie 5 : difficultés des médicaments innovants et autres mesures incitatives prises de la part de l'Etat Français.....</u>	<u>88</u>
<u>I.</u>	<u>Difficultés des médicaments innovants.....</u>	<u>88</u>
<u>II.</u>	<u>Autres mesures incitatives.....</u>	<u>89</u>
A.	Elargissement de la Liste en sus.....	89
B.	Médicaments en accès direct.....	90
C.	Innovation Santé 2030.....	91
	<u>Conclusion.....</u>	<u>93</u>
	<u>Bibliographie.....</u>	<u>94</u>

Liste des abréviations

AM : Assurance Maladie
AMM : demande d'autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
AP : Accès précoce
AP1 : Accès précoce pré-AMM
AP2 : Accès précoce post-AMM
ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ATU.c : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte
ATU.n : Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
CAT : Committee for Advances Therapy
CCP : Comparateur Cliniquement Pertinent
CEPS : Comité Économique des Produits de Santé
CEPS : Comité économique des produits de santé
CSP : Code de la Santé Publique
CSS : Code de la Sécurité Sociale
CT : Commission de la Transparence
eCTD : Electronic Technical Document
EMA : European Medicines Agency
GHS : Groupe homogène de séjour
GIO : Guichet Innovation et Orientation
HAS : Haute Autorité de Santé
LFSS : Loi de Financement de la Sécurité Sociale
MTI : Médicament de Thérapie Innovante
MTI : Médicaments de Thérapie Innovante
OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Economique
ONDAM : objectif national des dépenses d'assurance maladie
ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PUT-RD : Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données
T2A : Tarification à l'activité
TA : Traitement Approprié
TPP : Technologique de produits et de procédé

Liste des figures

Figure 1 : Deux voies de la thérapie génique (6)	20
Figure 2 : poids des dépenses hospitalières (1)	23
Figure 3 : DREES, comptes de la santé (9).....	24
Figure 4 : Structure de la consommation de soin et de biens médicaux en 2019 et 2020 (9)	25
Figure 5 : Évolution des parts ville et hôpital au sein du marché pharmaceutique français depuis 1990 (1)	26
Figure 6 : Développement d'un médicament (11).....	30
Figure 7 : ventes des molécules princeps vs ventes des génériques (15).....	32
Figure 8 : les étapes dans l'obtention du statut de médicament orphelin (18).....	35
Figure 9 : Organisation d'un dossier d'AMM selon le format eCTD (22).....	37
Figure 10 : Répartition des nouveaux produits autorisés en 2021 en fonction de leur aire thérapeutique (32)	45
Figure 11 : Statut des produits avec une nouvelle substance active (32).....	46
Figure 12 : Accompagnement du GIO sur le projet de développement d'un médicament (37).....	53
Figure 13 : Critères d'acceptabilité du GIO et orientation selon le type de rencontre	53
Figure 14 : L'accès précoce dans le parcours du médicament (39).....	56
Figure 15 : Système de l'AP - Aspects réglementaires (42)	61
Figure 16 : Compte-rendu des décisions rendues pour les premières demandes (43)	62
Figure 17 : Comparaison dans l'évaluation de la CT (44).....	64
Figure 18 : Exemples d'évaluations avec un SMR modéré ou faible et un ASMR IV ou V entre 2012 et 2015 (46).....	66
Figure 19 : Mécanisme d'action des CAR-T cells (52).....	70
Figure 21 : Détermination de la clause de sauvegarde (63)	83

Introduction

L'innovation est une notion avec de nombreuses facettes et des définitions multiples en fonction des époques, du contexte social et/ou économique et des domaines abordés. Une définition consensuelle de celle-ci n'est pas envisageable, au vu de la multiplicité des produits, des acteurs et des situations.

En 2018, l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) a défini la notion d'innovation comme étant la suivante : « *Les innovations technologiques de produit et de procédé (TPP) couvrent les produits et procédés technologiquement nouveaux ainsi que les améliorations technologiques importantes de produits et de procédés qui ont été accomplis. Une innovation TPP a été accomplie dès lors qu'elle a été introduite sur le marché (innovation de produit) ou utilisée dans un procédé de production (innovation de procédé). Les innovations TPP font intervenir toutes sortes d'activités scientifiques, technologiques, organisationnelles, financières et commerciales* » (1).

De cette définition, plusieurs points peuvent être mis en exergue :

- Celle-ci permet de proposer des lignes directrices et d'aller dans le sens d'une interprétation harmonisée au niveau mondial de la notion d'innovation technologique ;
- D'après celle-ci, il est possible de différencier des innovations sur des produits et des innovations sur des procédés ; il s'agit donc d'une notion complexe ;
- Le fait qu'une innovation doit pouvoir parvenir sur le marché ou être introduite dans le procédé de fabrication d'un produit sur le marché ;
- Le fait que de nombreux acteurs soient impliqués, que ce soit pour le développement de l'innovation ou l'accès sur le marché de celle-ci.

De ce fait, en se basant sur les éléments mentionnés ci-dessus, il n'est pas possible de séparer la notion d'innovation de celle de l'accès au marché. Ces notions sont étroitement liées et l'innovation se différencie de l'invention de par son impact sur les usagers (la perception positive de celle-ci) ainsi que les nouveaux usages qu'elle entraîne (2).

Comme les usagers, et dans notre cas les patients, sont au cœur de cette démarche, ils jouent un rôle croissant dans le développement des produits innovants et dans leur accès sur le marché. Pour les patients et les associations de patients, que l'innovation soit radicale (ou de rupture) ou incrémentale, une innovation est susceptible d'avoir un impact sur le parcours de vie et d'améliorer la qualité de vie du patient. C'est également un espoir, avec l'arrivée de médicaments pour des pathologies qui pouvaient être jusque-là incurables ou avec un pronostic grave.

Il nous convient donc de nous arrêter sur la définition d'un médicament. La définition du mot « médicament » est complexe. Elle est précisée dans la directive 2001/83/CEE (3) et celle-ci a fait l'objet d'amendements pour intégrer les innovations dans le domaine pharmaceutique (notamment les thérapies géniques et cellulaires).

La notion d'innovation étant tout aussi complexe dans les faits, il n'existe pas de définition juridique au niveau national et/ou européen de la notion de « médicament innovant ». Nous allons donc voir les différentes facettes de l'innovation dans le domaine pharmaceutique.

Au début des années 2000, avec notamment le séquençage du génome humain et par des avancées dans le domaine de la biomédecine, il a fallu intégrer ces nouvelles notions et réfléchir à des exigences réglementaires pour appréhender ces nouveaux produits provenant de technologies innovantes.

De fait, grâce à ces progrès scientifiques dans le domaine des biotechnologies, en 2007, la réglementation européenne autour du médicament a été revue pour intégrer ces éléments. Il s'agit du règlement européen n°1394/2007 (4).

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) ou *Advanced Therapy Medicinal Product* (ATMP) sont définis comme : « *l'un des médicaments à usage humain suivants :*

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

³ Directive Européenne 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

- un médicament de thérapie cellulaire somatique tel que défini dans l'annexe I, partie IV, de la directive 2001/83/CE,
- un produit issu de l'ingénierie tissulaire tel que défini en dessous;

Un « produit issu de l'ingénierie tissulaire » est un produit :

- « qui contient des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, ou en est constitué, et
- qui est présenté comme possédant des propriétés lui permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. » (4).

Un exemple de « médicament innovant » sont les thérapies géniques. Cela consiste à : « faire pénétrer des gènes dans les cellules ou les tissus d'un individu pour traiter une maladie » (5). Plusieurs approches sont possibles : soit une modification des cellules in vivo grâce à un vecteur viral, soit une modification des cellules ex-vivo. La figure 1, ci-dessous, illustre ces deux approches :

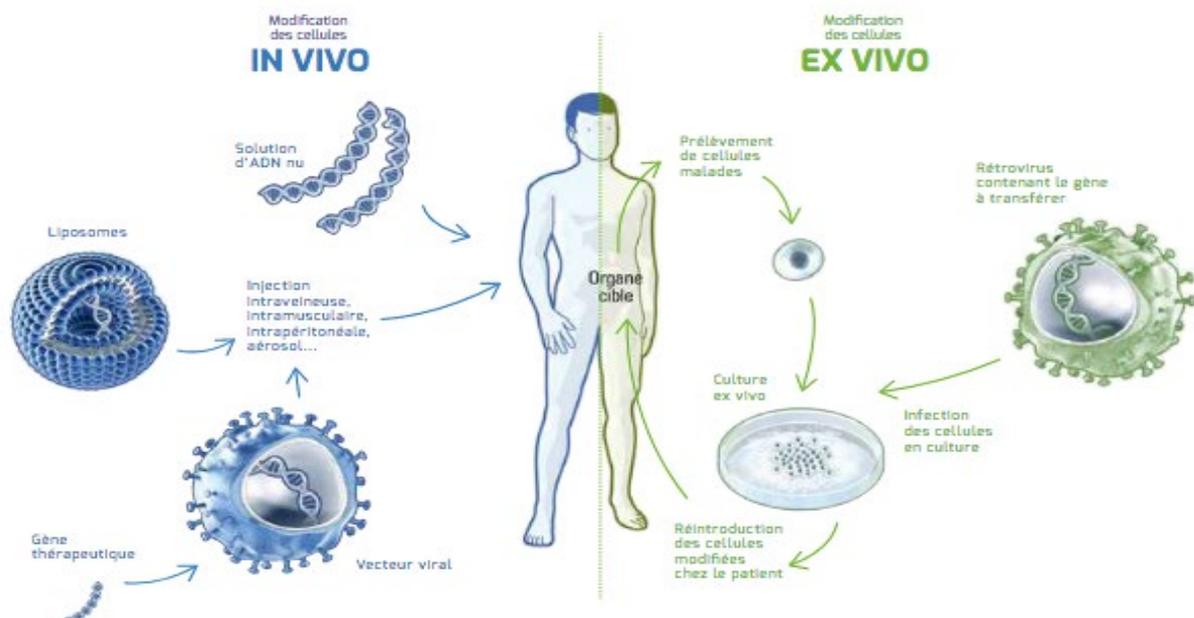


Figure 1 : Deux voies de la thérapie génique (6)

C'est une véritable innovation de rupture, car c'est un moyen de lutter contre certaines maladies monogéniques, mais c'est également un nouvel arsenal thérapeutique en oncologie (grâce à un mécanisme capable de reconnaître spécifiquement les cellules cancéreuses) (6). En oncologie, l'exemple le plus marquant sont les lymphocytes

⁴ RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.

CAR-T (lymphocytes génétiquement modifiés). Cette innovation de procédé ouvre de nombreuses possibilités de traitement avec un large panel d'aires thérapeutiques concernées.

Un autre exemple pertinent d'innovation est illustré par le cas du sofosbuvir qui a eu un impact important dans la prise en charge de l'hépatite C en 2014. L'arrivée de ce médicament a constitué une véritable rupture par rapport à l'arsenal thérapeutique jusque-là existant. Cette nouvelle classe thérapeutique, les antiviraux à action directe, a constitué une véritable révolution pour la prise en charge de cette pathologie (1). Cependant, pour certains produits comme le Sofosbuvir®, les prix demandés peuvent avoir un effet important sur la politique de gestion des dépenses en santé. En effet, pour le traitement de l'hépatite C, le prix demandé par les industriels était tel qu'il pouvait compromettre l'objectif national des dépenses d'assurance maladie (ONDAM) (7), qui définit l'enveloppe allouée aux spécialités délivrées en ville, entre autres, chaque année.

L'évaluation de l'innovation est laissée à l'appréciation de chaque pays, avec des différences entre les industries pharmaceutiques et les autorités compétentes pour la mise sur le marché du produit (1). L'appréciation de l'effet clinique d'un nouveau médicament considéré comme innovant est à la charge des *Health Technology Assessment*. En France, l'autorité de référence est la Haute Autorité de Santé (HAS) et son évaluation est primordiale pour l'accès du médicament sur le marché français.

Dans cette introduction, nous avons défini la notion d'innovation et décrit l'arrivée de produits innovants, en rupture avec les prises en charge existantes. Avec l'exemple du Sofosbuvir®, il apparaît que certains médicaments innovants ont un impact économique important au moment de leur accès sur le marché en France. La HAS étant impliquée dans le processus de fixation de prix et remboursement d'un médicament, nous avons choisi d'étudier l'impact de cette institution sur la disponibilité des médicaments en France. Ses missions et rôles seront développés par la suite de ce travail.

La problématique est donc la suivante : L'accès des patients à des médicaments innovants : rôles de la HAS et mesures incitatives prises par la France.

Partie 1 : Contexte

Nous allons, dans un premier temps, étudier les dépenses en matière de santé en France, en ciblant la réflexion sur les médicaments (I). Nous allons voir ensuite l'impact de la HAS dans le processus de demande de fixation de prix et remboursement et son évaluation du service rendu et de l'amélioration du service rendu par les médicaments (II).

I. Dépenses en matière de santé en France (médicaments)

En 2017, l'Assurance Maladie (**AM**) a fait les remarques suivantes sur les facteurs de hausse des dépenses (7). Quatre d'entre elles ont été identifiées comme critiques :

- Poids croissant des maladies chroniques ;
- Augmentation de l'espérance de vie ;
- Coûts liés aux innovations dans le domaine technique et médical, dans le dépistage et/ou la prise en charge des pathologies ;
- Prise en charge de pathologies liées à des comportements et à l'environnement.

En lien avec notre sujet, il est important de souligner les dépenses liées à l'innovation dans le domaine technique et médical. Ce progrès influence notamment les autres éléments abordés, car il a des effets :

- Indirects : en permettant l'allongement de l'espérance de vie, notamment pour des patients avec des pathologies chroniques et/ou polyopathologiques ;
- Directs : avec des coûts plus élevés pour les médicaments, comme expliqué précédemment avec le Sofosbuvir®. Une clause de sauvegarde a notamment été appliquée pour réguler les dépenses liées à ce produit (article L. 138-10 du Code de sécurité sociale (CSS)) (8). Ce mécanisme oblige les laboratoires pharmaceutiques à reverser une partie des bénéfices, lorsque la croissance du chiffre d'affaires du produit est trop importante.

De plus, avec ces innovations, il est nécessaire d'associer la prise en charge de certains actes, comme des tests génétiques, dans le cadre de l'utilisation de thérapies cellulaires et moléculaires.

L'AM assure la prise en charge des traitements en ville mais couvre également les dépenses hospitalières. La part des dépenses hospitalières, en 2015, représentait 40% des dépenses totales en santé contre 29% en Allemagne (1).

Graphique n° 11 : poids des dépenses hospitalières dans les dépenses courantes de santé dans les pays de l'OCDE

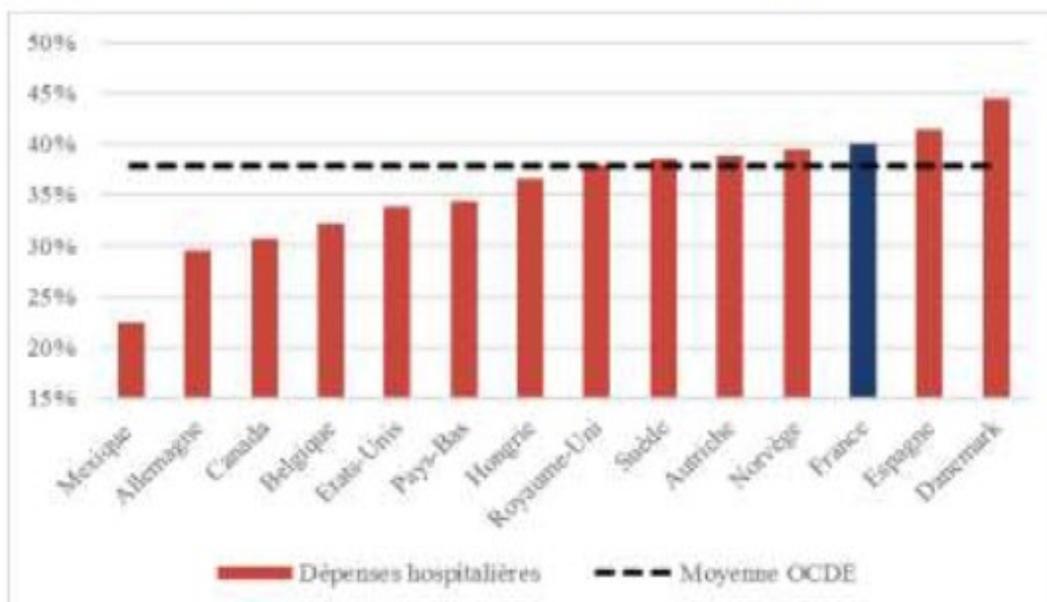


Figure 2 : poids des dépenses hospitalières (1)

Voici les chiffres sur l'année 2020, pour donner une vision plus récente des dépenses en matière de santé et des médicaments (9) :

Montants en millions d'euros, évolutions en %, contribution à l'évolution de la CSBM en point de %

	2011	2016	2017	2018	2019	2020	Structure 2020 (part en %)	Évolution 2019-2020 (en %)	Contribution 2020 (en pp.)
Soins hospitaliers	82 317	92 048	93 602	94 909	96 921	100 536	48,1	3,7	1,7
Hôpitaux du secteur public	63 144	70 965	72 191	73 037	74 505	78 664	37,6	5,6	2,0
Hôpitaux du secteur privé	19 173	21 082	21 411	21 872	22 416	21 872	10,5	-2,4	-0,3
Soins ambulatoires	96 996	105 970	107 662	109 315	111 451	108 691	51,9	-2,5	-1,3
- Soins de ville *	47 644	53 949	55 309	56 463	58 093	57 212	27,3	-1,5	-0,4
Soins de médecins et de sages-femmes	19 366	21 232	21 707	22 181	22 673	21 589	10,3	-4,8	-0,5
Soins d'auxiliaires médicaux	13 019	16 718	17 293	17 866	18 551	18 360	8,8	-1,0	-0,1
Soins de dentistes	10 612	11 215	11 467	11 619	11 958	10 892	5,2	-8,9	-0,5
Laboratoires d'analyses	4 320	4 378	4 429	4 386	4 513	6 203	3,0	37,4	0,8
Cures thermales	326	405	413	410	398	169	0,1	-57,7	-0,1
- Médicaments	32 950	31 898	31 771	31 477	31 257	30 201	14,4	-3,4	-0,5
- Biens médicaux **	12 556	15 321	15 595	16 277	17 043	16 694	8,0	-2,0	-0,2
- Transports sanitaires	3 845	4 803	4 986	5 098	5 058	4 584	2,2	-9,4	-0,2
Consommation de soins et de biens médicaux	179 313	198 018	201 264	204 224	208 372	209 228	100,0	0,4	0,4
Part de la CSBM dans le PIB (en %)	8,7	8,9	8,8	8,6	8,5	9,1			
Évolution de la CSBM (en %)									
Valeur	2,7	2,2	1,6	1,5	2,0	0,4			
Prix	-0,1	-0,7	0,1	-0,2	0,0	4,6			
Volume	2,7	2,9	1,6	1,7	2,0	-4,0			

Figure 3 : DREES, comptes de la santé (9)

Il est important de souligner l'impact de la crise sanitaire sur ces chiffres, avec des dépenses augmentées dans certains domaines (biologie), pour lutter contre la pandémie.

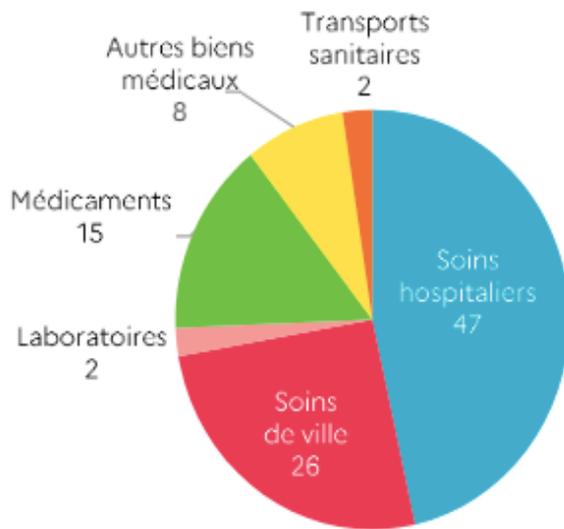
Nous pouvons, malgré cela, poser le constat suivant : les dépenses en matière de médicaments dans le secteur des soins en ville sont en baisse, en France.

Les soins hospitaliers restent la part la plus importante de dépenses de soins et des biens médicaux comme le présentent les graphiques suivants (Figure 4) :

Graphique 1 Structure de la CSBM en 2019 et 2020

En %

a. En 2019



b. En 2020

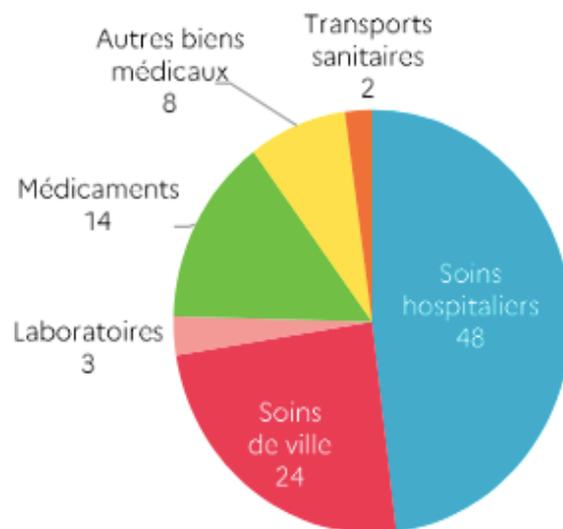


Figure 4 : Structure de la consommation de soin et de biens médicaux en 2019 et 2020 (9)

Ces dépenses hospitalières ont augmenté de manière constante comme le montre la Figure 5 :

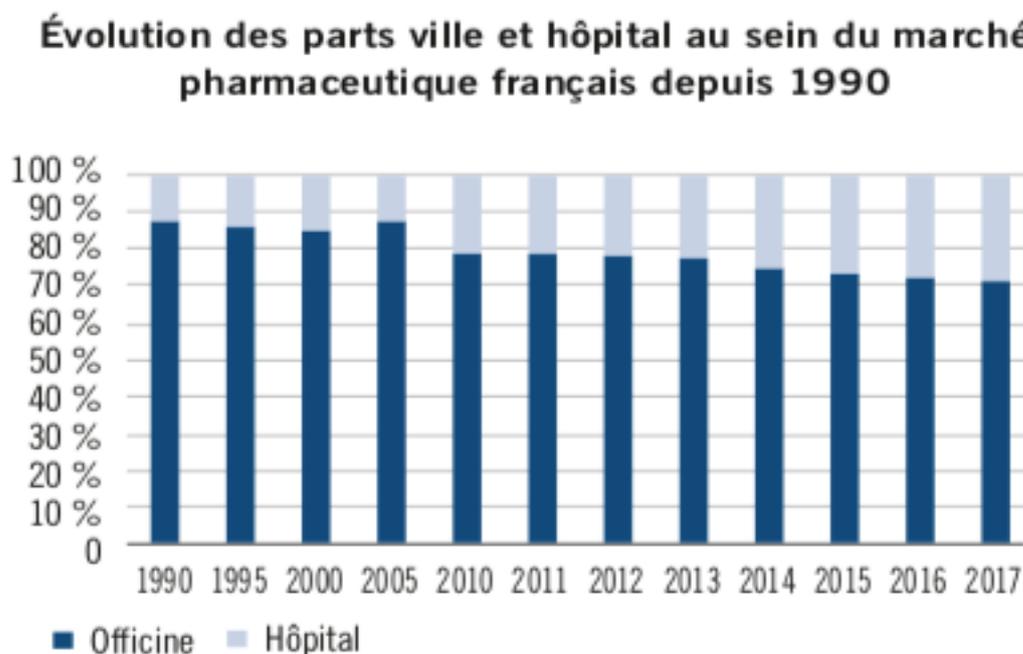


Figure 5 : Évolution des parts ville et hôpital au sein du marché pharmaceutique français depuis 1990 (1)

Cela s'explique notamment par l'arrivée des nouvelles thérapies coûteuses et le développement d'une prise en charge complète par l'AM de ces produits, qui permet l'accès de ces produits dans le milieu hospitalier.

Face à ces différentes dépenses et difficultés, la France affiche la volonté d'être un acteur dans le domaine de l'innovation. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale (LFSS) de 2021 (10) prévoit, entre autres, un accès plus rapide aux médicaments et des améliorations du nouveau système des accès précoces (mis en place en le 1^{er} Juillet 2021) qui permet l'accès à des traitements innovants.

Il y a donc une réelle volonté de fournir aux patients les meilleurs traitements possibles mais qui se heurte à des enjeux économiques, en lien avec les prix importants des traitements innovants.

II. Évaluation par la HAS dans le droit commun

Après avoir exposé les différents leviers existants et les aspects des médicaments innovants et des dépenses en matière de santé, il est maintenant temps de voir l'impact de la HAS.

C'est une autorité publique indépendante du ministère de la Santé, avec de nombreuses missions en lien avec les médicaments. Elle rend notamment des avis pour le remboursement des médicaments.

Celle-ci a différentes commissions impliquées dans l'évaluation des médicaments :

- La Commission de la Transparence (ou CT). Elle va déterminer le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) du médicament. Le SMR est un critère qui détermine l'accès au remboursement du médicament et l'ASMR est un critère qui participe à la fixation du prix d'un médicament remboursable ;
- La Commission d'évaluation économique et de santé publique (ou CEESP) va réaliser une évaluation économique et rendre des avis d'efficacité sur les médicaments qui lui sont soumis. Cela concerne les innovations avec une ASMR de I à III ou revendiquant un impact budgétaire élevé et son avis mesure l'impact médico-économique du produit sur le marché.

Voici, ci-dessous, quelques précisions concernant le SMR. Les taux de remboursements définis par ce critère sont les suivants :

- SMR important : remboursement à 65 %
- SMR modéré : remboursement à 30 %
- SMR faible : remboursement à 15 %
- SMR insuffisant : pas de prise en charge par la solidarité nationale.

Pour l'ASMR, il conditionne les échanges lors de la détermination du prix du médicament :

- Pour les ASMR I (majeur), ASMR II (importante) et ASMR III (modérée) : le prix « européen » est garanti ;

- ASMR IV (mineure) : il ne faut pas qu'il y ait de surcoût pour la Sécurité Sociale ;
- ASMR V (inexistante) : le prix doit être inférieur à celui du comparateur le moins cher.

Au travers de la détermination de l'ASMR notamment, la HAS évalue l'innovation des nouveaux produits qui arrivent sur le marché, en employant une méthode d'analyse comparative avec les produits déjà disponibles sur le marché. De plus, depuis la réforme de la LFSS de 2021, la HAS est également un acteur clé dans la mise à disposition précoce de médicaments aux patients. Ce point sera développé par la suite dans ce travail.

Après avoir étudié les dépenses en matière de santé en France ainsi qu'avoir introduit la HAS et ses différentes missions, nous allons étudier de manière plus approfondie la mise à disposition des médicaments en France. Pour cela, nous allons décrire, dans la prochaine partie, les différentes étapes de la phase de développement d'un médicament à sa commercialisation en France.

Partie 2 : Généralités sur la mise à disposition d'un nouveau médicament aux patients français

Cette première partie va s'attacher à expliquer comment des nouveaux médicaments arrivent sur le marché français, en ciblant la réflexion sur les médicaments « innovants ». Nous allons voir les différentes phases de développement d'un médicament (I) avant de nous concentrer sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) (II). Nous examinerons ensuite les étapes nécessaires à l'accès au marché français de ces produits (III) et soulignerons les difficultés propres aux médicaments innovants (IV). Nous conclurons sur les difficultés auxquelles les médicaments innovants peuvent faire face (V).

I. Phases de développement

Nous allons d'abord aborder quelques généralités concernant le développement d'un médicament (A) pour ensuite développer une partie (B) qui s'attachera à expliquer le changement de paradigme, dans la conception des médicaments. Enfin, la dernière partie va développer le cas des médicaments orphelins (C).

A. Généralités

La commercialisation d'un nouveau médicament est le fruit d'un long et coûteux travail de recherche, ce qui le différencie de nombreux autres produits de notre quotidien. Il s'agit d'un objet à part, d'un produit de santé, soumis à des exigences strictes en matière de sécurité et d'efficacité (11). Ce développement s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la prise en charge des patients, en apportant de nouveaux produits innovants, que ce soit par leur mécanisme d'action ou par les améliorations possibles à leur qualité de vie.

Le parcours d'un médicament débute par la recherche fondamentale, qui vise à cibler une pathologie, une cible thérapeutique ou un ensemble de syndrome. Comme l'illustre la Figure 6 ci-dessous, il s'agit d'une étape critique, où de nombreux candidats médicaments sont criblés. Elle va déterminer par la suite la réussite ou non du développement du produit. La phase de recherche et de développement est longue

(environ 10 ans) et les risques d'échecs sont nombreux à chaque étape, par exemple seul 1 candidat médicament sur 10 arrivera au stade des études cliniques (11).

43 DE L'IDÉE AU PRODUIT : GENÈSE D'UN MÉDICAMENT

Source : Leem

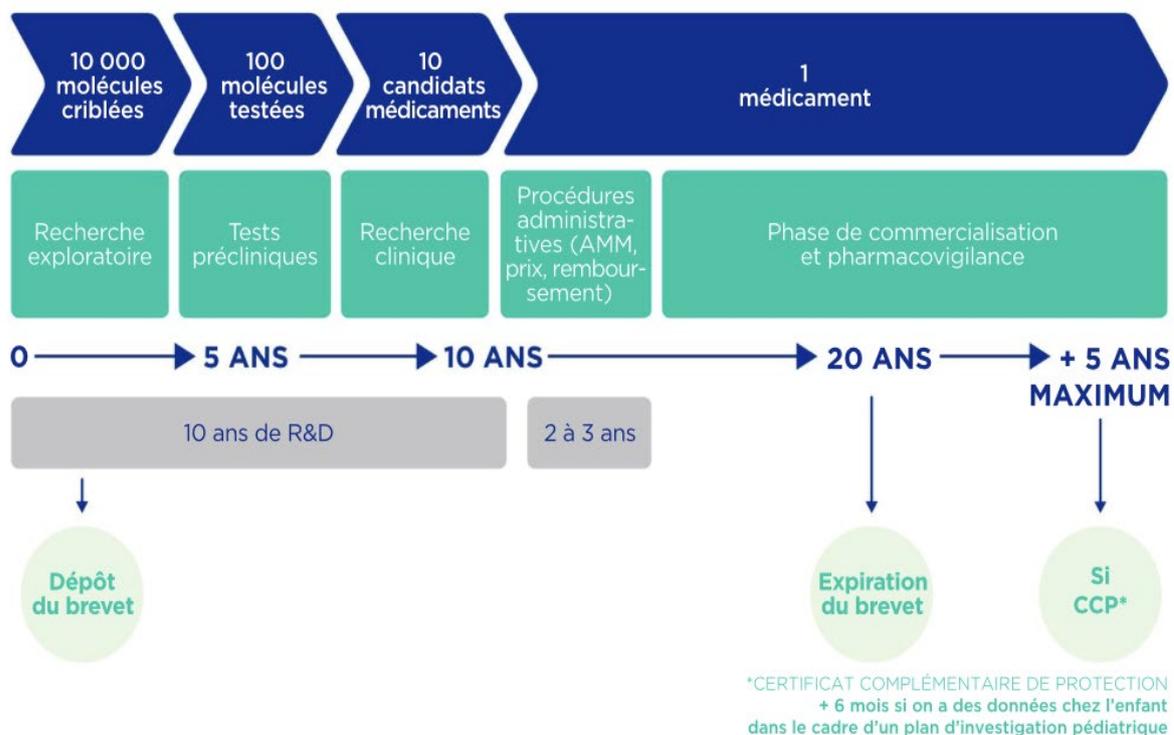


Figure 6 : Développement d'un médicament (11)

C'est aussi durant cette étape, et donc très tôt dans le développement du produit, que l'industriel devra réaliser le dépôt du brevet, afin de protéger un procédé de fabrication et/ou une structure avec une activité thérapeutique. Ce brevet assure une protection de 20 ans de l'innovation, ce qui se traduit par une protection du médicament sur le marché d'environ 10 ans, dû aux délais importants avant la commercialisation d'un médicament.

Cette protection peut être étendue par un certificat complémentaire de protection et assure un retour sur investissement pour les industriels, pour couvrir les coûts de recherche et développement et assurer la continuité de l'entreprise.

Parmi les étapes clés du développement en lui-même du produit, il y a (12) :

- Les études précliniques : réalisés sur des modèles expérimentaux (in vitro) et animaliers (in vivo), avant l'administration à l'Homme. Elles permettent d'évaluer le produit sur des aspects pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques ;
- Les études cliniques, à savoir les expérimentations sur l'Homme
 - o Phase I : qui permet d'évaluer la toxicité du produit sur des volontaires sains et/ou malades ;
 - o Phase II : afin de déterminer la dose minimale efficace ;
 - o Phase III : qui est la phase finale avant l'AMM et évalue l'efficacité du produit.

B. Changement de paradigme : passage d'une médecine en population générale à une médecine personnalisée

Après avoir exposé de manière succincte les phases de développement principales d'un médicament avant sa mise sur le marché, il est nécessaire d'évoquer le changement de paradigme qui s'est réalisé au sein de l'environnement pharmaceutique.

Afin de développer la partie susmentionnée, nous verrons premièrement le modèle économique des blockbusters (1). Ensuite, notre réflexion se dirigera deuxièmement sur l'arrivée sur le marché des médicaments biologiques et les changements engendrés par ces nouveaux produits (2).

1. Le modèle des « blockbusters »

Comme mentionné précédemment, l'arrivée dans les années 2000 du séquençage de l'ADN a entraîné des changements profonds dans le développement pharmaceutique. En effet, la deuxième moitié du 20^{ème} siècle a vu la naissance d'une médecine « générale » qui vise à traiter une large partie de la population. Cela s'illustre avec la mise sur le marché de médicaments anticholestérolémiants (statines), de bêtabloquants ... (13). Ces produits ont été des blockbusters, c'est-à-dire qu'ils ont dominé les ventes, au moment de leur mise sur le marché, jusqu'à l'expiration de leur brevet. De nos jours, ces produits sont largement génériques (14). L'arrivée des

génériques entraîne une baisse brusque du prix du produit de référence, ainsi qu'une concurrence plus importante sur le marché.

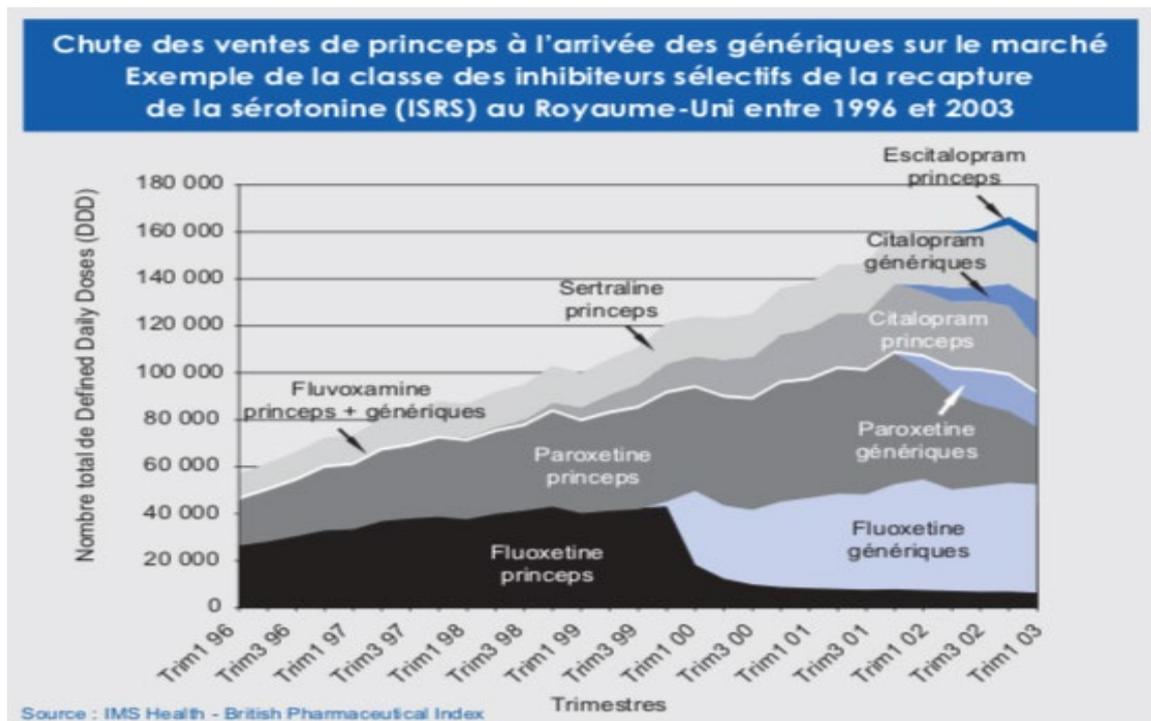


Figure 7 : ventes des molécules princeps vs ventes des génériques (15)

Cette notion est illustrée par la Figure 7 ci-dessus, avec les différentes générations d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Elle montre la chute des ventes pour ces produits dès l'arrivée sur le marché des génériques.

De plus, entre les exigences réglementaires et les difficultés croissantes de développement d'un nouveau produit (comme démontré en partie A), ce modèle ne s'avère plus rentable sur le long terme de nos jours. De surcroît, entre 2019 et 2024, de nombreux brevets sont amenés à tomber, ce qui est une source de ralentissement économique pour les entreprises pharmaceutiques (16).

2. L'arrivée des médicaments biologiques

Avec les avancées technologiques et thérapeutiques, un virage a été envisagé afin de développer des médicaments biologiques et des thérapies géniques, qui sont majoritairement dispensées à l'hôpital. Cette approche qui tend vers une médecine personnalisée (traitement pour un nombre restreint de patient), s'inscrit dans une vision différente (13).

Ces traitements visent à éradiquer une pathologie voir à « guérir » les patients, contrairement aux traitements antérieurs. Cela confère une autre « valeur » à ces produits, et entraîne un changement dans la manière dont est envisagée la prise en charge des patients. Les progrès dans la connaissance des mécanismes cellulaires, les récepteurs et les différentes cibles, ont aussi été une aide précieuse dans le développement de cette approche de la médecine.

Cela est particulièrement vrai dans le domaine de l'oncologie, où de nombreuses thérapies ciblées pour des faibles populations de patients sont disponibles sur le marché (ex : Keytruda® commercialisé par le laboratoire Merck). Certains produits ciblent même des pathologies rares, et peuvent avoir le statut de « médicament orphelin ».

C. Cas des médicaments orphelins

C'est un statut réglementaire définit au niveau européen. Une désignation orpheline doit avoir été obtenue avant la demande d'AMM afin de bénéficier des avantages qui y sont associés.

Le Règlement Européen n°141/2000 (17) mentionne qu'« un médicament obtient la désignation de médicament orphelin si son promoteur peut établir :

- *qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite, ou qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement, dans la Communauté, d'une maladie mettant la vie en danger, d'une maladie très invalidante ou d'une affection grave et chronique, et qu'il est peu probable que, en l'absence de mesures d'incitation, la commercialisation de ce médicament dans la Communauté génère des bénéfices suffisants pour justifier l'investissement nécessaire*

¹⁷ RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.

ET

- *qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection. » (17).*

Ainsi, pour être considéré comme un médicament orphelin, cela implique

- un critère de prévalence ou un critère de gravité et un critère économique

et

- soit l'absence d'alternative soit un bénéfice notable.

Cette désignation peut donc concerner des médicaments avec des profils différents et variables.

Les mesures incitatives sont les suivantes :

- Mesures commerciales avec une exclusivité sur le marché de 10 ans, sauf s'il y a un médicament avec une efficacité supérieure qui arrive sur le marché.
- Mesures administratives avec un protocole d'assistance lors du développement du produit, des AMM conditionnelles ou des AMM sous circonstances exceptionnelles, des réductions des redevances (voire une exonération totale).

De plus, ce statut de médicament orphelin permet l'octroi, par la suite, d'une AMM centralisée, qui est identique pour tous les pays de l'Union Européenne. Cette demande d'AMM centralisée est évaluée par l'European Medicines Agency (EMA).

¹⁷ RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins.

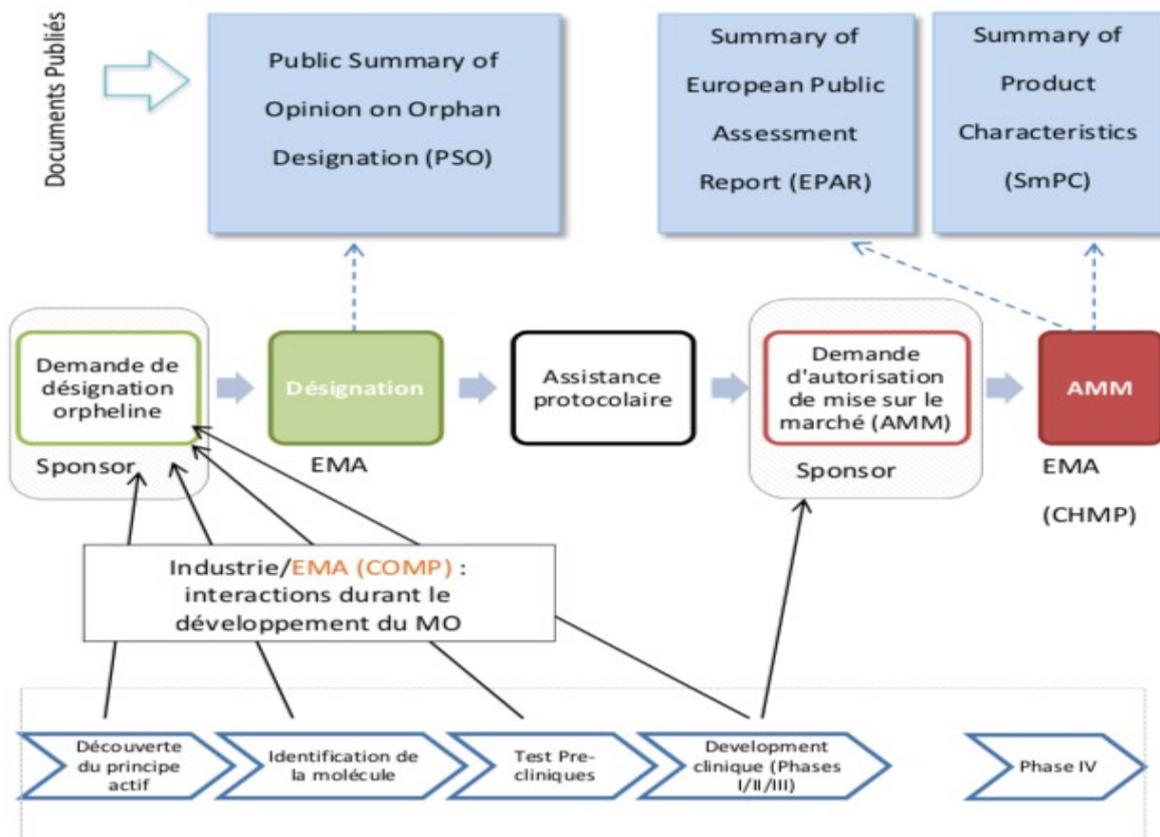


Figure 8 : les étapes dans l'obtention du statut de médicament orphelin (18)

Cette Figure 8 permet d'identifier les différentes étapes nécessaires afin d'obtenir le statut de médicament orphelin. Il est important d'avoir en tête que la demande est réalisée lors de la phase de développement mais que, non seulement ce statut peut être retiré, mais il doit être confirmé avant la demande d'AMM.

Les mesures incitatives prises ont induit un engouement des entreprises pharmaceutiques dans le développement de traitements pour des pathologies rares voir ultra-rares. Pour revenir sur l'exclusivité commerciale : « *tout médicament désigné comme orphelin qui obtient une AMM bénéficie d'une exclusivité commerciale de dix ans. L'Union européenne et les Etats membres s'abstiennent durant cette période, eu égard à la même indication thérapeutique, d'accepter une autre demande d'AMM, d'accorder une AMM ou de faire droit à une demande d'extension d'AMM existante pour un médicament similaire. Aucun autre médicament directement concurrent ne peut donc être mis sur le marché durant cette période* » (19).

En outre, il y a une croissance rapide du marché des médicaments orphelins, avec une vitesse deux fois supérieure à celle des médicaments non-orphelins (20). Ce

marché, qui était censé être un marché niche, est devenu le modèle économique dominant pour certaines entreprises pharmaceutiques (21).

Le modèle économique qui en découle se base sur des traitements innovants, avec des coûts importants, justifiés en partie par les avancées technologiques et le nombre faible de patients concernés.

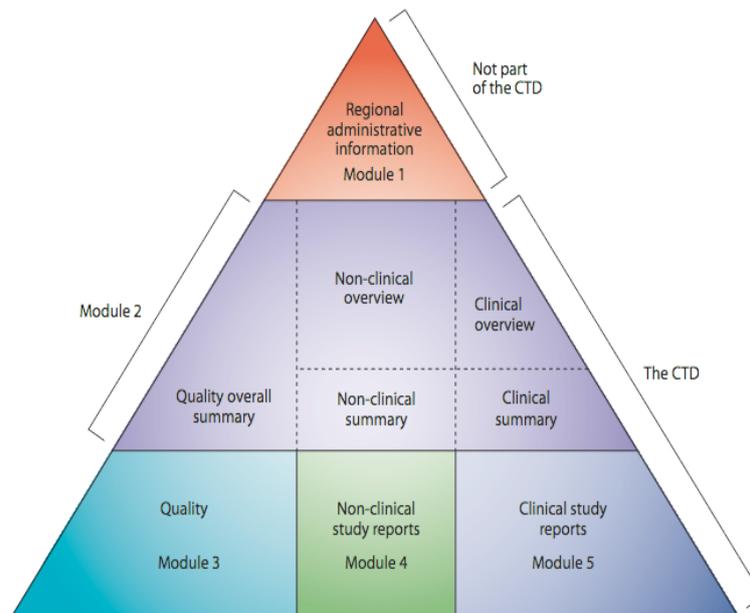
III. Autorisation de mise sur le marché

Nous allons voir, dans un premier temps, des généralités sur les AMM, comme le format eCTD (**A**). Puis, nous nous intéresserons à la notion d'AMM centralisée et à ses particularités (**B**).

A. Electronic Common Technical Document (e-CTD)

L'AMM est une étape indispensable pour la commercialisation d'un médicament. En Europe, Il existe des procédures d'AMM nationales et communautaires (centralisées, décentralisées, par reconnaissance mutuelle). Chaque procédure a ses spécificités procédurales mais fondamentalement les exigences sont communes dans le cadre de l'évaluation des médicaments.

Le dossier de demande d'AMM se fait sous le format e-CTD (et se compose de 4 modules) :



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

Figure 9 : Organisation d'un dossier d'AMM selon le format eCTD (22)

- Le Module 2 comporte des résumés des autres modules ;
- Le Module 3 est le module dédié à la qualité du futur médicament ;
- Le Module 4 regroupe les rapports sur les études non-cliniques (toxicologiques par exemple) ;
- Le module 5 regroupe les résultats des études cliniques.

Le Module 1 concerne les spécificités régionales (Europe, Japon, Etats-Unis). C'est pour cela qu'il ne fait pas partie à part entière de la structure e-CTD.

Lors de la demande d'AMM, l'autorité compétente (EMA ou l'autorité compétente nationale) va évaluer les aspects suivants : qualité, sécurité et efficacité du futur produit.

B. AMM centralisée

Cette partie va se concentrer sur la notion d'AMM centralisée. De ce fait, nous verrons dans un premier temps, le champ d'application de cette procédure (1). Puis, nous traiterons des médicaments de thérapie innovante (MTI) dans un second temps (2). Nous reviendrons par la suite sur une vision plus générale de cette procédure, afin de développer les différents statuts et types d'AMM (3). Nous concluons cette partie avec

quelques chiffres et statistiques de l'année 2021, en lien avec les éléments précédemment développés (4).

1. Champ d'application

Le Règlement européen n°726/2004/CE qui encadre l'EMA et la procédure centralisée définit un champ d'application obligatoire et un champ d'application optionnel pour cette procédure (23).

<p>Champ obligatoire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments de thérapie innovante - Médicaments issus des biotechnologies - Médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée utilisé dans le traitement : SIDA, cancer, maladie neurodégénérative, diabète - Médicaments orphelins - Maladies auto-immunes et autres dysfonctionnements immunitaires - Maladies virales
<p>Champ optionnel</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments contenant une nouvelle substance active non autorisée dans la communauté - Médicaments constituant une innovation significative sur le plan thérapeutique, scientifique ou technique - Médicaments présentant un intérêt au niveau communautaire pour les patients - Génériques de médicaments autorisés par la procédure centralisée

Ce tableau permet d'expliquer pourquoi les traitements innovants passent par une procédure centralisée. En effet, ils peuvent appartenir au champ obligatoire et/ou optionnel et bénéficier d'avantages en fonction de leur statut.

²³ RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain.

Par exemple, si un médicament orphelin arrive à maintenir son statut lors de la demande d'AMM, il pourra, par la suite, bénéficier d'une exclusivité sur le marché.

De plus, pour l'EMA, tout traitement ou substance active n'ayant pas encore été autorisé sur le marché est considéré comme un produit innovant (24). Cela permet de replacer l'importance de ces nouveaux traitements.

Nous allons maintenant aborder les MTI, qui sont des médicaments issus de technologies de rupture et qui sont soumis à des contraintes réglementaires et de production supplémentaire.

2. Focus sur les MTI

Les MTI ou médicaments de thérapie innovante sont issus d'une décision de l'Union Européenne, d'encadrer l'arrivée de produits innovants, notamment dans le domaine de la médecine régénérative. Le règlement CE n°1394/2007 a ainsi été publié afin d'encadrer spécifiquement ces médicaments.

D'après ce règlement n°1394/2007, les MTI comprennent (4):

- Médicaments de thérapie génique ;
- Médicaments de thérapie cellulaire ;
- Produits issus de l'ingénierie tissulaire ;
- Médicaments combinés de thérapie innovante.

Ces médicaments sont soumis à des restrictions réglementaires plus importantes, car, par l'innovation qu'ils apportent, ils sont associés à des risques potentiels inconnus. Ces restrictions permettent de garantir la protection des patients ainsi qu'un suivi à long terme de l'efficacité et de la sécurité du produit.

La première partie évoquera le CAT (*Committee of Advanced Therapy*), qui est un comité d'expert en charge de l'évaluation des MTI (a). Puis, nous allons, dans un second temps, aborder la qualification en tant que MTI, réalisée par le CAT (b).

⁴ RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante.

a) CAT

Comme pour tout médicament, spécialité pharmaceutique, pour pouvoir être mis sur le marché, les MTI devront obtenir une AMM, qui, pour ces produits, sera obtenue obligatoirement dans le cadre d'une procédure d'autorisation centralisée.

Cette autorisation est délivrée par la commission européenne après évaluation de l'EMA. Cette évaluation est réalisée par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) en collaboration avec le comité d'experts en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des MTI, le CAT.

La législation exige l'expertise du CAT, dans tous les domaines concernés par les thérapies innovantes. Le CAT prépare un projet d'avis pour chaque produit qui est transmis au CHMP (25).

b) Classification des MTI

Une compagnie souhaitant commercialiser un MTI peut avoir recours à cette qualification optionnelle, notamment en cas de doutes sur la classification du candidat-médicament.

Cela permet de répondre à des interrogations que la firme peut avoir sur un produit générique, cellulaire ou tissulaire qui remplit les conditions d'un MTI. Cette procédure est applicable en amont de la demande d'avis scientifique et de la demande de statut de médicament orphelin (26).

Après réception de la demande, le CAT a 60 jours afin de fournir une recommandation, après consultation avec la Commission Européenne. Cette recommandation est ensuite publiée sur le site de l'EMA, avec une suppression des données confidentielles.

Lors de cette procédure de classification, l'objectif du CAT est d'évaluer l'applicabilité des critères d'un MTI au produit évalué.

L'arbre décisionnel de la classification d'un produit en tant que MTI est présenté en Figure 10.

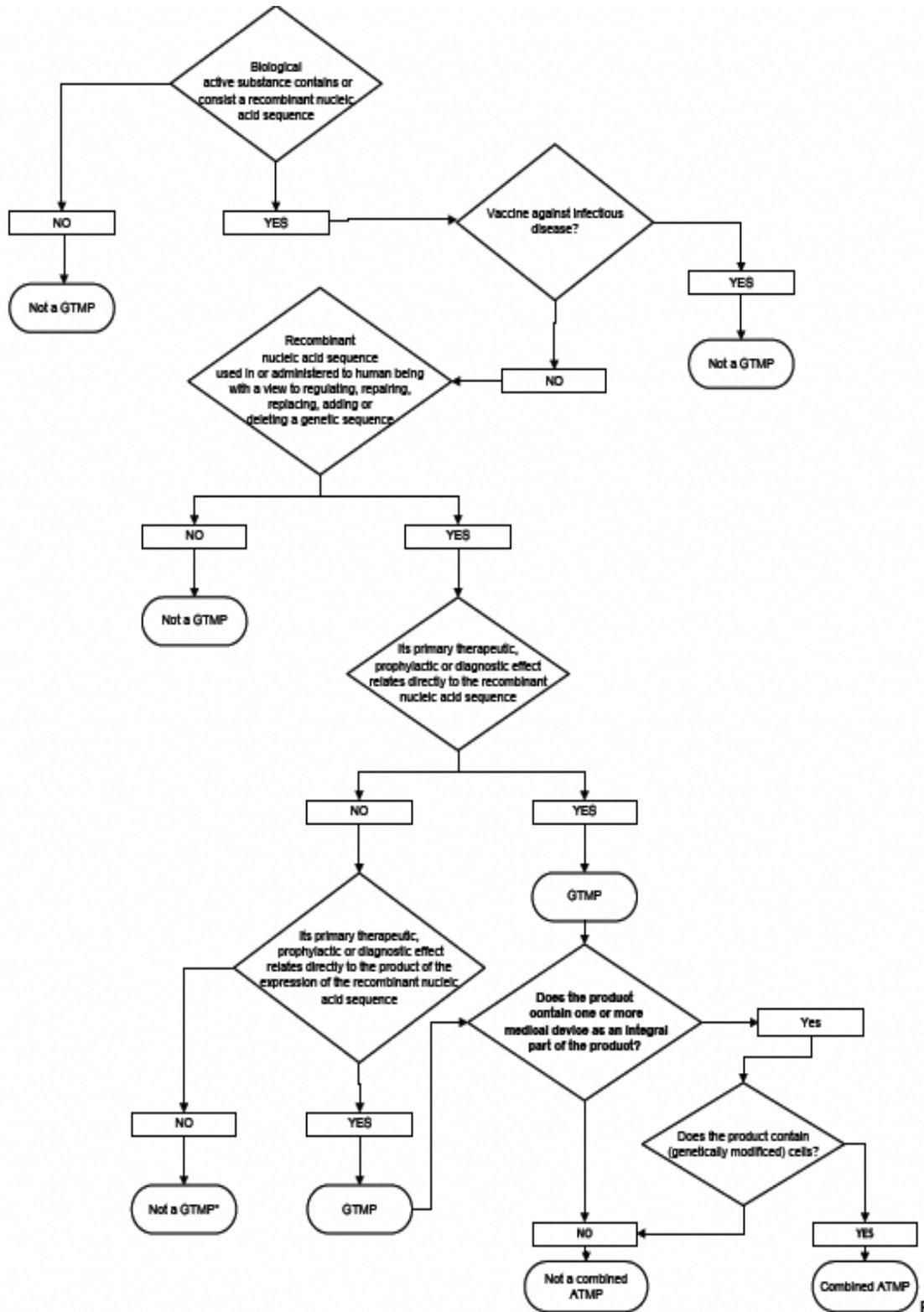


Figure 10 : Arbre décisionnel pour la classification des médicaments de thérapie génique (26)

3. Les différents statuts et types d'AMM

Nous verrons, dans un premier temps, les différents statuts qui peuvent être obtenus au préalable, avant une demande d'AMM centralisée (**a**). Puis, nous aborderons, de manière plus générale, les différents types d'AMM centralisées qui existent (**b**).

a) Statuts

Au-delà de la demande d'AMM, pour certains traitements innovants et/ou traitant des maladies rares, des statuts peuvent être obtenus au préalable afin de pouvoir bénéficier d'avantages et d'aides spécifiques.

Médicament orphelin	<p>Ce statut confère plusieurs avantages : L'exclusivité commerciale (27).</p> <p>Notons que l'exclusivité commerciale est différente de la notion de protection des données. La protection des données protège le produit des génériques, dans le sens où les autorités de santé ne peuvent pas divulguer le dossier d'AMM ni permettre à une autre société de faire référence à celui-ci (28). C'est aussi différent de la protection obtenue grâce au brevet. Avec l'exclusivité commerciale, pendant 10 ans, le médicament est la seule référence sur le marché possible pour une indication spécifique.</p> <p>De ce fait, l'EMA ne peut pas autoriser un autre produit pour l'indication protégée. Donc il s'agit d'un moyen de protéger le titulaire de la concurrence commerciale.</p> <ul style="list-style-type: none">- Le titulaire peut également bénéficier de l'assistance au protocole, ce qui lui permet d'interroger l'EMA à différents stades du développement sur des questions précises afin de mettre le plus de chance de son côté pour obtenir l'AMM.- Il bénéficie également d'une exonération des redevances normalement dues lors du dépôt de demande d'AMM.
----------------------------	--

	Cela s’ancre dans une réflexion de l’Union Européenne afin de promouvoir l’accès aux soins pour les patients atteints de maladies rares voir ultra-rares.
PRIME (Priority Medicines)	<p>C’est un statut qui permet d’encourager les titulaires qui souhaitent développer des produits ciblant des besoins médicaux non satisfaits (29) sur la base de données cliniques précoces. Cela est possible grâce à un support de l’EMA tout au long de processus de développement et lors de la demande d’AMM. Ce statut peut être cumuler avec celui de médicament orphelin.</p> <p>C’est un programme qui se base sur des éléments existants tels que les avis scientifiques ou l’assistance à l’élaboration de protocole. Il permet de mobiliser l’ensemble des acteurs au début du développement de la molécule, pour notamment améliorer le protocole des essais cliniques et fournir les données requises lors de la demande d’AMM (30). En outre, l’EMA va nommer auprès du titulaire un rapporteur (soit du CHMP soit du CAT) qui va guider le titulaire à cette fin.</p>

b) Type d’AMM

Au moment de l’obtention de l’AMM, en fonction des données fournies lors de la demande, au-delà de l’AMM « classique » ou complète, la Commission Européenne peut octroyer :

- Une AMM conditionnelle (**a**), d’après le Règlement Européen (CE) n° 507/2006 (31);
- Une AMM sous circonstance exceptionnelle (**b**), d’après l’article 14(8) du Règlement Européen (CE) n° 726/2004 (23).

Ces deux autres types d’AMM permettent, dans des cas particuliers, de permettre la commercialisation de produit. Les produits innovants sont, dans de nombreux cas, concernés par ces deux types d’AMM.

²³ RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l’autorisation et la surveillance des médicaments

³¹ RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION du 29 mars 2006 relatif à l’autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments

<p style="text-align: center;">AMM conditionnelle (a)</p>	<p>L'AMM conditionnelle est une AMM obtenue sous condition, et nécessite l'apport de données complémentaires afin de lever les incertitudes. Elle est octroyée avec des critères plus strictes et doit répondre à des besoins médicaux non satisfaits.</p> <p>Cette autorisation est octroyée avant que toutes les données ne soient disponibles, notamment sur la partie clinique. Le titulaire devra donc entamer ou finir les études cliniques nécessaires afin de démontrer la qualité, sécurité et efficacité du produit.</p> <p>Par la suite, la firme devra démontrer que le rapport bénéfice/risque est positif afin de permettre le passage vers une AMM pleine et complète.</p> <p>Lors de l'octroi de la décision, la liste des obligations est rendue publics (essai à terminer, données complémentaires) avec un calendrier qui définit les échéances concernant la présentation des données demandées. L'AMM conditionnelle a une durée de validité de 1 an et le demandeur doit réaliser une demande de renouvellement auprès de l'EMA. Le renouvellement pourra être accepté ou éventuellement être refusé. S'il est accepté, l'AMM conditionnelle devra avoir vocation, une fois les conditions remplies, à devenir une AMM pleine et entière.</p>
<p style="text-align: center;">AMM sous circonstances exceptionnelles (b)</p>	<p>Cette AMM est octroyée dans le cas où les données complètes sur l'efficacité, la sécurité dans les conditions normales d'utilisation ne peuvent pas être obtenues :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les indications considérées sont rares et ne permettront pas au demandeur de fournir des données/preuves complètes - L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'obtenir des données complètes lors des études cliniques.

Il n'est pas possible de lever ce statut mais cela permet de commercialiser des produits pour des patients souffrant de maladies rares.

4. Données obtenues durant l'année 2021

Voici un graphique qui résume les produits autorisés par l'EMA en fonction de leur aire thérapeutique, à partir des données des rapports annuels de l'EMA (32):

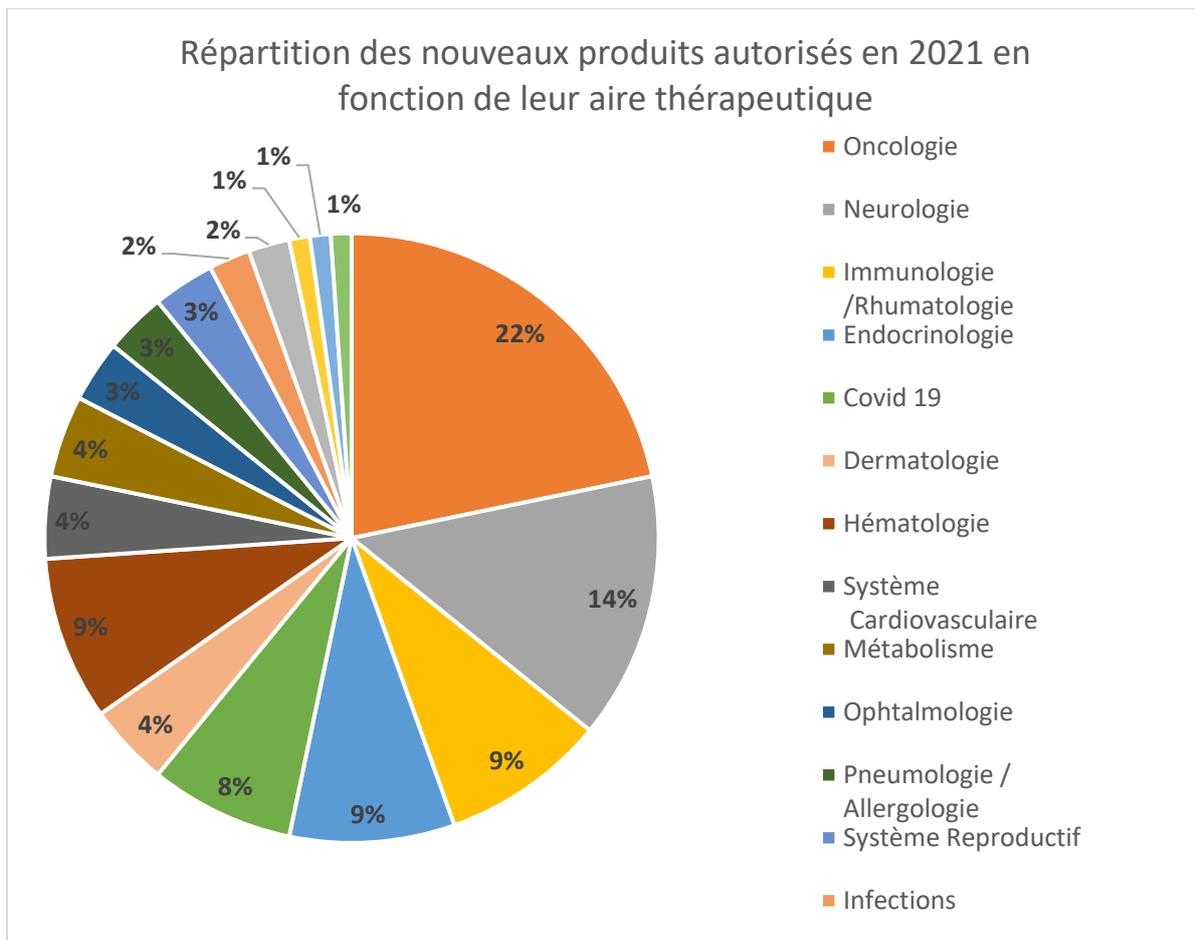


Figure 10 : Répartition des nouveaux produits autorisés en 2021 en fonction de leur aire thérapeutique (32)

Nous pouvons remarquer que la majorité des nouveaux produits arrivés sur le marché concerne le domaine de l'oncologie. De plus, parmi ces 92 nouveaux produits, 54 concerne des médicaments avec des nouvelles substances actives.

Nous pouvons nous intéresser de plus près à ces médicaments qui sont considérés comme innovants et à leur différent statut. Parmi ces 54 produits, 23 ne possèdent aucun statut particulier (environ 43% des demandes).

Voici, ci-dessous, la répartition des différents statuts obtenus par ces produits innovants et du type d'AMM obtenue (conditionnelle ou sous circonstances exceptionnelles) :

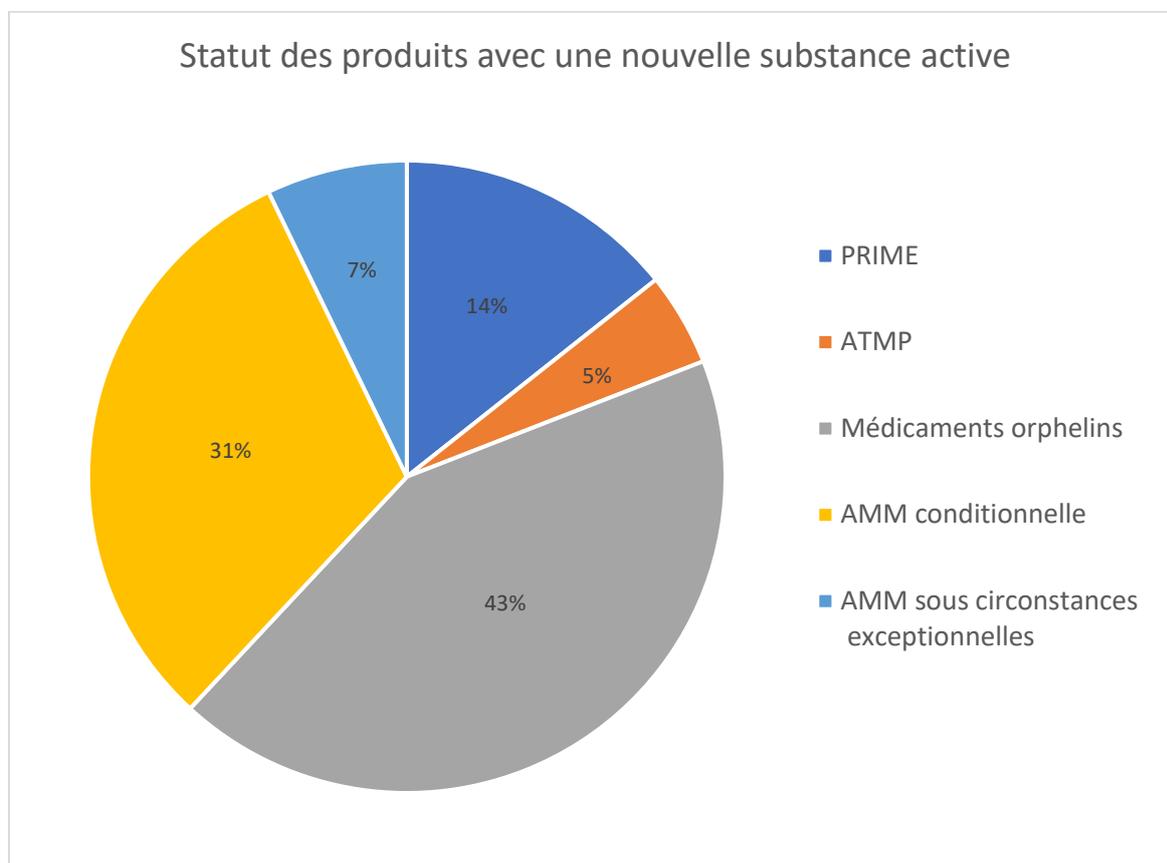


Figure 11 : Statut des produits avec une nouvelle substance active (32)

Certains de ces statuts peuvent se cumuler (PRIME et médicament orphelin par exemple) ce qui explique les chiffres obtenus. 18 médicaments ont pu bénéficier du statut de médicament orphelin, soit 33% des produits avec une nouvelle substance active. Cela met en lumière le nombre de produits obtenant ce statut de médicament orphelin après une évaluation positive par l'EMA (le CHMP en particulier).

IV. Mise sur le marché du produit

La phase IV est l'étape de suivi du produit sur le marché, après l'obtention de l'AMM. En général, c'est à partir de cette étape que le médicament va être commercialisé à la suite des négociations visant à déterminer son prix. C'est une étape primordiale de surveillance du produit, permettant de détecter tout effet indésirable inattendu (qui n'auraient pas été identifiés lors des essais cliniques).

Cet axe va s'attacher à détailler dans un premier temps, les différents accès dérogatoires qui existent au niveau européen et national (**A**). Puis, nous verrons dans un deuxième temps, les conditions d'obtention de prix en France ainsi que les étapes nécessaires à la commercialisation d'un médicament (**B**).

A. Accès dérogatoires

Dans une volonté de permettre un accès plus précoce aux patients à des traitements innovants, des accès dérogatoires permettant l'utilisation de certains traitements sont possibles avant l'obtention d'une AMM.

Ces accès dérogatoires sont définis dans un cadre européen (**1**) ainsi qu'au niveau national (**2**).

1. Cadre Européen

Le cadre européen permettant une utilisation de certains traitements avant l'obtention de l'AMM a été sollicité lors de la pandémie de Covid-19. En effet, c'est lors de celle-ci que l'intérêt de ces dispositifs a été en particulier mis en lumière, avec notamment une mise à disposition précoce de traitements contre le covid dans les États membres.

Nous allons détailler les accès dérogatoires, selon deux articles du règlement européen CE 726/2004, l'article 5(3) dans un premier temps (**a**), puis la notion de « *compassionate use* » avec l'article 83, dans un deuxième temps (**b**).

a) Article 5(3) du Règlement CE 726/2004

La réglementation européenne prévoit que le CHMP peut, à la demande du directeur exécutif de l'EMA ou d'un représentant du comité, émettre un avis non contraignant sur toute question scientifique relative à l'évaluation des médicaments à usage humain, conformément à l'article 5, paragraphe 3) du règlement (CE) 726/2004 (23).

Dans le contexte de la pandémie, le CHMP a été invité à plusieurs reprises à commenter cette base légale, qui est prise en compte par les États membres dans le cadre du processus national d'accès précoce. Ainsi, en 2021 lors de la pandémie, cette procédure a permis l'arrivée d'anticorps monoclonaux pour le traitement du Covid-19 tels que le sotrovimab.

b) Article 83 du Règlement (CE) 726/2004

Le CHMP peut également rendre un avis sur le fondement de l'article 83 du Règlement (CE) 726/2004 relatif au « *compassionate use* » au niveau européen permettant, là encore, aux États membres de le décliner dans le cadre d'une procédure nationale (23).

En effet, les États membres ont pu décliner ce « *compassionate use* » et l'implémenter dans leur législation nationale. Cet article 83 se base sur une saisie de la part des autorités compétentes des États Membres du CHMP. Dans ce cadre-là, le CHMP peut adopter une décision sur les conditions d'utilisation et de distribution, les patients concernés, l'utilisation dans l'indication thérapeutique. Concrètement, ce mécanisme est peu utilisé, mais il permet de définir, d'un point de vue communautaire, la notion d'accès dérogatoire.

Ainsi, l'EMA a pris le parti d'utiliser l'article 5(3) dans le cadre de la pandémie covid-19, plutôt que d'attendre que des autorités nationales ne la saisissent sur le fondement de l'article 83, bien que l'effet des deux mécanismes soient proche, tous deux permettant de rendre un avis rapidement : en 4 à 6 semaines.

²³ Article 5(3) et 83 du RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain

2. Cadre national

En France, la notion d'accès dérogatoire à savoir en amont de l'AMM, a été déclinée sous plusieurs formes.

Entre 1994 et 2021, cette procédure était connue en particulier sous le nom de :

- Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATU.c) : pour un groupe de patient donné, lorsqu'il n'y a pas de produit autorisé sur marché pour une indication donnée.
- Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATU.n) (3), pour un patient donné, à la demande de son médecin, en l'absence d'alternative appropriée.
- Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), cela afin d'encadrer un usage hors AMM.

La réforme du dispositif d'accès ATU/RTU a été mise en œuvre à partir du 1^{er} Juillet 2021 (33). Elle modifie de manière significative l'accès des Français à l'innovation, en modifiant les autorisations d'utilisation temporaires de cohorte et nominatives. Celles-ci sont devenues, avec la réforme, respectivement les accès précoces (pré- ou post-AMM) et les accès compassionnels, comme résumé par la figure ci-dessous.

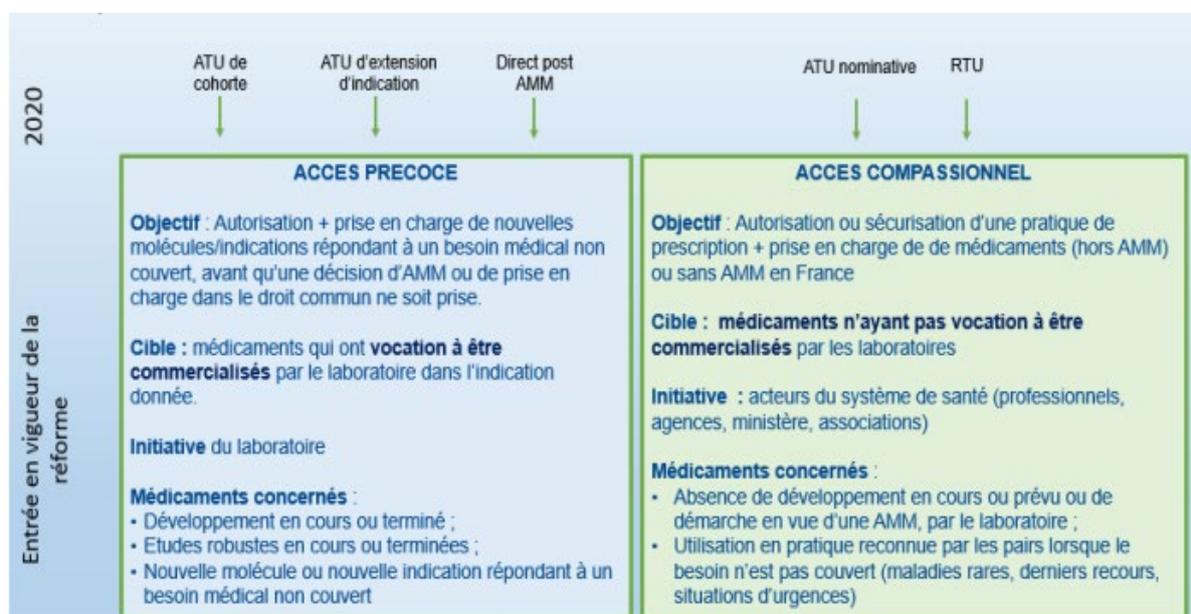


Figure 12 : Les accès précoces et les accès compassionnels (34)

L'un des objectifs majeurs de cette réforme a été de simplifier le système, afin d'harmoniser les procédures et de permettre un accès et une prise en charge pour les patients.

La différence principale avec l'ancien système est l'implication dans ce processus de la HAS, qui évalue les demandes d'accès précoces, conjointement avec l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) quand celles-ci sont sollicitées avant l'AMM. L'ANSM, l'autorité sanitaire, reste l'unique autorité de référence pour les accès compassionnel (ex-ATUn) et les Cadres de prescription compassionnel (ex-RTU), comme le montre la Figure 12.

L'accès précoce a pour objectif d'autoriser et de permettre la prise en charge de nouvelles molécules / indications répondant à un besoin médical non-couvert, avant qu'une décision d'AMM ou de prise en charge dans le droit commun ne soit prise.

B. Obtention du prix et commercialisation du produit

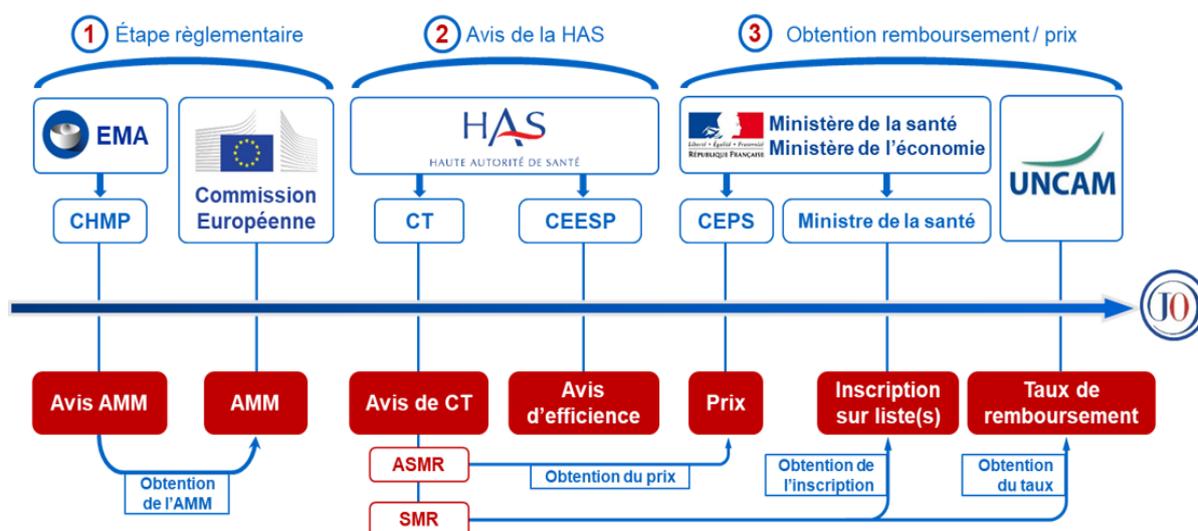


Figure 13 : Accès au marché d'un médicament en France (35)

La figure 13 permet d'expliquer le processus d'accès sur le marché du médicament en France, après l'obtention d'une AMM.

³ Article 5 de la DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain

Lorsque l'AMM est obtenue et que l'inscription sur la liste de remboursement est souhaitée, le médicament est évalué par la HAS, notamment par la CT (Commission de la Transparence) afin de déterminer le SMR et l'ASMR de la spécialité.

Quand le SMR est suffisant (SMR important), le remboursement de la spécialité est possible. Alors, comme le montre la figure 13, l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) va déterminer un taux de remboursement entre 0 et 100%, fixé en fonction du niveau de SMR retenu par la CT.

Si le SMR est suffisant et donc le médicament admis au remboursement, des négociations sur le prix du médicament auront lieu entre le laboratoire et le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS). L'ASMR va être le principal critère pris en compte pour la fixation du prix du médicament remboursé. Le CEPS est notamment composé de représentants des différents ministères (Santé, Sécurité Sociale, Finances...) et de représentants des organismes payeurs. Quand les décisions relatives au prix et au remboursement du médicaments sont prises, elles font l'objet d'une publication au journal officiel.

On voit donc ici tout l'enjeu de l'avis de la CT pour l'accès effectif des médicaments sur le marché. En effet, même s'il a obtenu une AMM, un médicament pourra ne pas accéder en pratique au marché et donc aux patients en fonction de son SMR (risque d'une absence de prise en charge) ou de son ASMR (risque d'un niveau de prix qui ne permettrait pas à l'entreprise de compenser ses investissements). Notons en outre ici la particularité de l'accès des médicaments sur le marché hospitalier. Sur le marché hospitalier, les prix des médicaments sont libres et l'achat de médicament est organisé via les appels d'offre (marché public). Le choix des établissements de santé se base sur l'offre la « mieux-disante » en fonction de critères sélectifs.

Le remboursement des médicaments hospitaliers repose sur la tarification à l'activité (T2A). Cette T2A s'organise en groupes homogènes de séjours (GHS), qui sont des tarifs appliqués à différents aspects de la prise en charge d'un patient. Les médicaments sont pris en charge via ces tarifs.

Pour les médicaments innovants et très coûteux, les médicaments peuvent éventuellement bénéficier d'un financement spécifique (hors forfait des GHS) via leur inscription sur la liste en sus. Le bénéfice de cette inscription est dans certains cas, en pratique, une condition de l'accès effectif des traitements au marché. Les spécialités inscrites sur cette liste sont pleinement prises en charge par l'AM.

Or, cette inscription ne pourra être obtenue que si des critères stricts et précis sont remplis par les médicaments, critères définis par le décret n°2021-1614 du 9 décembre 2021 relatif à la liste en sus (36).

V. Acteurs de soutien de l'innovation

Cette partie va s'attacher à développer, dans un premier temps, les acteurs de soutien au niveau national (**A**), pour ensuite aborder rapidement les soutiens de l'innovation existant au niveau européen (**B**).

A. Au niveau national

L'ANSM a mis en place le Guichet Innovation et Orientation (GIO), qui permet d'accompagner les industriels à différents moments du développement d'un produit de santé (37).

Ce guichet s'adresse donc aux industriels du secteur des dispositifs médicaux ainsi qu'aux industriels du médicament, porteurs de projets innovants.

Pour les industriels du médicament, le GIO apporte un soutien aux différentes étapes de développement d'un médicament, comme le montre la figure 12 ci-dessous :

³⁶ Décret n°2021-1614 du 9 décembre 2021 relatif à la liste en sus.

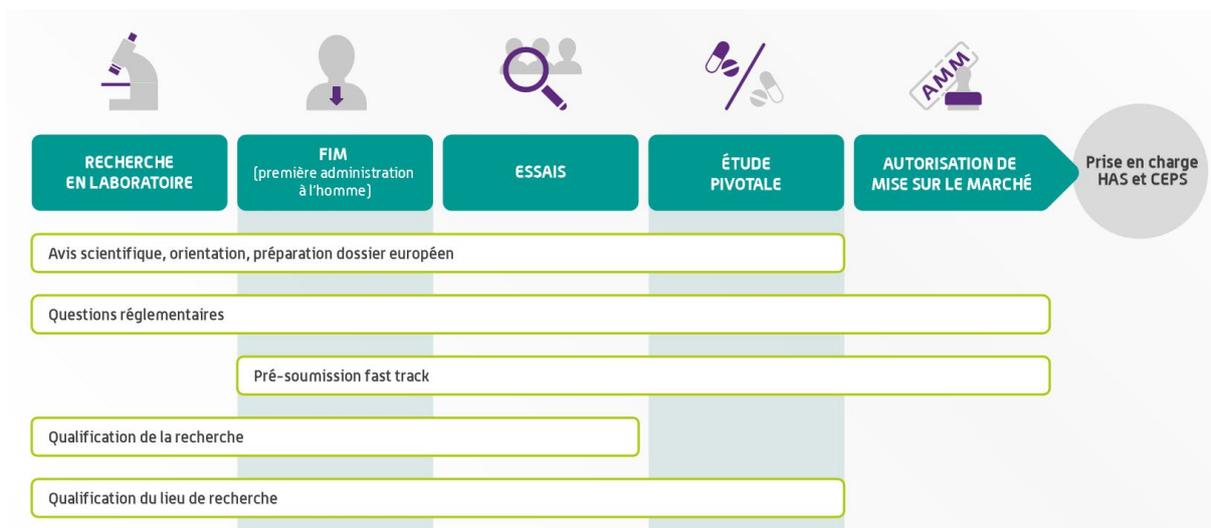


Figure 12 : Accompagnement du GIO sur le projet de développement d'un médicament (37)

Comme le montre cette image, le GIO propose un accompagnement sur l'ensemble des étapes de développement d'un médicament, avec une expertise en rapport avec la qualité, le développement préclinique, clinique ou réglementaire d'un produit de santé.

Les critères d'acceptabilité pour ce soutien diffèrent en fonction de la nature de la rencontre (avis scientifique, rendez-vous de pré-soumission ou accompagnement réglementaire), comme expliqué par la Figure 13 :

Avis scientifiques		Pré-soumission	Accompagnement réglementaire
Médicaments	Dispositif médicaux		
<p>L'éligibilité de la demande est appréciée au regard de(s)/du :</p> <ul style="list-style-type: none"> • besoin médical non couvert ; • maladies rares ; • développement pédiatriques ; • sujets critiques non traités dans les guidelines européennes ; • avis sur l'argumentaire justifiant une déviation des recommandations des guidelines européennes existantes ; • l'innovation majeure. 	<p>L'éligibilité de la demande est appréciée au regard de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la rupture d'un point de vue technologique ; • l'impact clinique fort ; • l'innovation majeure. 	<p>Médicaments (essais cliniques, AMM, ATU) et DM (investigation clinique). L'éligibilité de la demande est appréciée au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de l'accès à l'innovation : Accès rapide pour les patients aux traitements innovants en cas de besoin médical non couvert ; • du soutien au développement : Accélérer la mise en place des essais Cliniques (médicament ou dispositifs médicaux innovants), d'ATU ou d'AMM. 	<p>Toutes les demandes ou questions provenant d'un porteur de projet et concernant les affaires réglementaires seront prises en charge et notamment ce qui concerne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la classification/ qualification de DM ; • la classification de la recherche ; • la qualification des produits de santé ; • le positionnement réglementaire.

Figure 13 : Critères d'acceptabilité du GIO et orientation selon le type de rencontre

A. Au niveau européen

L'EMA a mis en place l'*Innovation Task Force*, et donne la possibilité aux industriels de faire des réunions avec ce groupe.

Lors de ces réunions, les points suivants sont abordés (38) :

- Les enjeux réglementaires, techniques et scientifiques, inhérents à un médicament ;
- Les informations sur le procédé de développement

Ce comité permet aux industriels de discuter avec l'EMA du programme de développement de la molécule, en amont des avis scientifiques.

VI. Difficultés pour les médicaments innovants

En plus des difficultés inhérentes au processus de développement, notamment le risque d'attrition, les médicaments innovants font face à d'autres difficultés.

Pour les médicaments innovants, notamment avec un nouveau mécanisme d'action ou utilisant des technologies de rupture, il est difficile de trouver un modèle conventionnel lors des études précliniques et cliniques. Cette difficulté se répercute sur l'ensemble des étapes de développement, de la phase I à la phase IV.

De ce fait, après la démonstration de la preuve de concept, les développeurs sont confrontés à des difficultés importantes, que ce soit sur les études précliniques ou cliniques. En effet, du fait du caractère nouveau de la molécule, il est difficile, lors des études de phase II/III particulièrement de démontrer un effet thérapeutique avec une méthodologie robuste comme pour d'autres médicaments plus conventionnels. En outre, on notera que de nombreuses innovations sont dans le domaine des maladies rares, ce qui ajoute des biais supplémentaires sur les études cliniques réalisées.

Une étude clinique avec une méthodologie robuste est, par principe, un essai randomisé en double-aveugle, avec comparaison à un critère cliniquement pertinent. Pour ces médicaments innovants, le développement ainsi que leurs autorisations sont précoces, avec des produits qui peuvent n'être qu'au stade des études de phase II.

De ce fait, ce sont des produits qui sont principalement autorisés via des AMM sous circonstances exceptionnelles ou dans certains cas, des AMM conditionnelles.

Nous allons voir que ces incertitudes concernant le profil de sécurité du produit ainsi que la méthodologie des études cliniques sont un frein pour ces médicaments innovants, que ce soit lors des phases de développement, ou lors des étapes d'accès au marché du produit (entre autres, les demandes de prix et de remboursement).

Partie 3 : Rôle de la HAS dans l'évaluation de l'innovation et l'accès des produits innovants aux patients

Cette deuxième partie va s'attacher à détailler les différents rôles de la HAS dans l'évaluation de l'innovation et l'accès des médicaments aux patients. Nous allons voir les accès précoces en détail (I) avant de nous concentrer sur l'évaluation des médicaments par la HAS (II). Enfin, nous concluons cette partie en décrivant les autres mesures mises en place par la HAS pour faciliter l'accès à l'innovation (III).

I. Accès Précoce

Nous allons, dans un premier temps, décrire le rôle de la HAS dans le domaine des accès précoces (A) pour ensuite préciser les critères nécessaires à cette procédure (B). Une troisième partie s'attachera à détailler les différentes étapes lors d'un accès précoce et l'implication de la HAS dans cette procédure (C). Une dernière partie viendra dresser un premier bilan de cette nouvelle activité (D).

A. Nouveaux rôles de la HAS avec les Accès Précoces

Comme expliqué dans la partie précédente, les accès précoces résultent de la volonté de fournir aux patients des médicaments de manière anticipée.

La figure ci-dessous (figure 14) décrit la manière dont les accès précoces peuvent s'imbriquer dans le cycle de vie d'un médicament :

L'accès précoce dans le parcours du médicament

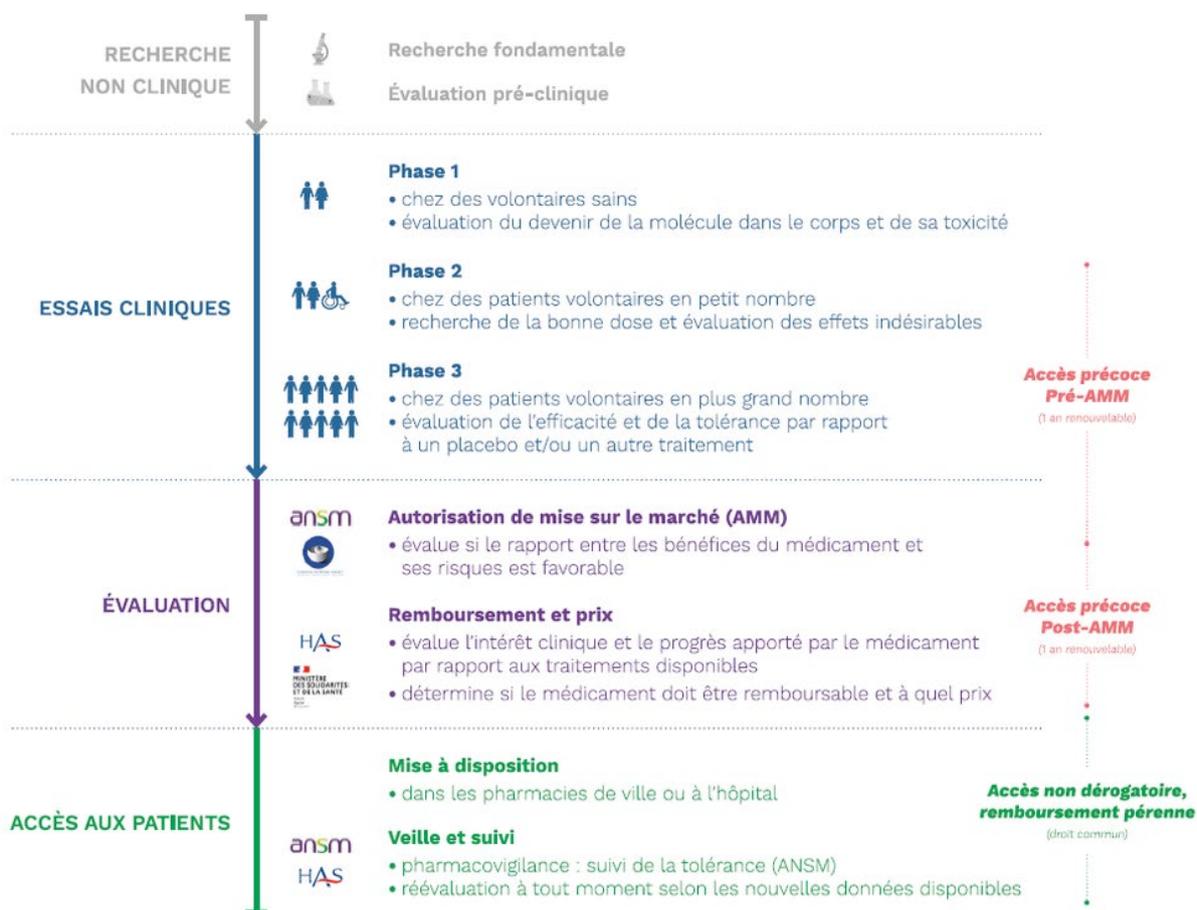


Figure 14 : L'accès précoce dans le parcours du médicament (39)

Comme l'illustre la figure 14, il existe 2 types d'accès précoces :

- Accès précoce pré-AMM (AP1) : le médicament n'a pas encore obtenu d'AMM ;
- Accès précoce post-AMM (AP2) : le médicament a déjà été évalué par les autorités sanitaires et son efficacité et sa sécurité ont été démontrées mais le médicament n'a pas encore obtenu son statut au regard du remboursement et du prix.

Avec la LFSS (Loi de Financement de la Sécurité Sociale) de 2021, la HAS est désormais en charge des décisions d'autorisation d'accès précoce. Ce rôle était précédemment détenu par l'ANSM, qui garde cependant, avec cette réforme un rôle dans l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments n'ayant pas encore eu une AMM (donc dans le cas des demandes d'accès précoce pré-AMM).

Comme mentionné dans la doctrine d'évaluation de la HAS (40), cette réforme positionne cette institution comme : « *le décisionnaire des autorisations d'accès précoce et de leur prise en charge par la solidarité nationale. Cette articulation permet de garantir une cohérence des évaluations et décisions en créant un continuum d'accès entre les dispositifs dérogatoires et le dispositif de prise en charge de droit commun. La réforme permet de mobiliser les compétences respectives des deux institutions (inclusion d'une indication dans le panier de soins remboursables en ce qui concerne la HAS) ».*

Cela a une importance notable car, avant cette réforme présentée par la LFSS 2021, selon un rapport de 2017 du Sénat (41), un peu plus d'un quart des spécialités pharmaceutiques mises à disposition sous ATU ont obtenu un ASMR II ou III, qui représentent une amélioration thérapeutique importante ou modérée (2 % une ASMR II et 26 % une ASMR III). La grande majorité des produits (58 %) ont obtenu une ASMR IV, soit une amélioration thérapeutique mineure, et 14 % d'entre eux une ASMR V, soit aucune amélioration thérapeutique par rapport aux comparateurs existants.

Alors que ce dispositif avait pour but la mise sur le marché des produits permettant d'améliorer la prise en charge des patients, l'évaluation de la HAS *a posteriori* n'a pas permis de démontrer cette amélioration thérapeutique, par rapport aux thérapies disponibles sur le marché français.

La HAS a alors toute sa place dans l'évaluation et la prise de décision en lien avec les accès précoces, afin d'orienter les industriels et de donner des décisions qui vont permettre de mettre à disposition des médicaments dont l'amélioration de prise en charge pourra être démontré par la suite.

B. Critères lors d'une demande d'accès précoce

Nous verrons, dans un premier temps, les différents critères à respecter lors d'une demande d'AP d'une manière globale (1), pour ensuite nous focaliser sur deux critères en particulier : la notion de médicament présumé innovant (2) et la notion d'absence de traitement approprié (3).

1. Généralités

L'autorisation d'accès précoce permet la mise à disposition et la prise en charge précoce d'une (ou plusieurs) indication(s) d'un médicament indiqué **dans une maladie grave, rare ou invalidante**, lorsque les conditions précisées à l'article L.5121-12 du Code de la santé publique (CSP) sont réunies (40):

- *« il n'existe pas de traitement approprié ;*
- *la mise en œuvre du traitement ne peut être différée ;*
- *l'efficacité et la sécurité de ce médicament sont fortement présumées au vu des résultats d'essais thérapeutiques ;*
- *ce médicament est présumé innovant, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent. »*

La HAS, lors de toute demande d'accès précoce, qu'elle soit pré-AMM ou post-AMM, a pour responsabilité, dans un premier temps, de s'assurer que la demande réponde bien à tous les critères énoncés plus haut (sauf l'analyse du bénéfice / risque présumé, requis en pré-AMM, et qui relève de l'ANSM).

Lors des demandes d'accès précoce pré-AMM, l'ANSM est ainsi impliquée dans la recevabilité de la demande ainsi que dans l'évaluation de la procédure, en lien avec la sécurité et l'efficacité du produit.

Les industriels, pour toute demande d'accès précoce, sont soumis au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données des patients traités (PUT-RD) ainsi qu'à la transmission périodique d'un rapport de synthèse de ces données.

2. Médicament présumé innovant

Afin d'obtenir une autorisation d'accès précoce, le médicament doit en particulier être *« présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent »* (40) .

Selon la Doctrine d'évaluation de la HAS des Accès Précoces (40), un nouveau mécanisme seul ne permet pas de parler d'un médicament innovant. Une démonstration d'un effet significatif est nécessaire.

Pour la HAS, un médicament susceptible d'être innovant dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce doit remplir les trois conditions suivantes (38) :

- *« 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 ;*
- *et il comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : formulation pédiatrique) ».*

L'appréciation du caractère innovant par la HAS est essentiellement fondé sur le plan de développement du produit, les exigences étant différentes selon la position du candidat médicament en phase I, II ou III de son développement.

La HAS pose des limites concernant les études dont les données sont acceptées. Par exemple, les études de phase I, en non-infériorité et non-comparatives (non justifiées) ne sont pas acceptées. La HAS décrit des cas particuliers pour lesquels une méthodologie d'étude classique (supériorité, comparative, versus un comparateur clinique pertinent) n'est pas adaptée, comme pour les maladies rares, par exemple.

De ce fait, lors d'une demande d'accès précoce, la HAS évalue la présomption d'innovation d'un produit donné.

Un des objectifs de la réforme est de faciliter la transition entre l'accès précoce et le droit commun, en apportant plus de prévisibilité sur les décisions de la CT. De ce fait,

³⁸ Article L.5121-12 du Code de la santé publique (CSP)

la décision d'accès précoce pourrait, dans le futur, devenir un indicateur sur les conclusions de la CT lors de transition vers le droit commun.

3. Absence de traitement approprié (TA)

L'absence de traitement approprié est un autre critère clé conditionnant l'autorisation d'accès précoce. Un traitement approprié, selon la HAS, est « *une alternative thérapeutique, médicamenteuse ou non médicamenteuse* :

- *Recommandation au même niveau de la stratégie thérapeutique à la date de l'évaluation ;*
- *ET accessible en pratique courante en France à la date de l'évaluation ;*

ET disposant de données d'efficacité et de tolérances satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible du médicament faisant l'objet de la demande d'accès précoce. » (40).

La notion de TA englobe, pour une pathologie ou une indication donnée, des thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses, permettant d'apporter une réponse aux besoins des patients. Elle diffère de celle de comparateur cliniquement pertinent (CCP), qui sera détaillée ultérieurement dans ce travail.

De ce fait, afin de permettre de fournir un traitement à des patients en impasse thérapeutique, la notion de TA est nécessaire à l'accès des patients à de nouveaux traitements innovants. Elle met donc en exergue cette volonté de répondre à un besoin thérapeutique non couvert avec les accès précoces et est étroitement liée à la notion d'innovation.

C. Évaluation des demandes d'Accès Précoces

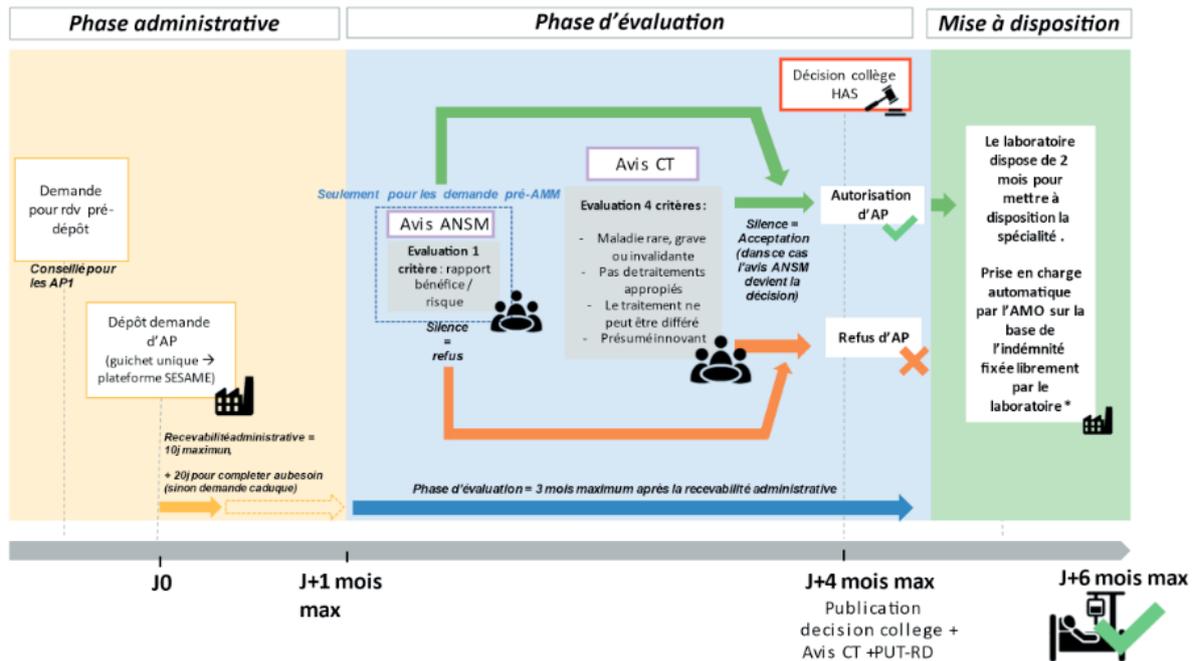


Figure 15 : Système de l'AP - Aspects réglementaires (42)

L'évaluation des demandes d'AP est conjointe entre l'ANSM et la CT dans le cas de demandes d'AP1 :

- L'ANSM, dans ce cas uniquement, va évaluer le médicament sur le critère du rapport bénéfice/risque ;
- La HAS (CT) va évaluer la demande en fonction des quatre critères présentés précédemment.

Cette évaluation, à la suite de la recevabilité administrative du dossier, est de trois mois, maximum. Puis, le collège de la HAS va statuer sur cette demande, et va rendre public l'avis de la CT ainsi que le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD). Ce PUT-RD permet de définir l'ensemble des données collectées dans le cadre de l'AP et est défini par la HAS, conjointement avec l'ANSM dans le cas de AP1.

L'autorisation d'accès précoce est valable pour une durée d'un an renouvelable.

D. Bilan de cette activité par la HAS

Nous dresserons, dans un premier temps, un bilan rapide des décisions d'accès précoce (1) pour ensuite évoquer la transition entre les AP à l'inscription des spécialités en droit commun (2).

1. Généralités

En juillet 2023, la HAS a mis à disposition un premier bilan au bout de 2 ans de cette nouvelle activité.

D'après la HAS, ce dispositif « a permis une mise à disposition rapide des médicaments pour plus de 100 000 patients en situation d'impasse thérapeutique » (43).

D'après ce même rapport, 180 décisions d'AP, tous motifs confondus, ont été octroyées entre juillet 2021 et juin 2023 (43). Parmi ces 180 décisions, 125 ont été rendues pour des premières demandes (AP1).

2. Passage de l'AP au droit commun

La figure 16 ci-dessous dresse le bilan de ces 125 décisions :



Figure 16 : Compte-rendu des décisions rendues pour les premières demandes (43)

Dans ces 125 décisions rendues, 86 des médicaments ont été évalués en droit commun, avec les ASMR suivants :

- ASMR V (absence d'amélioration): 21 %

- ASMR IV (amélioration mineure) : 37%
- ASMR II et ASMR III (amélioration importante ou modérée): 41 %

On voit donc que malgré une étude du caractère innovant d'un candidat médicament dans le cadre de la demande d'AP, cette première évaluation par la HAS ne garantit pas l'obtention d'un ASMR II ou III. Par ailleurs, on note qu'aucune spécialité n'a obtenu d'ASMR I. Cela signifie donc, au moment de ce rapport, qu'aucune spécialité n'a pu démontrer, suite à l'AP, une amélioration majeure du progrès thérapeutique.

En effet, ce premier bilan montre à l'inverse qu'une majorité d'ASMR mineure ou inexistante (58 %) ont été rendues par la CT lors de l'évaluation en droit commun.

La CT défend sa position, en soulignant que malgré un AP réussi, l'évaluation en droit commun nécessite des données rigoureuses et robustes :

- *« Dès lors qu'il s'agit de recommander le remboursement d'un nouveau traitement, la commission continuera à émettre des avis scientifiques et à exiger une méthodologie rigoureuse, indiquant le cas échéant quand elle estimera que les données ne sont pas suffisantes pour donner un éclairage complet. » (43).*

De ce fait, malgré cette réforme introduisant notamment une évaluation du caractère innovant par la HAS, il n'y a pas de garantie qu'un médicament présumé innovant selon l'AP obtienne un ASMR important ou majeur au moment de l'inscription au droit commun.

Bien que les AP soient trop récentes pour faire une réelle comparaison avec le système précédent d'ATU, il reste encourageant que 41% des demandes évaluées en droit commun sous le système des AP ont obtenu une ASMR II ou III (pour rappel, le total était de 28% sous le système des ATU) (41).

II. Évaluation des médicaments

Pour décrire cette activité de la HAS, nous commenceront par une première partie développant la méthodologie utilisée pour rendre les avis de la CT (A). Puis, nous présenterons 2 cas de médicaments innovants, le KAFTRIO® (B) et le YESCARTA® (C), afin de décrire les différents types de dossiers auxquels la CT peut être confrontée et les difficultés lors de son évaluation.

A. Méthodologie

Nous avons pu évoquer rapidement dans ce travail la CT ainsi que son rôle lors de la demande de prise en charge par la solidarité nationale.

Nous allons revenir, rapidement sur la méthodologie utilisée par la CT afin de rendre ses avis. Cette doctrine est décrite ci-dessous, dans la figure 17 :

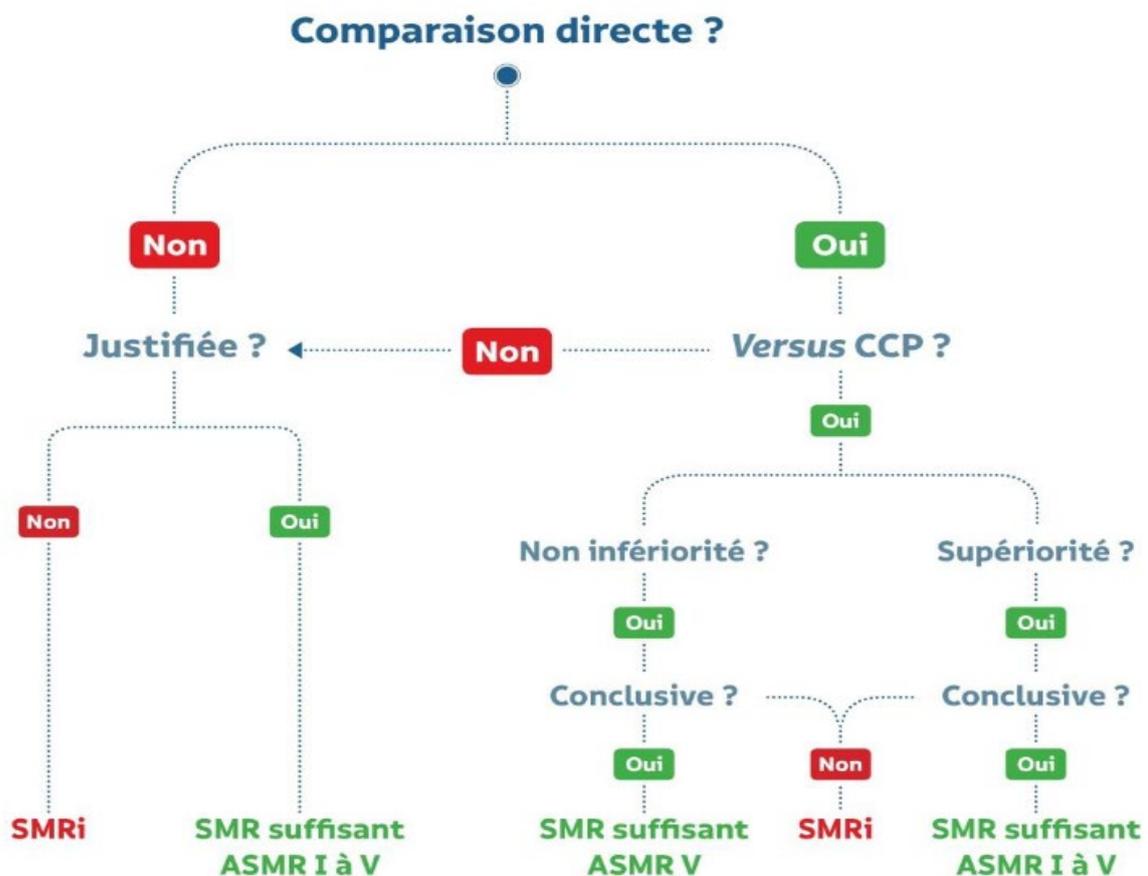


Figure 17 : Comparaison dans l'évaluation de la CT (44)

D'après cette doctrine (44), l'évaluation de la CT repose sur une comparaison du médicament objet de la demande contre des comparateurs cliniquement pertinents (CCP), pour une indication donnée.

Le CCP est à différencier du TA (pour les accès précoces). Le CCP, comme expliqué dans la doctrine de la HAS, peut-être : un médicament (avec ou sans AMM), un placebo, un dispositif médical, un acte médical ou toute autre thérapie (44). Il englobe également des pratiques courantes hors-AMM. L'industriel, lors du développement du médicament, réalise des essais cliniques, qui sont habituellement comparatifs. La CT se base sur ces résultats afin de rendre ses avis.

Comme expliqué par la HAS, « *les études contrôlées randomisées en double aveugle restent le prérequis et la référence incontournable de l'évaluation de tout médicament* » (44). Il s'agit du *gold standard*, dans la communauté scientifique.

Les critères de détermination du SMR sont décrits, dans l'article R.163-3 du CSS (45) et :

- La tolérance du produit ;
- La place dans la stratégie thérapeutique ;
- La gravité de l'affection et le caractère du médicament (préventif, curatif, ou symptomatique) ;
- L'intérêt de santé publique du médicament.

La comparaison au CCP permet d'évaluer l'ASMR qui repose sur l'impact du produit dans son indication. Il n'existe pas de cadre réglementaire qui fixe ses critères de détermination. La CT va évaluer dans une indication, en fonction des critères de jugements étudiés dans les études cliniques, une appréciation de l'amélioration thérapeutique fournie par le produit.

Pour certaines pathologies rares, notamment des maladies orphelines, cette méthodologie peut s'avérer difficile. Comme il n'existe pas de comparateurs médicamenteux autres que le « *best supportive care* », une amélioration mineure (ASMR IV) est le plus souvent octroyée pour signaler la nouvelle modalité

thérapeutique, accompagnée d'un SMR faible ou modéré qui caractérise la faiblesse de l'effet ou de la démonstration. Il s'agit d'une des limites de cette doctrine.

Voici, ci-dessous, 16 avis de la CT rendus entre 2012 et 2015, qui sous-tendent cette difficulté :

Année	Med	Pathologie	Quantité d'effet	Place dans la stratégie	Alternatives (oui/non)	SMR	ASMR
2012	ESBRIET*	Fibrose pulmonaire idiopathique	Modérée	1 ^{er} intention	Non	Faible	IV
	ORALAIR	Rhinite	Faible	2 ^{eme} intention	Oui (n=1)	Faible	IV (comme Grazax)
	VYNDAQEL*	Amylose à transthyréline	Faible	1 ^{er} intention	Non	Modéré	IV
2013	SIFROL	Syndrome idiopathique des jambes sans repos	Modéré à court terme	1 ^{er} intention	Non*	Modéré	IV
	MYOZYME*	Maladie de Pompe (forme tardive)	Modérée	1 ^{er} intention	Non	Faible	IV
	SOMAVERT*	Acromégalie	Modérée	3 ^{eme} intention	Non	Faible	IV
	TOVIAZ	Incontinence urinaire	Modérée	1 ^{ere} intention	Oui (mais moins bien tolérées)	Modéré	IV
	CERIS	Incontinence urinaire	Modérée	1 ^{ere} intention	Oui (mais moins bien tolérées)	Modéré	IV
	VESICARE	Incontinence urinaire	Modérée	1 ^{ere} intention	Oui (mais moins bien tolérées)	Modéré	IV
					tolérées)		
	ILUVIEN	Baisse acuité visuelle OMD lorsque la réponse aux traitements disponibles est jugée insuffisante	Modérée	2 ^{eme} intention	Non	Modéré	IV
	NEUPRO	Syndrome idiopathique des jambes sans repos	Modérée à court terme	1 ^{er} intention	Non**	Modéré	IV (comme Sifrol)
	SELINCRO	Réduction consommation d'alcool	faible	1 ^{ere} intention	Non	Modéré	IV
2014	ADEMPAS*	HTP-TEC	Modérée	1 ^{ere} intention	Non	Modéré	IV
	DEFITELIO*	Maladie veino-occlusive hépatique sévère (transplantation de cellules souches)	Modérée en l'absence de quantification précise et fiable	1 ^{ere} intention	Non	Modéré	IV
	ZOSTAVAX	Prévention du zona	Modérée	Préventif	Non	Modéré	IV
2015	TRANSLARNA*	Dystrophie musculaire de Duchenne	Modérée		Non	Modéré	IV

Figure 18 : Exemples d'évaluations avec un SMR modéré ou faible et un ASMR IV ou V entre 2012 et 2015 (46)

E. Cas du Kaftrio®

Nous allons détailler dans une première partie (1), l'indication ainsi que le mécanisme d'action du KAFTRIO®, pour ensuite traiter dans une deuxième partie (2), l'évaluation réalisée par la CT lors de la demande de primo-inscription aux listes de remboursement. Nous finirons cet axe avec une conclusion sur l'évaluation de la CT (3).

1. Indication et mécanisme d'action

Le KAFTRIO® est une trithérapie utilisée dans la prise en charge de la mucoviscidose, dans l'indication suivante (dans l'AMM) :

- « *traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)* » (47).

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus courante chez les personnes de type caucasien. Elle est due à un fonctionnement anormal du canal chlore, causé par des mutations génétiques du gène CFTR. La majorité des cas (70%) est due à une mutation de l'allèle F508del (48).

Concernant le mécanisme d'action, le KAFTRIO® est une association de 3 molécules :

- Ivacaftor (IVA) ;
- Tezacaftor (TEZ) ;
- Elexacaftor (ELX).

L'elexacaftor et le tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR, et l'ivacaftor potentialise la probabilité d'ouverture du canal CFTR.

D'après le résumé des caractéristiques produit de cette spécialité :

- « *effet combiné de l'ELX, du TEZ et de l'IVA est une augmentation de la quantité de protéines F508del-CFTR et de leur fonction à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité du canal CFTR, mesurée par le transport des ions chlorures par le canal* » (47).

2. Primo-évaluation de la CT

Le laboratoire VERTEX, titulaire de cette AMM, a soumis un premier dossier de demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, en 2020. Pour l'indication demandée, le KAFTRIO® est associé au KALYDECO®, qui est une spécialité à base d'ivacaftor.

L'indication retenue, lors de cette demande d'évaluation à la CT, est la suivante (49) :

- *« traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. »*

Les données étudiées par la CT reposent sur 3 études cliniques de phase III, de supériorité, comparatives, randomisées et en double aveugle, dans différentes sous-populations de patients. De plus, l'association KAFTRIO®/KALYDECO® a également été mise à disposition des patients français, grâce au système des ATU nominatives. Cela a permis à la CT de se baser sur des résultats concrets, et démontrant l'efficacité clinique et la tolérance de cette association.

Ces résultats ont aussi permis de démontrer l'impact de cette association sur le parcours de soin du patient ainsi que sa prise en charge. En effet, pour la HAS, il s'agit *« du premier médicament dans cette maladie apportant des résultats d'efficacité d'une telle ampleur »* (49).

De ce fait, les conclusions de la CT furent les suivantes :

- Le KAFTRIO®, en association avec le KALYDECO®, permet de traiter des patients qui étaient sans alternative thérapeutique, ainsi qu'une forme sévère et prédominante de la mucoviscidose (mutation F508del du gène CFTR). Alors, cette association, du fait de son efficacité, peut revendiquer un intérêt de santé public ainsi qu'un SMR important ;

- La démonstration robuste de l'efficacité clinique, ainsi qu'une balance bénéfique/risque favorable ont permis à cette association d'obtenir un ASMR II (donc important).

3. Conclusion

En conclusion, la demande soumise par le titulaire répond d'une manière claire aux attendus de la CT pour un médicament considéré innovant. En effet, il s'agit d'une association de médicament qui présente un nouveau mécanisme d'action, et qui remplit un besoin médical qui était jusque-là, insuffisamment couvert (50).

Ce dossier reprend les points mentionnés précédemment, en rapport avec la méthodologie d'évaluation de la CT. Le demandeur a présenté des études robustes, suivant le *gold standard* cité plus haut. Nous allons présenter, ensuite, un autre médicament considéré comme innovant, dont l'évaluation a suscité des incertitudes pour la CT, pour montrer les difficultés auxquelles la CT peut être confrontée pour des médicaments innovants.

F. Cas des cellules CAR-T : exemple du YESCARTA®

Dans cette section, nous aborderons dans un premier temps (1), l'indication ainsi que le mécanisme d'action du YESCARTA®. Une deuxième partie (2) sera dédiée aux différentes évaluations de la CT en droit commun. Les conclusions de la CT seront analysées dans une dernière partie (3).

1. Indication et mécanisme d'action

YESCARTA® est une thérapie génique, à base de lymphocyte T génétiquement modifiés. Il s'agit d'un médicament de thérapie innovante.

L'indication étudiée dans ce travail est la suivante : « *Yescarta est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires.* » (51)

Le mécanisme d'action de cette spécialité repose sur la modification génétique de lymphocytes T autologues, prélevés aux patients. Cette modification génétique, via le récepteur chimérique CAR qui cible la protéine CD19, permet à ces lymphocytes de se lier par la suite aux cellules cancéreuses. Cette liaison entraîne la nécrose des cellules cancéreuses.

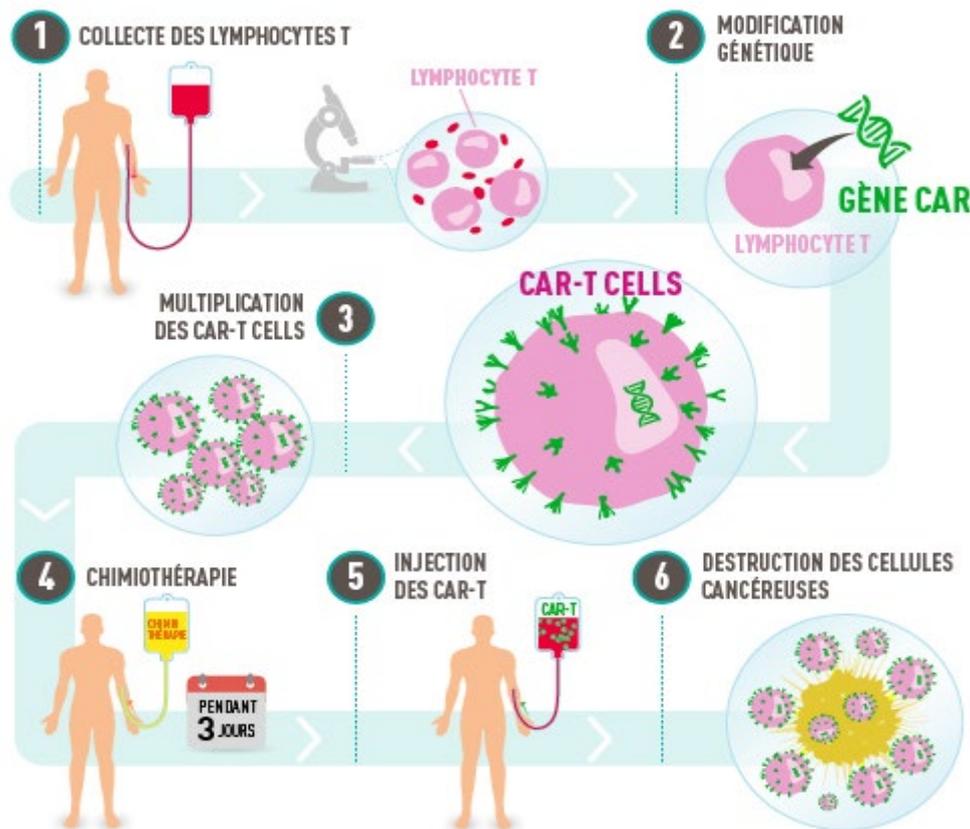


Figure 19 : Mécanisme d'action des CAR-T cells (52)

En effet, comme le montre la figure 19, le patient est traité par chimiothérapie puis les cellules génétiquement modifiées sont ensuite injectées et entraîne la destruction des cellules cancéreuses.

2. Evaluation de la CT en droit commun

Cette partie va développer la primo-inscription du YESCARTA® dans le cadre du LHGCB et LDGCB en 3^{ème} ligne de traitement (a), puis aborder la demande d'extension du YESCARTA® dans le cadre du LHGCB et LDGCB en 2^{ème} ligne (b).

a) Primo-évaluation

Lors de la demande de primo-inscription de cette spécialité pour traiter le LDGCB et du LMPGCB, le YESCARTA® est positionné en troisième ligne du traitement, soit après deux lignes de traitements (chimiothérapie, immunothérapie par anticorps monoclonaux ou radiothérapie), en cas de rechute ou en cas de pathologie réfractaire.

Comme décrit dans l'avis de la HAS du 5 décembre 2018 (53), le LDGCB et le LMPGCB font partis d'un groupe hétérogène de pathologie qui sont les lymphomes non hodgkiniens (LNH). Ces deux pathologies sont des formes agressives des LNH.

Ce sont des pathologies avec une évolution rapide et pour lesquelles, dans le cas d'une troisième ligne de traitement (pathologie en rechute ou réfractaire), le besoin médical est mal couvert.

Pour revendiquer son inscription au droit commun, le titulaire de cette spécialité GILEAD, a fourni les éléments suivants (53):

- Une étude de phase II non comparative (ZUMA-1), qui est l'étude pivot ;
- Des résultats d'une comparaison indirecte entre l'étude ZUMA-1 et les données de survies de 2 études de cohortes.

Lors de cette primo-évaluation, les données obtenues via l'étude ZUMA-1, du fait de la comparaison indirecte ainsi que d'autres éléments méthodologiques divergeant du *gold standard*, a dû être considérée comme n'étant présentées qu'à titre indicatif. En effet, la CT reproche au titulaire l'absence d'étude comparative à la prise en charge habituelle.

Concernant le SMR, la CT a conclu à un SMR important pour cette spécialité car le YESCARTA® traite des patients qui ont peu d'alternatives et il s'agit de pathologies agressives avec une évolution rapide et un pronostic vital engagé. Cependant, du fait des données précoces et du manque de recul, la spécialité n'a pas démontré une amélioration du parcours de soin des patients. En effet, ce traitement nécessite un centre de soin habilité ainsi que des hospitalisations.

Concernant l'ASMR, malgré les données de comparaison indirectes de l'étude ZUMA-1, le YESCARTA® a démontré une efficacité à court terme et sur la survie globale, sur des populations avec un pronostic vital engagé et où aucune rémission n'était envisagée. Un ASMR III lui a été octroyé.

La CT a nuancé son propos, en rappelant qu'il existe des incertitudes concernant la quantité de l'effet observé ainsi que le maintien de celui-ci. De plus, la CT a également demandé à être destinataire des éléments suivants (53) :

- Les données de l'étude pivot et de l'ATU ;
- La mise en place d'un registre commun des médicaments à base de cellule CAR-T ;
- Le recueil des données cliniques des patients éligibles au traitement dans le cadre du dispositif post-ATU

b) Extension d'indication

En février 2023, GILEAD a déposé une demande d'inscription au droit commun pour une extension d'indication dans le cadre du traitement au LDGCB et au LHGCB :

- *« le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LHGCB) ayant rechuté dans les 12 mois après la fin de la première ligne de chimio-immunothérapie, ou qui y sont réfractaires »*

Le titulaire a fourni à cette occasion, les données de l'étude ZUMA-7, qui est une étude de phase III multicentrique, randomisée, ouverte et de supériorité, comparée à la chimiothérapie de rattrapage. Le critère de jugement principal est la survie sans évènement.

Lors de cette évaluation, la CT a conclu que le YESCARTA® a démontré sa supériorité par rapport au traitement standard, dans l'indication demandée.

Les conclusions, pour cette extension d'indication ont été les suivantes :

- Comme précédemment, du fait de la gravité de la maladie et du besoin médical partiellement recouvert, la CT a octroyé un SMR important pour cette demande d'extension. Une des limites de ce dossier est l'absence de données permettant de justifier d'une absence de dégradation du parcours de vie ou de soin du patient.
- La CT a octroyé un ASMR III à cette demande d'extension d'indication, étant donné les données d'efficacité par rapport à la stratégie standard.

Similairement à la demande de primo-inscription, des données complémentaires ont été demandées par la CT. Elles concernent également la transmission des données des études cliniques ainsi que la mise en place d'un registre pour tous les patients éligibles à YESCARTA® dans le LDGCB et LHGCB.

3. Conclusion

En 2019, dans un communiqué de presse (54), la HAS a abordé les *CAR-T cells* et énonce les grandes problématiques concernant ces dossiers : l'incertitude concernant l'efficacité de ces produits, le manque de recul et l'absence d'information sur la tolérance à long terme.

Lors de la demande de primo-inscription, nous avons pu voir que le dossier soumis n'avait pas tous les critères demandés par la doctrine de la CT, notamment une comparaison directe. Cela a été reproché par la CT lors de cette première demande. Du fait de la gravité de la pathologie ainsi que du manque de traitement, la CT a tout de même émis un avis favorable pour cette demande avec un SMR important et un ASMR III. Cependant, la CT a souligné l'incertitude sur l'efficacité de ce produit ainsi que le manque de recul. Cet avis a été soumis à des demandes de données en vie réelles ainsi qu'à la soumission de données annuellement.

La demande d'extension a permis de compléter le dossier avec une étude de phase III, comparative, randomisée et ouverte, ce qui répond aux critères émis dans la doctrine de la CT. De plus, le YESCARTA® a pu démontrer sa supériorité, sur la base du critère de jugement principal, par rapport à la thérapie standard. La CT a conclu à un SMR important ainsi qu'à un ASMR III, ce qui démontre la place importante de ce

produit dans la stratégie thérapeutique. Des données supplémentaires ont été également demandées.

Ce dossier démontre des difficultés auxquels la CT peut être confrontée pour des dossiers innovants, avec des technologies de rupture par exemple. Le YESCARTA®, de par son utilisation nécessite un réaménagement du parcours de soin du patient, avec un centre dédié et des professionnels formés à son utilisation.

De plus, les effets à long terme en termes d'efficacité et de tolérance ne sont pas encore tous connus, ce qui explique la position de la HAS et ses demandes de données en vie réelle.

III. HAS : autres mesures mises en place pour faciliter l'accès à l'innovation

Après ce détail des différentes situations auxquelles la CT peut être confrontée (demandes d'accès précoce et demandes d'inscription au droit commun), nous allons voir d'une manière plus globale, les mesures prises par la HAS pour faciliter l'accès à l'innovation aux patients.

Dans la partie A, nous allons détailler les mesures actuellement mises en place par la HAS pour faciliter cet accès. Ensuite, dans une partie B, les changements possibles de l'organisation de la HAS seront détaillés.

A. Mesures actuellement mises en place

Pour décrire les mesures actuellement mises en avant par la HAS, nous aborderons la révision récente de la doctrine d'évaluation des médicaments en droit commun (1), pour ensuite basculer sur le plan d'action mis en place par la HAS sur l'innovation (2).

4. Révision de la doctrine d'évaluation des médicaments en droit commun

En 2023, la HAS a publié une nouvelle version de la doctrine de CT pour l'évaluation de l'accès des médicaments au remboursement (55).

Dans cette nouvelle version de la doctrine, l'étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle et comparative reste la référence. Cependant, la HAS introduit également des situations pour lesquelles des données moins matures peuvent être acceptées.

Par exemple, d'après cette nouvelle version de la doctrine (44) :

- Pour l'obtention du SMR, il est possible de fournir des données de comparaison indirecte, selon une méthodologie stricte. La CT rappelle que la comparaison reste un critère important afin de pouvoir quantifier l'effet de la spécialité ;
- La notion d'ASMR V a également été revue. La notion de médicament dont la valeur ajoutée est incertaine a été ajoutée. En effet, il s'agit par exemple, de cas où les données disponibles ne sont pas assez matures et que le médicament couvre un besoin médical qui ne l'était pas précédemment. Dans ce cas-là, la CT précisera les données complémentaires qui pourraient permettre une revalorisation de la CT.

5. Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants

La HAS est de plus en plus confrontée à des médicaments innovants, comme nous avons pu le montrer précédemment lors de la demande d'inscription au droit commun.

Pour faire face aux difficultés d'évaluation de ces produits (données peu matures, incertitudes sur les données d'efficacité et de tolérance ...), la HAS a mis en place en 2020 un plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants (56). Ce plan peut se diviser en trois grands axes : les avis conditionnels (a), les études observationnelles (b) et les procédures d'évaluations accélérées (c).

a) Avis conditionnels

Dans ce plan d'action, la HAS décrit la nécessité d'être agile, surtout avec l'arrivée de nouveaux médicaments innovants, qui changent le paradigme. Entre autres, certains

traitements revendiquent une guérison des patients, contrairement à ce qui pouvait exister précédemment.

De ce fait, afin de ne pas priver les patients dans des conditions particulièrement graves, où le besoin médical n'est que partiellement recouvert, la CT accorde une prise en charge temporaire. Pour la sécurité des patients, des données annuelles sont demandées et l'industriel devra, grâce à des données, lever l'incertitude sur l'efficacité et la sécurité de son produit.

Dans ce cadre, la CT peut demander une réévaluation plus précoce et également définir les données complémentaires à fournir.

b) Etudes observationnelles

L'arrivée de médicaments innovants disposant d'AMM avec des études pivots de plus en plus précoces (études cliniques de phase II par exemple), a également amené à une réflexion sur la nécessité de données en vie réelle.

Dans le plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants (56), la HAS rappelle l'importance des données des études observationnelles. De plus, lors des évaluations conditionnelles, ces données sont d'autant plus importantes afin de lever l'incertitude.

La HAS a constaté que le recueil de ces données par les industriels est rarement probant, et que celles-ci sont rarement déposées lors des demandes d'inscription au droit commun. Or, nous avons pu détailler dans une partie antérieure, les demandes d'études en vie réelle de la HAS pour le YESCARTA®, que ce soit lors de la demande de primo-inscription ou lors de la demande d'extension.

c) Procédure d'évaluations accélérées

Comme indiqué dans ce plan d'action (56), les procédures accélérées ont été utilisées :

- « *pour les thérapies géniques par cellules CAR-T qui ont été évaluées en moins de 90 jours après leur AMM, phases contradictoires incluses.* » (56)

Elles permettent aux industriels de réaliser les demandes de manière anticipée, afin de pouvoir permettre aux patients un accès plus rapide à ces traitements.

Ces procédures accélérées sont particulièrement importantes dans l'accès des médicaments aux patients, car d'après le LEEM, entre 2018 et 2021 (hors-ATU), le délai d'accès au marché d'un médicament était de 508 jours contre les 180 jours réglementaires (57), mentionnés dans les textes européens (directive européenne n°89/105/CE ou « Directive Transparence » (58)).

B. *Changement possible dans l'organisation de la HAS*

Dans ce plan d'action pour les médicaments innovants, la HAS aborde également la possibilité de modifier le fonctionnement de la CT.

En effet, actuellement, la HAS est la seule organisation d'évaluation de produit de santé à assurer une réévaluation systématique tous les 5 ans, pour l'ensemble de la pharmacopée (56).

La proposition de la HAS est d'arrêter les évaluations systématiques tous les 5 ans pour les médicaments dont le mécanisme d'action est connu afin de pouvoir recentrer son travail sur les dossiers qui concernent de nouveaux médicaments.

Partie 4 : Volet économique des Accès Précoces et Régularisation des prix en droit commun

Nous verrons, dans un premier temps, l'aspect économique des accès précoces (I), pour ensuite développer les mécanismes de fixation et de régularisation du prix des médicaments en France (II). Nous détaillerons l'impact économique des médicaments innovants (III). Nous concluons enfin cette partie (IV).

I. Volet économique des Accès Précoces

Le passage entre les ATU et les AP a également entraîné des changements de la prise en charge financière des spécialités en accès dérogatoire, ce qui sera explicité dans cette partie. Dans un premier temps, nous allons décrire le financement de l'AP (A) durant sa période réglementaire. Puis, nous verrons, les modalités de prise en charge à la fin de l'AP, dans une partie B.

G. Pendant l'AP

Pendant l'AP, la spécialité est prise en charge totalement par l'AM. La spécialité est fournie à l'établissement de santé selon deux modalités :

- Soit à titre gracieux ;
- Soit moyennant une indemnité libre fixée par le laboratoire. Cela est possible sauf dans le cas des AP2, où le médicament a déjà obtenu une première AMM. Le prix de la spécialité aura déjà donc pu être fixé par le CEPS.

Pendant l'AP, selon l'article L163-16-5-1-1 du Code de la Sécurité Sociale (CSS) :

- « Pour chaque indication d'une spécialité faisant l'objet d'une prise en charge au titre de l'article L. 162-16-5-1, l'entreprise exploitant la spécialité reverse chaque année aux organismes mentionnés à l'article L. 213-1 désignés par le directeur de l'Agence centrale des organismes de sécurité sociale des remises calculées sur la base du chiffre d'affaires hors taxes facturé aux établissements de santé, au titre de l'indication et de la période considérées » (59).

Selon cet article du CSS, le laboratoire doit reverser, tous les ans, des sommes obligatoires calculés en fonction du chiffre d'affaires hors taxes à l'AM.

De plus, selon ce même article, lorsque la spécialité est inscrite au droit commun (59) :

- « *Lorsqu'une spécialité pharmaceutique ayant fait l'objet d'une prise en charge pour une indication donnée au titre de l'article L. 162-16-5-1 est inscrite au remboursement au titre d'une autorisation de mise sur le marché incluant, en tout ou partie, cette indication, la convention ou la décision qui fixe le prix net de référence en application du IV de l'article L. 162-18 détermine également le montant de la restitution ou de la remise supplémentaire définies selon les modalités suivantes.* »

Cela signifie donc, que suite à l'inscription de la spécialité au droit commun, il peut y avoir une restitution ou une remise nécessaire supplémentaires à l'AM. Il s'agit de la remise de débouclage.

De ce fait, avec les dispositions décrites ci-dessus, l'AM se voit reverser régulièrement une partie de la prise en charge qu'elle assure, et non plus seulement in fine, ce qui était le cas avec le système précédant des ATU. Auparavant,

H. Post-AP

Lors de la négociation de la PLFSS 2024, il a été prévu d'introduire une compensation financière exceptionnelle et temporaire pour certains médicaments en fin d'accès précoce, dans le but de garantir l'accès des patients à ces traitements innovants.

Ce système de soutien est provisoire, il n'est accessible que pendant une période limitée et sous réserve du respect de certaines conditions établies par le nouvel article L.162-16-5-1-2 du CSS.

L'article 162-16-5-1-2 du CSS précise les conditions suivantes pour cette prise en charge dérogatoire (60) :

⁵⁹ Article L162-16-5-1-1 du Code de la Sécurité Sociale sur les reversements obligatoires lors des AP

⁶⁰ Article L162-16-5-1-2 du Code de la Sécurité Sociale sur la prise en charge post-AP par l'AM

- « 1° *Etre classées dans une catégorie, définie par voie réglementaire, de médicaments réservés à un usage hospitalier ;*
- 2° *Ne pas être prises en charge au titre de la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 dans les indications considérées ;*
- 3° *Avoir fait l'objet d'un avis de la commission mentionnée à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique qui :*
 - *a) Reconnaît à la spécialité, dans les indications considérées, un niveau de service médical rendu et une amélioration du service médical rendu au moins égaux à un niveau fixé par décret ;*
 - *b) Estime que le plan de développement de la spécialité proposé par l'entreprise exploitante est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation, atteste l'existence de ce plan de développement et fixe le délai dans lequel les données doivent être fournies par l'entreprise exploitante. »*

Ainsi, cette prise en charge est réservée aux médicaments réservés à l'usage hospitalier, comme définit ci-dessus. Cette prise en charge prendra fin :

- lors de l'inscription de la spécialité en sus, qui est un système dérogatoire de prise en charge de certaines spécialités hospitalières ;
- par arrêté des ministres ;
- au-delà d'une durée maximum de 3 ans.

Ces mesures permettent donc de ne pas arrêter subitement des traitements considérés comme innovants et pouvant avoir un impact sur la prise en charge des patients au niveau hospitalier.

I. Impact sur l'accès des médicaments aux patients

Les deux mécanismes présentés ci-dessus donnent une vision générale de la prise en charge financière des AP, que ce soit pendant leur période réglementaire ou de manière transitoire, avant l'étape de demande de prix/remboursement au CEPS.

Malgré cette disposition transitoire de mise à disposition des médicaments en AP, il reste important à rappeler qu'il y a de réelles difficultés d'accès à l'innovation en France. En effet, environ 30 % des médicaments ayant bénéficié d'une AMM européenne entre 2018 et 2021 ne sont toujours pas disponibles en France, alors qu'ils le sont dans d'autres pays d'Europe d'après un rapport du LEEM (61).

Dans ce même rapport, il est également précisé que les accès dérogatoires sont concernés par 17% des spécialités (61). Malgré cela, les AP accélèrent de manière indéniable la mise à disposition de certains innovants. Le délai d'accès en France, pour les primo-inscriptions passe de 508 jours à 213 jours (62). Il faut nuancer ce propos en rappelant, que l'AP reste restreint à un certain nombre de patients.

C'est pour cela qu'après l'évaluation de la HAS en droit commun d'une spécialité, les négociations de prix avec le CEPS est une étape primordiale. Ces négociations peuvent être allongées en cas de désaccord, ce qui retarde la mise à disposition de médicaments aux patients.

Nous allons étudier par la suite, les mécanismes de régularisation de prix du CEPS et les nombreux aspects à considérer lors de la régulation du prix des médicaments en France.

VII. Régularisation des prix en droit commun

Dans cette partie, nous allons nous pencher plus en détail sur deux notions qui sont été mentionnées dans ce travail, la PLFSS et l'ONDAM (A). Puis, le rôle du CEPS sera détaillé (B).

A. PLFSS et ONDAM

L'impact de la PLFSS et de la fixation tous les ans de l'ONDAM sera abordé (1), ensuite, les différents mécanismes de régularisation introduits durant par la PLFSS seront décrits (2).

1. Impact

Nous avons pu aborder très rapidement lors de ce travail l'ONDAM ou l'objectif national des dépenses d'assurance maladie. Cet objectif est défini tous les ans lors des négociations pour la PLFSS et il fixe les dépenses à ne pas dépasser en matière de soins de ville ou au niveau hospitalier (63).

Les négociations en matière de prix d'une spécialité sont déterminées en fonction de cet ONDAM, pour les médicaments pris en charge par la collectivité.

2. Leviers de régularisation

D'après un rapport du LEEM (63), les médicaments sont l'un des principal contributeur aux économies de la PLFSS. Quatre leviers de régularisation de la dépense des médicaments peuvent être décrits : la baisse de prix (a), les remises (b), la maîtrise médicalisée (c) et la clause de sauvegarde (d).

a) **La baisse de prix**

L'un des principes de la régularisation du prix des médicaments en France est la baisse du prix. En effet, après sa primo-inscription, une spécialité peut voir son prix diminuer tous les ans, et cet effet est encore plus accentué avec l'arrivée des premiers génériques sur le marché.

En effet, à l'arrivée d'un générique sur le marché va entraîner une baisse du prix, de 20 % à 40 % (63). De nouvelles décotes peuvent également être appliquées par la suite, car il existe des mesures mises en place afin de faciliter la pénétration des génériques. En effet, les médicaments génériques, qui ont le même effet que le médicament de référence, sont moins chers.

b) **Les remises**

Il existe des accords entre les industriels et le CEPS, afin de faire bénéficier à l'AM des prix inférieurs (63). Cela est le cas notamment dans le cadre des médicaments en AP, comme présenté précédemment dans ce travail.

Ces remises sont versées annuellement et participent à la régularisation de l'ONDAM.

c) La maîtrise médicalisée

Il s'agit d'un outil de régularisation de l'ONDAM, qui permet de lutter contre certaines pratiques de prescriptions qui paraissent peu justifiées ou inciter les professionnels à prescrire plus de médicaments génériques. Un exemple de maîtrise médicalisée est la campagne du début des années 2000, sur la prescription des antibiotiques, avec le slogan « *Les antibiotiques, ce n'est pas automatique* » (64).

d) La clause de sauvegarde

La clause de sauvegarde est un levier de régularisation des dépenses complexes, il s'agit d'un mécanisme complexe qui s'active dans le cas d'un montant supérieur à un montant M, voté lors de la PLFSS (63).

Pour simplifier, le montant M est un seuil fixé chaque année par la PLFSS, qui prend en compte le montant voté l'année précédente multiplié par un taux de croissance autorisé (calculé en fonction du chiffre d'affaires de l'année précédente), comme cela est illustré par la figure 21 :

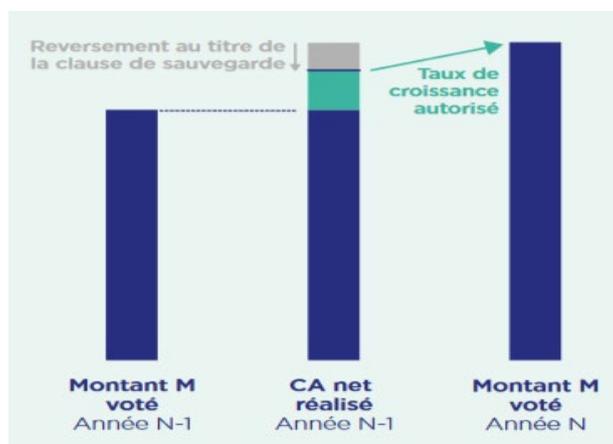


Figure 20 : Détermination de la clause de sauvegarde (63)

En cas de dépassement du chiffre d'affaires hors-taxes en France, pour certaines spécialités, les entreprises doivent reverser une contribution à l'AM, en accord avec la législation.

B. Le CEPS

Le rôle du CEPS lors de la fixation du prix d'une spécialité sera décrit (a), ainsi que les négociations entre le CEPS et les industriels concernant les remises conventionnelles (b).

1. Fixation du prix d'une spécialité

Comme décrit précédemment dans ce travail, la fixation du prix d'une spécialité prise en charge par l'AM est une étape primordiale. Après la fixation du prix, un arrêté ministériel, qui inclut la spécialité sur les listes de remboursement est nécessaire à l'accès de la spécialité aux patients. En effet, l'arrêté ministériel doit paraître au journal officiel, afin de permettre aux industriels de lancer la commercialisation du produit.

Certains aspects de ces négociations sont fixés par un cadre réglementaire, notamment (8) :

- L'accord cadre, entre le CEPS et le LEEM qui fixe des dispositions sur la négociation du prix, la négociation des remises, et d'autres stipulations, en accord avec les entreprises du médicament ;
- Les orientations ministérielles, qui donnent des lignes à suivre afin d'assurer le respect de l'ONDAM ;
- Le Code de la sécurité sociale, qui fixe des critères légaux lors de la négociation du prix, dont le fait, que par exemple l'ASMR rentre en compte dans la détermination du prix de la spécialité, comme cela a été décrit précédemment.

Lors des négociations, le prix de la spécialité est fixé selon un comparateur déterminé par le CEPS. Il peut s'agir du comparateur cliniquement pertinent déterminé par la HAS. La situation se complique dans le cas où il existe plusieurs comparateurs, le prix sera déterminé en fonction de l'ASMR obtenu (8). Par exemple, en cas d'ASMR IV, le comparateur le moins cher sera considéré comme étant la référence, mais le CEPS peut également choisir une autre référence.

2. Remises conventionnelles

A cette situation complexe, il faut également mentionner le fait que de nombreuses remises sont négociées, en même temps que le prix facial, entre le CEPS et l'industriel.

Ces remises sont nombreuses et peuvent concerner (65):

- Des clauses de prix/volume : qui se basent sur une diminution du prix au fil de l'augmentation du volume de vente d'une spécialité ;
- Des clauses de bon usage : qui visent à contrôler l'impact économique du produit dans ses indications autorisées. Un plafond annuel de dépense peut être fixé et l'industriel devra rembourser les unités supplémentaires vendues ;
- Des clauses de performance ou de résultat : ou aussi nommé contrat de performance. Ces contrats prévoient, pour des médicaments innovants, une évolution du prix en fonction des données des études cliniques. Donc, si les études ne permettent pas de démontrer l'efficacité du produit en vie réelle, le prix de la spécialité baissera (8). Ces contrats ne se sont pas révélés concluants, et sont peu utilisés.

VIII. Impact économique des médicaments innovants : médicaments anti-cancéreux

Dans cette partie, nous développeront l'impact économique des médicaments innovants, avec l'exemple des anti-cancéreux (A). Face à l'augmentation croissante des dépenses liées à ces médicaments, la Cour des Comptes a proposé des mécanismes de régulation, qui sont développés dans la partie B.

A. Contexte

D'après un rapport de la Cour des Comptes de 2024, « *le cancer est la pathologie la plus onéreuse pour l'assurance maladie : son coût s'élevait à 22,5 Md€ en 2021, soit 12,1 % des dépenses d'assurance maladie* » (66).

Nous avons décrit rapidement précédemment la liste en sus. Il s'agit d'une prise en charge dérogatoire pour les médicaments innovants. Elle est pour les médicaments

hospitaliers, qui ont réussi à démontrer leur caractère innovant et qui sont onéreux. L'AM prend en charge leur financement intégral.

De nombreux médicaments anti-cancéreux sont inclus dans celle-ci, et restent inscrits durablement sur cette liste en sus, ce qui augmente chaque année son coût. En effet, ces traitements représentent 37 % de cette liste mais comptent pour 70 % des dépenses en 2022 (66). D'après ce rapport de la Cour des Comptes, « *leur coût a doublé entre 2018 et 2022, ce qui s'explique pour moitié par l'augmentation du nombre de bénéficiaires (effet-volume) et pour l'autre par la hausse du coût de la prise en charge (effet-prix)* » (66).

L'augmentation, d'une part du nombre de patients traités par anti-cancéreux et, d'autre part l'augmentation du prix de ces traitements, menace l'équilibre des finances publiques. En effet, il s'agit d'une aire thérapeutique avec une croissance rapide, d'où le questionnement de la Cour des Comptes sur la soutenabilité de la prise en charge actuelle.

B. Propositions de mécanisme de régulation

En lien avec cette progression rapide du coût des médicaments anti-cancéreux innovants, la Cour des Comptes a noté différents mécanismes de régulation, dont nous allons voir le détail par la suite : les avis médico-économiques (1) et l'utilisation d'un indicateur d'efficience (2).

1. Avis médico-économiques

Les avis médico-économiques sont sollicités pour les spécialités avec une ASMR I à III dont l'impact sur le système de soin et les dépenses de l'AM a été estimé comme important. Par exemple, les médicaments à base de CAR-T cells ont reçu ces avis.

Il s'agit d'une commission de la HAS, la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP). Le CEESP réalise une évaluation médico-économique de la spécialité, dans l'indication revendiquée pour l'inscription aux listes de

remboursements. Cet avis se base sur une méthodologie présentée par le demandeur afin de calculer le prix de la spécialité et l'impact sur le système de français (66).

Ces avis sont encore insuffisants pour permettre au CEPS de les prendre en compte dans les négociations du prix. En effet, « *entre 2017 et 2022, 38 % des dossiers de médicaments anti-cancéreux évalués ont été invalidés pour cause de réserves majeures portant sur la méthode employée et donc sur la confiance dans les résultats présentés.* » (66)

2. Utilisation d'un indicateur d'efficience

Dans d'autres pays, notamment l'Angleterre, un indicateur est utilisé dans les négociations du prix d'une spécialité. Il s'agit du ratio différentiel coût-résultat, nommé QALY (*quality adjusted life years*) en Angleterre. Ce QALY pose un intervalle financier, dans lequel les autorités acceptent de prendre en charge le remboursement de la spécialité, en fonction de l'efficacité ou du nombre d'années de vie gagnées avec ce traitement (66).

La Cour des Comptes souhaiterait qu'un indicateur d'efficience soit donné lors des négociations de prix avec le CEPS, pour que des fourchettes des prix acceptables en fonction de l'intérêt médico-économique soient prises en comptes (66).

IX. Conclusion

Tout au long de cette partie, nous avons pu voir la complexité du système de prise en charge par l'AM. Le financement de l'AM, pour le budget des médicaments, se base principalement sur une baisse continue du prix des anciennes spécialités (et de leurs génériques) afin de financer les nouvelles innovations, comme les médicaments anti-cancéreux. Nous avons pu voir précédemment les difficultés sur la soutenabilité de ce financement, avec le rythme important de ces nouvelles innovations.

De plus, le système de l'ONDAM est complexe et sujet à évolution. En effet, le budget alloué aux dépenses liées aux médicaments, que ce soit en ville ou à l'hôpital, dépend

de mécanismes complexes et qui sont susceptibles d'évoluer tous les ans. Par exemple, la clause de sauvegarde ou clause M est susceptible d'être modifiée tous les ans, ce qui entraîne une imprévisibilité pour les entreprises (63).

Au-delà des difficultés lors de la demande d'inscription sur les listes remboursables et l'évaluation en droit commun par la HAS, l'étape de négociation du prix avec le CEPS peut également se révéler périlleuse. Comme nous l'avons vu, les négociations peuvent être longues (< 100 jours) (62), ce qui retarde l'arrivée de médicaments innovants aux patients.

L'AP permet de gommer en partie ces délais importants, en permettant à un nombre restreint de patients d'avoir accès à des médicaments innovants. Son importance est indéniable dans l'accès des patients à ces médicaments, dans des délais courts, afin de ne pas entraîner de perte de chance.

D'autres mesures ont également été mises en place par l'Etat afin de faciliter l'accès des Français à certains médicaments.

Partie 5 : difficultés des médicaments innovants et autres mesures incitatives prises de la part de l'Etat Français

Nous aborderons, en partie I, les difficultés pour l'accès des patients aux médicaments innovants. Par la suite, nous détaillerons les mesures incitatives, autres que celles développées dans ce travail, prises par l'Etat Français (II).

I. Difficultés des médicaments innovants

Nous avons déjà évoqué précédemment, les difficultés auxquelles les industriels font face lors du développement d'un nouveau médicament, d'autant plus pour une nouvelle technologie ou innovation de rupture.

Puis, après l'obtention de l'AMM, les industriels font également face aux discussions avec la HAS (CT), lors de la demande de première inscription au droit commun. Les échanges peuvent être longs et comme nous l'avons présenté dans d'autres parties, la CT, en fonction de la maturité des données des études cliniques et de sa

méthodologie. Nous avons vu les difficultés pour les entreprises afin de pouvoir démontrer un SMR important ainsi qu'un ASMR I à III. Or, pour les entreprises, cette étape est cruciale pour les négociations avec le CEPS sur le prix ainsi que le volume de vente prévu pour la spécialité.

Par la suite, les négociations avec le CEPS peuvent s'avérer longues, contrairement à d'autres pays européens, comme l'Allemagne qui laisse l'industriel fixer le prix librement pendant une courte durée (1). C'est dans ce contexte complexe, financièrement et réglementairement, que les industriels se désengagent du marché français, qui est pourtant l'un des plus importants en Europe (63).

II. Autres mesures incitatives

Après avoir exposé ci-dessus la complexité de l'accès au marché français pour les médicaments innovants, nous allons voir les autres mesures incitatives proposées par l'Etat Français afin d'améliorer l'accès à ces traitements aux français.

De ce fait, nous allons dans un premier temps décrire l'élargissement de la liste en sus (A) pour ensuite aborder le système des médicaments en accès direct (B). Enfin, nous concluons sur la politique Innovation Santé 2030 (C), présentée par l'Etat Français.

A. Elargissement de la Liste en sus

Nous avons déjà pu aborder la liste en sus dans ce travail. Il s'agit d'un mécanisme de prise en charge dérogatoire des médicaments innovants hospitaliers.

Elle était réservée, jusqu'en 2021, aux médicaments ayant démontré une innovation majeure (I), importante (II), modérée (III) et à ceux ayant démontré une innovation mineure (IV) si l'indication en question présentait un intérêt de santé publique et en l'absence de comparateur pertinent.

Ces dispositions ont été abolies par le décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021. Avec ce décret (36), la liste en sus a été élargie pour inclure les médicaments ayant démontré un ASMR IV sans autre critère d'éligibilité.

³⁶ Décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 modifiant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale

B. Médicaments en accès direct

Il s'agit d'une expérimentation mise en place avec la PLFSS de 2022, afin de permettre, selon certaines conditions, l'accès à des médicaments dès leur évaluation en droit commun par la HAS (67).

Cette expérimentation a commencé en 2023 et sera mise en place pendant 2 ans. Le prix de la spécialité est fixé librement par l'industriel pendant 1 an, selon un barème d'indemnité maximales (67).

Les conditions d'éligibilité sont les suivantes, d'après l'article 32 de la PLFSS 2022 (68) :

- *« La demande de prise en charge au titre de l'accès direct est déposée par l'exploitant auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale dans le mois suivant la publication de l'avis de la CT (sur la demande d'inscription sur l'une des listes « ville », « rétrocession », « collectivités ») et au plus tard le 17 juillet 2025 ;*
- *Dans le cas où la spécialité relève de la réserve hospitalière, celle-ci remplit les critères d'éligibilité à l'inscription sur la liste en sus [...] ;*
- *Le niveau de Service Médical Rendu (SMR) de la spécialité dans la ou les indications considérées, apprécié par la CT est au moins majeur ou important ;*
- *Le niveau d'Amélioration de ce Service Médical Rendu (ASMR) de la spécialité dans la ou les indications considérées, apprécié par la CT est au moins mineure (de niveau I à IV) ;*
- *L'exploitant s'engage à assurer les continuités de traitement des patients initiés pendant le dispositif d'accès direct ainsi que pendant une durée minimale d'un an à compter de l'arrêt de la prise en charge au titre de ce dispositif [...]. Si l'entreprise n'assure pas la continuité de traitement, elle peut subir une pénalité. »*

⁶⁸Article 32 de la LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022

De ce fait, cette expérimentation ne peut pas inclure des médicaments sous d'autres régimes dérogatoires, comme les accès précoces. Actuellement, 3 spécialités sont inscrites sur cette liste d'accès direct.

L'impact de cette expérimentation est encore inconnu, mais elle souligne la préoccupation des autorités à favoriser l'accès des médicaments aux français.

C. Innovation Santé 2030

De manière plus globale, l'accès des patients aux médicaments, qu'il soit innovant ou mature est un véritable enjeu de société. En effet, outre les délais importants d'accès aux français à certaines spécialités, le problème des ruptures est également récurrent.

Une nouvelle politique de santé, avec un plan d'investissement nommée « Innovation Santé 2030 » est en cours d'élaboration et a pour objectif de faire de la France la première industrie de santé en Europe (69). L'une des mesures décrites dans ce plan, la création d'une Agence de l'innovation est déjà mise en œuvre.

Sous le gouvernement d'Elizabeth Borne, une mission ministérielle a également été déployée afin de contribuer à cette politique et de donner des axes d'améliorations pour l'accès des technologies de santé aux patients français (61).

Dans ce rapport, nommé « *Pour un new deal garantissant un accès égal et durable des patients à tous les produits de sante* » (61), des experts se sont réunis afin de proposer des solutions pour permettre un accès plus rapide et équitable aux technologies de santé et plus particulièrement, aux médicaments innovants.

Plusieurs axes de réflexions sont proposés dans ce document, entre autres (61) :

- Promouvoir de manière plus active la substitution par des médicaments génériques et/ou biosimilaire. Par exemple, en 2024, un répertoire pour la substitution de médicament hybrides a été mis en place et de nouvelles spécialités pourraient être ajoutées ;
- Un apport plus important de cliniciens sur les produits les plus innovants lors de l'inscription en droit commun, y compris des cliniciens ayant des liens d'intérêts

afin de permettre à la HAS de fournir des évaluations de haute qualité scientifique et qui prennent en comptes les dernières innovations

- Une refonte du système de la liste en sus est envisagée. En effet, cette mission gouvernementale envisage de revoir les conditions d'entrées et de radiation des médicaments inscrits sur la liste en sus, dans ce contexte d'innovations rapides.

Les propositions exposées par ce groupe de travail sont nombreuses et touchent tous les aspects du système de santé.

Ce rapport a été finalisé avant la PLFSS 2024, mais après publication de celle-ci, il ne semble pas y avoir eu une prise en compte de celui-ci dans les négociations entre le gouvernement et les industriels du domaine de la santé.

Avec les changements politiques récents, l'avenir semble incertain et les prochaines annonces pour la PLFSS 2025 donneront un éclairage sur la stratégie et les enjeux en matière de médicament et d'innovation du prochain gouvernement.

Conclusion

L'accès des patients français aux dernières innovations à toute son importance, dans un monde en constante évolution technologique. La médecine personnalisée prend une place de plus en plus importante dans les prises en charges remboursées par la solidarité nationale. Cependant, ces médicaments ont des prix de plus en plus importants, qui menacent la pérennité de l'AM. Un exemple de cela est l'impact de plus en plus important de la liste en sus sur les dépenses de l'AM.

La problématique de ce travail était : « *L'accès des patients à des médicaments innovants : rôles de la HAS et mesures incitatives prises par la France* ». Nous nous sommes attachés à démontrer que, malgré un environnement complexe, que ce soit réglementairement ou économiquement, des mesures sont prises afin de continuer à améliorer l'accès des patients à des médicaments innovants. Nous pouvons citer la nouvelle expérimentation de l'accès direct, qui donne un accès inédit (avant même la négociation du prix avec le CEPS) aux patients.

Les autorités sont conscientes des difficultés à suivre et à pouvoir évaluer ces nouvelles technologies, d'où les changements que nous avons pu décrire au sein de la HAS et la prise en compte des données de plus en plus précoces des études cliniques. D'autres acteurs pour soutenir l'innovation ont également été créés, comme l'Agence de l'innovation.

Les accès précoces sont également une des mesures phare du gouvernement afin de promouvoir un accès anticipé à des patients en impasse thérapeutique et dans des situations graves. Son impact est non-négligeable et la place de la HAS en tant qu'acteur de l'innovation n'en est qu'encore plus grandit.

Toutefois, malgré des rapports ministériels et une prise de conscience ancienne du problème de la soutenabilité de notre solidarité nationale, nous pouvons déplorer qu'une refonte du système de l'AM ne soit pas encore envisagée. La prochaine PLFSS 2025 nous donnera une vision de la politique de santé qui sera menée par le prochain gouvernement.

Bibliographie

1. Institut Montaigne. Médicaments innovants : prévenir pour mieux guérir [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/ressources/pdfs/publications/medicaments-innovants-prevenir-pour-mieux-guerir-rapport.pdf>
2. Start-Up - MA. Différence entre invention et innovation [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.start-up.ma/difference-entre-invention-et-innovation/>
3. Journal officiel des Communautés européennes. DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain [Internet]. 2001. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083>
4. Journal officiel des Communautés européennes. RÈGLEMENT (CE) No 1394/2007 DU PARLEMENT EUROPEEN ET DU CONSEIL du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004 [Internet]. 2007. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007R1394&from=EN>
5. LEEM. SANTE 2030 : Une analyse prospective de l'innovation en santé [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2019-12/LEEM_Plateforme_Sante2030_FR_EXE_Nov2019.pdf
6. LEEM. La thérapie génique [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-therapie-genique>
7. Cour des Comptes. L'AVENIR DE L'ASSURANCE MALADIE : Assurer l'efficacité des dépenses, responsabiliser les acteurs [Internet]. 2017 nov p. 287. Disponible sur: https://medias.vie-publique.fr/data_storage_s3/rapport/pdf/174000818.pdf
8. Cour des Comptes. La fixation du prix des médicaments : des résultats significatifs, des enjeux toujours majeurs d'efficacité et de soutenabilité, un cadre d'action à fortement rééquilibrer [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2017-09/20170920-rapport-securite-sociale-2017-fixation-prix-medicaments.pdf>
9. DREES. Les dépenses de santé en 2020 [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-09/Vue%20d%27ensemble.pdf>
10. Journal officiel. LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 [Internet]. déc 24, 2021. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044553428>
11. LEEM. Recherche et Développement [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
12. INSERM. Développement du médicament - De l'éprouvette à la pharmacie [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/medicament-developpement/>
13. Mutualité Française. Médicaments innovants : les douze propositions de l'Institut Montaigne [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.innovation-mutuelle.fr/actualite/medicaments-innovants-les-douze-propositions-de-linstitut-montaigne/>
14. Les Echos. Victime de son succès, le modèle « blockbuster » atteint ses limites.... [Internet]. 2003. Disponible sur: https://m.lesechos.fr/redirect_article.php?id=00194-067-ENJ#

15. IRDES. Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ? [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes84.pdf>
16. Evaluate Pharma. World Preview 2019, Outlook to 2024 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma_World_Preview_2019.pdf
17. Journal officiel des Communautés européennes. RÈGLEMENT (CE) No 141/2000 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins [Internet]. 2000. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32000R0141>
18. Litrowski C. Les enjeux liés à l'accès au marché des médicaments orphelins en France, aux États-Unis et au Japon [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01319224/document>
19. Lecompte H. Médecine personnalisée: Pourquoi, pour qui, comment? [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://halshs.archives-ouvertes.fr/halshs-01713970/document>
20. Evaluate. Evaluate report signals orphan drug market is niche no more [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.evaluate.com/about/press-releases/evaluate-report-signals-orphan-drug-market-niche-no-more>
21. L'OFFICE PARLEMENTAIRE D'ÉVALUATION DES CHOIX SCIENTIFIQUES ET TECHNOLOGIQUES. LES PROGRÈS DE LA GÉNÉTIQUE : VERS UNE MÉDECINE DE PRÉCISION ? LES ENJEUX SCIENTIFIQUES, TECHNOLOGIQUES, SOCIAUX ET ÉTHIQUES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE [Internet]. 2014 janv. Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r13-306/r13-3061.pdf>
22. ICH. CTD triangle [Internet]. Disponible sur: https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD_triangle.pdf
23. Journal officiel des Communautés européennes. RÈGLEMENT (CE) No 726/2004 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicament [Internet]. 2004. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02004R0726-20130605&from=IT>
24. EMA. Innovative Medicines [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/innovative-medicine>
25. EUPATI. Comités de l'EMA : Comité des médicaments de thérapie innovante (CAT) [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/comites-de-lema-comite-des-medicaments-de-therapie-innovante-cat/?lang=fr>
26. EMA. Procedural advice on the provision of scientific recommendation on classification of advanced therapy medicinal products in accordance with article 17 of regulation (EC) no 1394/2007 [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/procedural-advice-provision-scientific-recommendation-classification-advanced-therapy-medicinal/2007_en.pdf
27. EUPATI. Exclusivité Commerciale [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/exclusivite-commerciale/?lang=fr>
28. SEDLEX. Procédure AMM et CCP [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.sedlex.fr/brevets-en-france/la-procedure-amm-et-les-ccp/#protection_des_donnees_de_lamm

29. Biotech.info. Innate Pharma reçoit le statut "PRIME" de l'Agence Européenne du Médicament pour Lacutamab dans le syndrome de Sézary [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://biotechinfo.fr/article/innate-pharma-recoit-le-statut-prime-de-lagence-europeenne-du-medicament-pour-lacutamab-dans-le-syndrome-de-sezary/>
30. EMA. PRIME: priority medicines [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/prime-priority-medicines>
31. Journal officiel de l'Union Européenne. RÈGLEMENT (CE) No 507/2006 DE LA COMMISSION du 29 mars 2006 relatif à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments à usage humain relevant du règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil [Internet]. 2006. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R0507>
32. EMA. Annual Report 2021 [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/annual-report/2021-annual-report-european-medicines-agency_en.pdf
33. Ministère du Travail, des Solidarités et de la Santé. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>
34. Observatoire du Médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique. Accès précoce / Accès compassionnel [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/acces-precoce-acces-compassionnel>
35. Forest. L'accès au marché des médicaments en France au travers des contrats de paiement à la performance: solution crédible et extrapolable? [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02470370/document>
36. Journal officiel. Décret n° 2021-1614 du 9 décembre 2021 modifiant les critères d'inscription des spécialités pharmaceutiques sur la liste mentionnée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale [Internet]. Code de la Sécurité Sociale déc 11, 2021. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044469706>
37. ANSM. Guichet Innovation et Orientation (GIO). 2024. Guichet Innovation et Orientation (GIO). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/guichet-innovation-et-orientation-gio>
38. EMA. Supporting innovation. 2024. Supporting innovation. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/supporting-innovation>
39. Haute Autorité de Santé. Médicament en accès précoce : ce qu'il faut savoir [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3274374/fr/medicament-en-acces-precoce-ce-qu-il-faut-savoir
40. Haute Autorité de Santé. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/acces_precoces_-_doctrine.pdf
41. Yves DAUDIGNY , Mmes Catherine DEROCHE et Véronique GUILLOTIN. Médicaments innovants : consolider le modèle français d'accès précoce [Internet]. Sénat; 2018 juin. Report No.: 569 (2017-2018). Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r17-569/r17-569.html>

42. Anais Amar. L'accès aux médicaments innovants en France : focus sur la réforme de l'accès précoce, et son impact direct sur les établissements de santé et la prise en charge du patient. 2023.
43. HAS. Accès précoce des médicaments : un bilan positif après deux ans de mise en place du dispositif [Internet]. 2023 oct p. 18. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-10/synthese_aap_2ans.pdf
44. Doctrine de la commission de la transparence (CT) - Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/doctrine_ct.pdf
45. Legifrance. Article R. 163-3 du Code de la sécurité sociale [Internet]. Code de la Sécurité Sociale août 7, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043912140
46. Polton. Rapport sur la réforme des modalités d'évaluation des médicaments. 2015 nov.
47. EMA. Informations Produit - Kaftrio [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_fr.pdf
48. Orphanet. Mucoviscidose [Internet]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/586>
49. HAS. Avis de la Commission de Transparence du 18 Novembre 2020 - KAFTRIO/KALYDECO [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18812_KAFTRIO_KALYDECO_PIC_INS_EI_AvisDef_CT18812&18878.pdf
50. HAS. Le rôle de la HAS dans l'accès au remboursement des médicaments [Internet]. 2019 mars 28. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2913651
51. EMA. Informations Produits - Yescarta [Internet]. 2024. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/yescarta-epar-product-information_fr.pdf
52. Roussy R. Gustave Roussy - CANCER CAMPUS GRAND PARIS. Les cellules CAR-T. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
53. Commission de Transparence. Avis de la Commission de Transparence du 5 décembre 2018 - Yescarta [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf
54. HAS. CAR-T cells : des médicaments prometteurs, que la HAS réévaluera pour en confirmer le potentiel [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2970845/fr/car-t-cells-des-medicaments-prometteurs-que-la-has-reevaluera-pour-en-confirmer-le-potentiel
55. HAS. Permettre un accès sécurisé et accéléré aux innovations médicamenteuses : la HAS reste mobilisée pour les patients [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3415391/en/permets-un-acces-securise-et-accelere-aux-innovations-medicamenteuses-la-has-reste-mobilisee-pour-les-patients
56. Commission de Transparence. Plan d'action pour l'évaluation des médicaments innovants [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/plan_daction_pour_les_medicaments_innovants_27.01.2020.pdf
57. LEEM. Accès au Marché [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.leem.org/acces-au-marche>

58. Commission Européenne. DIRECTIVE 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 [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:31989L0105>
59. Légifrance. Article L162-16-5-1-1 du Code de la Sécurité Sociale [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048703283
60. Légifrance. Article L162-16-5-1-2 du Code de la Sécurité Sociale [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000048681448
61. Mission Régulation des Produits de Santé. POUR UN « NEW DEAL » GARANTISSANT UN ACCES EGAL ET DURABLE DES PATIENTS A TOUS LES PRODUITS DE SANTE [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/cge/mission_regulation_des_produits_de_sante.pdf
62. LEEM. Observatoire de l'accès aux médicaments et l'attractivité [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2023-06/Observatoire%20de%20l%E2%80%99acc%C3%A8s%20aux%20m%C3%A9dicaments%20et%20de%20l%E2%80%99attractivit%C3%A9_Pr%C3%A9sentation%20compl%C3%A8te%20%28avec%20commentaires%29.pdf
63. LEEM. PLFSS et Médicament - Décryptage [Internet]. 2023. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2023-09/Kit-PLFSS_092023.pdf
64. Cour des Comptes. La maîtrise médicalisée des dépenses de santé : une régulation inaboutie [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2023-10/20230524-Ralfss-2023-8-maitrise-medicalisee-depenses-sante.pdf>
65. CEPS. Rapport d'activité CEPS - 2022 [Internet]. 2024. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ra_ceps_2022.pdf
66. Cour des Comptes. Les médicaments anti-cancéreux : mieux réguler en préservant un accès rapide aux traitements innovants [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/2024-05/20240529-Ralfss-2024-Medicaments-anti-cancereux.pdf>
67. OMEDIT Ile de France. Dispositif d'accès direct des médicaments : lancement de l'expérimentation [Internet]. 2024. Disponible sur: <https://www.omedit-idf.fr/dispositif-daccés-direct-des-medicaments-lancement-de-l experimentation/#1702475092345-b73b79f8-825a>
68. Legifrance. Article 32 de la LOI n° 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022 [Internet]. Code de la Sécurité Sociale déc 24, 2021. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044553520
69. Ministère de l'Economie. Innovation santé 2030, un plan ambitieux pour les industries de santé [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/actualites/innovation-sante-2030-plan-ambitieux-pour-industries-de-sante>

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : AURAN
Prénom : Paola

Titre de la thèse : L'accès des patients à des médicaments innovants : rôle de la HAS et mesures incitatives prises par la France.

Mots-clés : Accès au marché, médicaments innovants, HAS, accès précoce, prix et remboursement.

Résumé : L'accès aux médicaments innovants en France est un processus complexe qui implique de nombreuses étapes. Après leur développement, ces médicaments doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). Une fois l'AMM obtenue, ils sont évalués par la Haute Autorité de santé (HAS), qui évalue l'intérêt d'une prise en charge par l'Assurance Maladie (remboursement).

L'évaluation prend en compte le service médical rendu (SMR) et le progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants (ASMR). A la suite de cela, il peut être remboursé, permettant ainsi un accès plus large aux patients. Cependant, des défis subsistent, notamment des délais d'accès, des critères d'évaluation parfois stricts. De plus, par la suite, les conditions de négociations du prix du médicament peuvent également être longues et aboutir à un abandon de l'industriel.

Pour améliorer l'accès des Français aux médicaments innovants, la HAS est également l'autorité décisionnaire des demandes d'accès précoces, qui ont permis un accès anticipé à 120 000 patients qui étaient en impasse thérapeutique

La France, grâce à ce dispositif d'accès précoce et à différentes mesures incitatives, cherche à améliorer l'accès à ces médicaments innovants tout en s'assurant de la pérennité de notre système de santé.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric SERGHERAERT, Professeur des Universités, Législation et Déontologie pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur : Madame le Professeur Anne-Catherine PERROY, Professeur des Universités, Législation et Déontologie pharmaceutique. Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Monsieur Samy Tebani, Pharmacien Responsable Affaires Réglementaires Assurance Qualité. SOMNIPLANET.