



HAL
open science

L' accès au marché des médicaments innovants : état des lieux actuel et initiatives pour favoriser leur mise à disposition de façon plus précoce en France

Camille Rossi

► To cite this version:

Camille Rossi. L' accès au marché des médicaments innovants : état des lieux actuel et initiatives pour favoriser leur mise à disposition de façon plus précoce en France. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01926543

HAL Id: dumas-01926543

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01926543>

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} Juin 2018

par

Camille ROSSI

Né(e) le 28 septembre 1991 à Caen (14)

***L'accès au marché des médicaments innovants : état
des lieux actuel et initiatives pour favoriser leur mise à
disposition de façon plus précoce en France***

Président du jury : Monsieur Philippe VERITE, Directeur de la filière
Industrie de la Faculté de Pharmacie de Rouen

Membres du jury : Madame Valérie BARAT-LEONHARDT, Directrice
Affaires Réglementaires, GSK France

Madame Charlotte VAURY, Chargée de gamme
Affaires Réglementaires, GSK France

Madame Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB,
Maître de conférences, Université de Rouen

REMERCIEMENTS

Je tiens en premier lieu à adresser mes remerciements à l'ensemble des membres de ce jury :

Tout d'abord, je remercie chaleureusement Madame Valérie Barat-Léonhardt, Directrice Affaires Réglementaires au sein du laboratoire GlaxoSmithKline, ma directrice de thèse. Merci Valérie de m'avoir accompagnée tout au long de mon année d'apprentissage d'abord, puis lors de la rédaction de ma thèse. Merci pour tes précieux conseils et pour ta confiance.

Je remercie également Monsieur Philippe Vérité, Directeur de la filière Industrie de la Faculté de Pharmacie de Rouen. Je vous remercie de m'avoir soutenue pendant mes études de pharmacie et d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, moment important pour moi et qui marque la fin de mon cursus au sein de cette Faculté.

Je remercie évidemment Charlotte Vaury, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et pour ton enthousiasme. Je te suis également reconnaissante pour tous tes conseils pendant mon année d'apprentissage et pour les échanges que nous continuons à avoir encore maintenant.

Enfin, je tiens à remercier Madame Marie-Catherine Conce-Chemtob pour l'intérêt porté à mon sujet et sa présence dans mon jury de thèse.

A titre plus personnel, je remercie l'ensemble des personnes qui m'ont accompagnée tout au long de mon cursus, collègues et amis ainsi que l'ensemble de ma famille et plus particulièrement mes parents pour leur soutien indéfectible durant mes années d'études et jusqu'à aujourd'hui.

MISE EN GARDE

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE L'UFR DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie – Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie

Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS- DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie

Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**

Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Anne-Sophie **CHAMPY**

Pharmacognosie

M. Jonathan **HEDOUIN**

Chimie Organique

Mme Barbara **LAMY-PELLETER**

Pharmacie Galénique

Liste des responsables des disciplines pharmaceutiques

Mme Cécile **BARBOT**

Chimie Générale et minérale

Mr Thierry **BESSON**

Chimie thérapeutique

Mr Roland **CAPRON**

Biophysique

Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**

Législation et économie de la santé

Mme Elisabeth **CHOSSON**

Botanique

Mme Isabelle **DUBUS**

Biochimie

Mr Abdelhakim **ELOMRI**

Pharmacognosie

Mr Loïc **FAVENNEC**

Parasitologie

Mr Michel **GUERBET**

Toxicologie

Mr François **ESTOUR**

Chimie organique

Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**

Physiologie

Mme Martine **PESTEL-CARON**

Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PH-PH) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-PH) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei **FETISSOV** (med) Physiologie (ADEN)

Mr Paul **MULDER** (phar) Sciences du Médicament

Mme Su **RUAN** (med) Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	2
MISE EN GARDE	3
LISTE ACTUALISEE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE L'UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN	4
TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES.....	14
ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	17
Partie 1 : Accès au marché des médicaments : du développement à la mise sur le marché	18
1. Les essais cliniques.....	18
1.1. Essais de phase I.....	19
1.2. Effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	19
1.3. Essais de phase II.....	20
1.4. Essais de phase III	20
1.5. Essais de phase IV	20
1.6. Etudes non interventionnelles	21
2. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché	24
2.1. L'AMM en procédure centralisée	25
3. L'accès au marché : prix et remboursement	28
3.1. Service médical rendu (SMR).....	29
3.2. Amélioration du service médical rendu (ASMR).....	30
3.3. Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP).....	30
3.4. La prise en charge des médicaments à l'hôpital	31
3.4.1. La tarification à l'activité (T2A).....	32
3.4.2. Le paiement au séjour : mécanisme des GHM/GHS	32
3.4.3. Médicaments inscrits sur la liste en sus, hors GHS.....	33
3.5. Inscription sur la liste des médicaments rétrocédables	34
Partie 2 : Initiatives permettant une mise à disposition plus précoce des médicaments	36
1. L'accès précoce avant l'AMM	36
1.1. En France : dispositif des autorisations temporaires d'utilisation	36
1.1.1. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc).....	37
1.1.2. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn)	37
1.2. L'accès précoce au niveau européen : le « compassionate use ».....	38
2. Initiatives permettant d'accélérer les délais d'obtention d'AMM.....	39
2.1. Au niveau de l'EMA, le programme PRIME : Priority Medicines.....	39
2.1.1. Contexte et éligibilité au programme	39

2.1.2.	Données requises.....	42
2.1.2.1.	Preuve de concept (développement clinique).....	43
2.1.2.2.	Preuve de principe (développement précoce).....	43
2.1.3.	Outils d'accès précoce	44
2.1.3.1.	Dialogue précoce et avis scientifiques	46
2.1.3.2.	L'AMM conditionnelle.....	48
2.1.3.2.1.	Evaluation du rapport bénéfice-risque du produit dans le cadre d'une AMM conditionnelle.....	50
2.1.3.2.2.	Suivi du rapport bénéfice-risque après l'AMM.....	51
2.1.4.	Le programme PRIME : bilan à un an	55
2.2.	Le programme « Adaptive pathways ».....	57
2.2.1.	Objectifs du projet.....	57
2.2.2.	Bilan du projet.....	60
2.2.3.	Comparaison des programmes PRIME et Adaptive pathways	62
2.3.	L'AMM sous circonstances exceptionnelles	65
2.3.1.	Obligations du demandeur.....	66
2.3.2.	Evaluation du dossier	66
3.	Accès au marché une fois l'AMM obtenue	69
3.1.	Environnement actuel.....	70
3.1.1.	Délais d'accès au marché après l'AMM.....	70
3.1.2.	Dispositif post-ATU : continuité d'accès après obtention de l'AMM.....	70
3.1.2.1.	Financement des médicaments sous ATU.....	71
3.1.2.2.	Financement entre la date d'entrée en vigueur de l'AMM et la date de remboursement (inscription sur la liste sécurité sociale ou agrément aux collectivités)	71
3.1.2.3.	Bénéfices de l'ATU lors de l'évaluation du médicament par la HAS	72
3.1.3.	Initiatives destinées à accélérer le remboursement des traitements innovants.....	74
3.1.3.1.	Caractère présumé innovant d'un médicament.....	74
3.1.3.2.	Rencontres précoces avec la HAS	76
3.1.4.	Initiatives destinées à lever les freins liés au coût de l'innovation	77
3.1.4.1.	Comité de prospective des innovations médicamenteuses (CPIM).....	78
3.1.4.2.	Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique.....	78
3.2.	Perspectives européennes : exemple du réseau EUNETHTA	79
	CONCLUSION	83
	Annexe 1 : Processus du remboursement d'un médicament en ville	84
	Annexe 2 : Schéma illustrant la proposition de la Commission Européenne pour un renforcement de la coopération entre les HTA	85
	BIBLIOGRAPHIE	86
	SERMENT DE GALIEN	92

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux du document :

Tableau 1 : Comparaison des programmes PRIME et Adaptive Pathways

Liste des figures du document :

- Figure 1 : Les différentes phases des essais cliniques
- Figure 2 : Place des études en vie réelle dans la vie du médicament
- Figure 3 : Données issues des études en vie réelle
- Figure 4 : Calendrier de la procédure centralisée
- Figure 5 : Schéma illustrant la fixation du prix et du remboursement des médicaments
- Figure 6 : Illustration de la prise en charge des médicaments à l'hôpital
- Figure 7 : Etapes du programme PRIME
- Figure 8 : Nombre d'obligations spécifiques imposées pour les AMM conditionnelles octroyées entre 2006 et 2016
- Figure 9 : Nombre de demandes d'AMM conditionnelles par an depuis 2006 (année d'adoption du règlement européen sur les AMM conditionnelles)
- Figure 10 : Bilan du programme PRIME à 1 an en chiffres
- Figure 11 : Nombre de médicaments éligibles au programme PRIME par aire thérapeutique
- Figure 12 : Justifications des demandes rejetées
- Figure 13 : Éligibilité d'un produit au programme Adaptive Pathways
- Figure 14 : Nombre d'AMM sous circonstances exceptionnelles octroyées par année
- Figure 15 : AMM conditionnelle : taux de conversion vers une AMM pleine et entière entre 2006 et 2016
- Figure 16 : Délais médians d'accès au marché (prix et remboursement) en nombre de jours
- Figure 17 : Schéma illustrant le financement des ATU et du dispositif post-ATU
- Figure 18 : Comparaison entre ASMR demandées et ASMR obtenues
- Figure 19 : Justification de la Commission de la Transparence concernant les écarts d'ASMR demandées et obtenues par les laboratoires
- Figure 20 : Délais moyens entre octroi de l'ATU et publication du prix au JO

ABREVIATIONS

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AP :	Adaptive Pathways
AS :	Avis Scientifiques
ASMR :	Amélioration du Service Médical Rendu
ATMP :	Advanced Therapy Medicinal Product (médicament de thérapie innovante – MTI)
ATU :	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CAT :	Committee for Advanced Therapies (Comité des Thérapies Avancées)
CE :	Commission Européenne
CEESP :	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS :	Comité Economique des Produits de Santé
CHMP :	Committee for Human Medicinal Products (Comité pour les médicaments à usage humain)
CMS :	Concerned Member States (Etats Membres Concernés)
CPIM :	Comité de Prospective des Innovations Médicamenteuses
COMT :	Committee for Orphan Medicinal Products (Comité des Médicaments Orphelins)
CSP :	Code de la Santé Publique
CT :	Commission de la Transparence
EMA :	European Medicine Agency (Agence Européenne du Médicament)
EPAR :	European Public Assessment Report (Rapport public d'évaluation européen)
EUNetHTA :	European Network for Health Technology Assessment
FDA :	Food and Drug Administration (Autorité de Santé américaine)
FFIP :	Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique
HAS :	Haute Autorité de Santé
HTA :	Health Technology Assessment bodies (évaluation des technologies de la santé, organismes impliqués dans la fixation du prix ainsi que du remboursement des produits de santé)
JO :	Journal Officiel
LEEM :	Les Entreprises du Médicament
ONDAM :	Objectif National de Dépenses d'Assurance Maladie

PDCO :	Pediatric Committee (Comité pédiatrique)
PME :	Petite et Moyenne Entreprise (SME : Small and medium enterprise)
PRAC :	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance)
PRIME :	Priority Medicines
PUI :	Pharmacie à Usage Intérieur
PUT :	Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS :	Reference Member State (Etat membre de référence)
SAWP :	Scientific Advice Working Party (Groupe de travail sur les avis scientifiques)
SMR :	Service Médical Rendu
T2A :	Tarifcation à l'Activité
UE :	Union Européenne
UNCAM :	Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'accès au marché des médicaments, et notamment les médicaments innovants, représente un enjeu important pour la santé publique et les patients.

Cependant, selon les parties prenantes, la définition de l'innovation peut être très différente. En effet, l'innovation n'est pas perçue de la même façon que l'on se place du point de vue des patients, des médecins, des industriels de la santé ou des régulateurs, ce qui représente un premier obstacle à leur accès. Pour les patients, il s'agit avant tout d'élargir les perspectives en termes d'efficacité et de sécurité lorsque, pour les professionnels de santé, la nature du médicament et son mécanisme d'action sont plus importants si l'on parle d'innovation. Du côté des autorités de santé, le curseur se place plutôt au niveau des thérapies et technologies émergentes pour lesquelles il n'y a pas encore d'expérience scientifique, juridique ou réglementaire, à savoir par exemple : les produits de thérapie génique, thérapie cellulaire et tissus artificiels, les nouvelles stratégies de développement (comme l'utilisation de substituts génomiques ou protéomiques), ou encore les combinaisons de produits pharmaceutiques avec des dispositifs médicaux. Enfin, les entités responsables de la fixation du prix de ces médicaments vont conduire une évaluation de l'innovation et de son bénéfice associé, au regard des médicaments déjà sur le marché.

L'objectif de ce travail est de présenter le déroulement actuel de l'accès au marché d'un médicament mais également les initiatives et projets mis en place afin d'impliquer les différents acteurs de façon plus précoce pour permettre un accès aux traitements plus rapides pour les patients.

PARTIE 1 : ACCES AU MARCHÉ DES MÉDICAMENTS : DU DÉVELOPPEMENT À LA MISE SUR LE MARCHÉ

1. Les essais cliniques

Selon le premier alinéa de l'article R. 1121-1 du Code de la Santé Publique ⁽¹⁾, une recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme « *tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité* ». Ces études sont précédées par la recherche préclinique, évaluant le potentiel intérêt d'une molécule in vitro, chez l'animal ou sur des modèles cellulaires.

Les essais cliniques ont pour principal objectif d'évaluer chez l'homme l'efficacité et la tolérance des nouveaux traitements. Néanmoins, la participation à une étude clinique permet également au patient d'accéder à une innovation thérapeutique de façon plus précoce, à condition qu'il puisse être inclus dans un tel essai. En effet, les participants à un essai clinique sont sélectionnés selon des critères positifs (critères d'inclusion, dont la présence est indispensable) et des critères négatifs (ou critères d'exclusion).

La recherche clinique est divisée en plusieurs phases selon l'objectif de l'essai ainsi que le nombre de participants enrôlés.

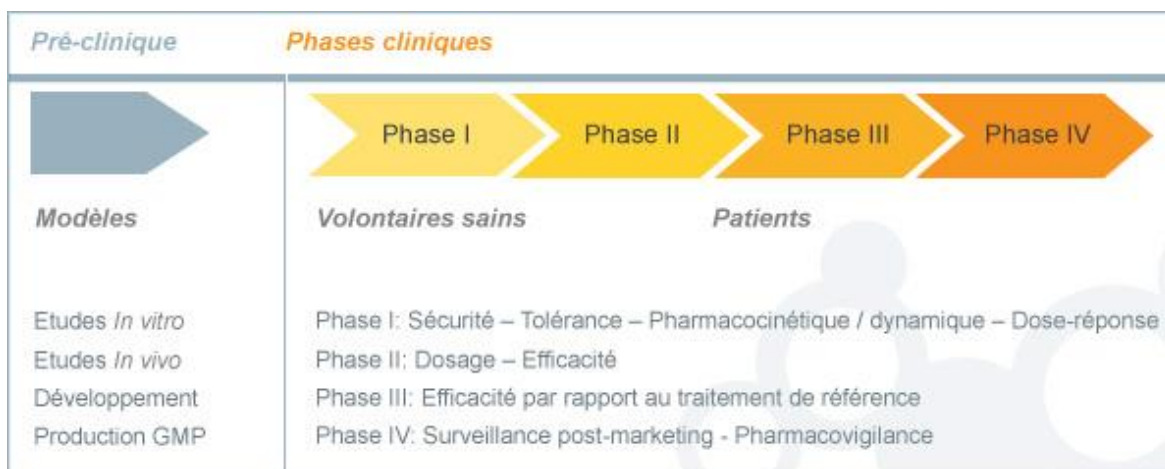


Figure 1 : Les différentes phases des essais cliniques

Source : GeNeuro ⁽²⁾

1.1. Essais de phase I

Ils correspondent aux premiers essais du médicament chez l'homme. Ces études incluent généralement un petit nombre de sujets sains, ou de patients pour certaines pathologies (par exemple en oncologie). La molécule est testée sur une courte période et l'objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, sa tolérance en fonction de la dose administrée, les effets indésirables ainsi que de réaliser les premières études de pharmacocinétique.

1.2. Effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les essais cliniques permettent de déterminer le profil de pharmacocinétique et pharmacodynamie du médicament considéré.

La pharmacocinétique est l'évolution des concentrations de médicament dans les liquides biologiques au cours du temps.

Ces études permettent de mettre en évidence un profil dit « ADME », c'est à dire un profil d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination :

- absorption : passage du médicament dans la circulation sanguine depuis son lieu d'administration
- distribution : diffusion du médicament dans les tissus
- métabolisme : dénaturation du principe actif par réaction chimique

- élimination : élimination du principe actif (sortie de l'organisme)

Le profil ADME est important à caractériser car il permet de connaître le devenir du médicament dans l'organisme ainsi que la durée nécessaire pour l'éliminer.

La pharmacodynamie permet de mettre en évidence l'effet pharmacologique du médicament (son mode d'action).

1.3. Essais de phase II

Ils sont réalisés sur un nombre toujours limité de patients. Ces essais permettent de tester l'efficacité du produit et de déterminer la posologie optimale du médicament en termes d'efficacité et de tolérance.

Il s'agit souvent d'études comparatives, c'est à dire que l'un des 2 groupes de patients reçoit la molécule tandis que l'autre reçoit un placebo.

1.4. Essais de phase III

Ils visent à étudier et démontrer l'efficacité du médicament dans un échantillon de patients représentatif de la population finale (à laquelle le traitement est destiné). Le médicament est comparé à un ou plusieurs traitements de référence déjà commercialisés, ou à un placebo.

Ces essais de phase III, ou études pivots, permettent la génération de données qui seront utilisées pour supporter le dossier d'autorisation de mise sur le marché.

Ces études permettent également de favoriser la mise au point de nouvelles formes galéniques ou d'extensions d'indications thérapeutiques.

1.5. Essais de phase IV

Ces essais correspondent à des études post-commercialisation, qui permettent de recueillir des données supplémentaires sur l'utilisation du médicament en vie réelle, et notamment des effets indésirables non détectés pendant les phases précédentes (pharmacovigilance).

Les essais de phase IV sont réalisés selon les termes de l'autorisation de mise sur le marché (en termes de posologie, d'indication ou encore de voie d'administration). Cette phase

peut également permettre d'analyser les interactions médicamenteuses.

1.6. Etudes non interventionnelles

Les études non interventionnelles (études dites « en vie réelle ») sont, à la différence des études cliniques, uniquement destinées à observer les pratiques des médecins, pharmaciens et patients et sont généralement effectuées une fois que le produit est arrivé sur le marché, afin d'obtenir des informations concernant :

- Les effets au long terme, sur un plus grand nombre de patients (et notamment chez des patients qui ont éventuellement d'autres pathologies, d'autres traitements médicamenteux, à la différence des patients inclus dans les essais cliniques) : par exemple :
 - la tolérance
 - l'efficacité en vie réelle
 - l'impact sur la qualité de vie
 - l'observance
- Les pratiques réelles des médecins et des pharmaciens :
 - les modalités de prescription
 - les modalités de délivrance
 - l'impact médico-économique
 - les caractéristiques des patients

Les études en vie réelle peuvent être réalisées à l'initiative :

- des laboratoires, de leur propre initiative ou bien à la demande des autorités (EMA, HAS)
- des professionnels de santé ou des unités de recherche
- des autorités

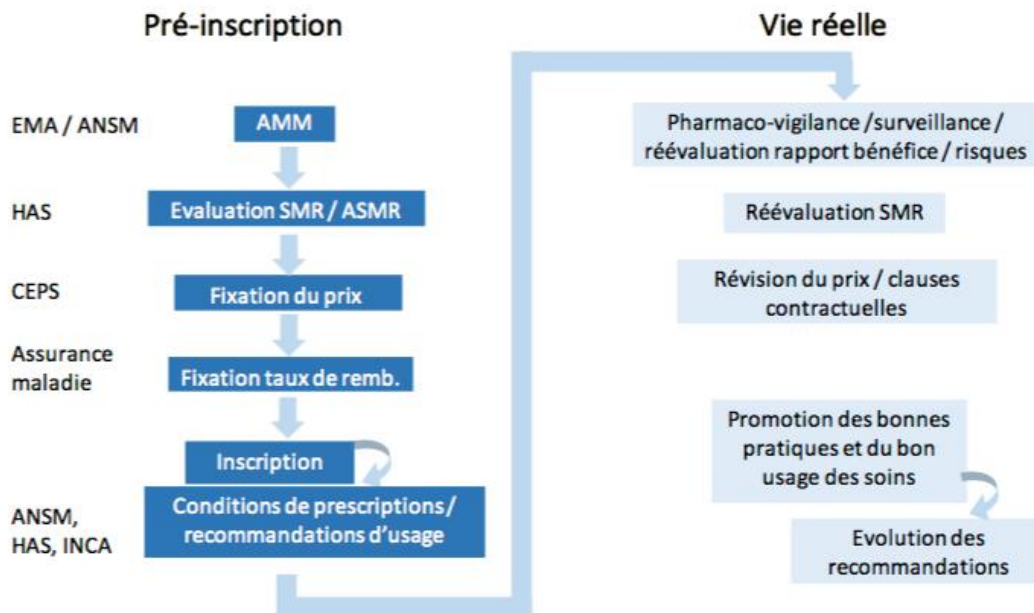


Figure 2 : Place des études en vie réelle dans la vie du médicament

Source : Les données de vie réelle : un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé ; l'exemple du médicament (B. Bégaud, D. Polton, F. von Lennep, Mai 2017) ⁽³⁾

Les études non interventionnelles se basent soit sur l'utilisation de données déjà existantes (par exemple : base de données de l'Assurance Maladie), ou bien une étude est mise en place (rédaction d'un protocole, inclusion de patients) mais uniquement en vue de récolter des données de façon observationnelle.

Le diagramme suivant résume les différentes données pouvant être exploitées dans le cadre d'études en vie réelle :

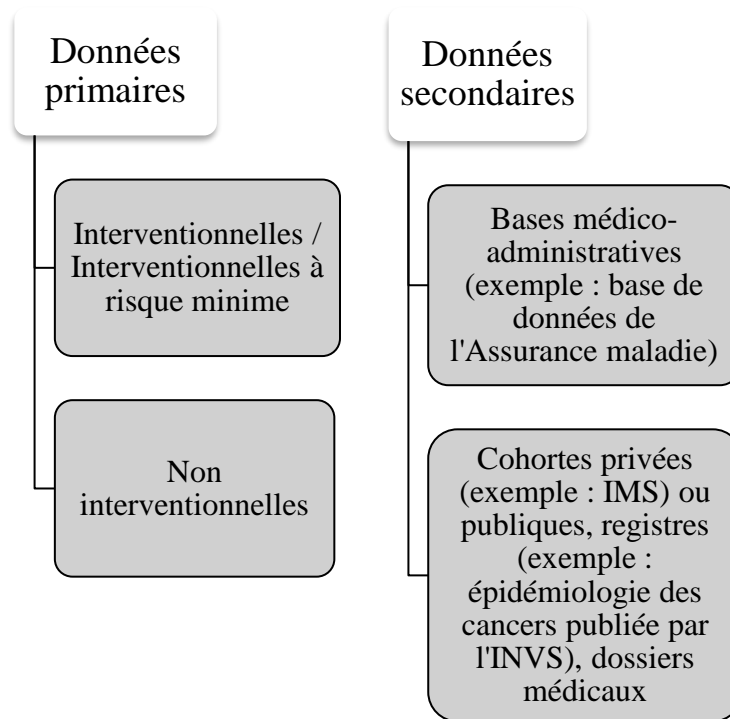


Figure 3 : Données issues des études en vie réelle

Les données primaires sont obtenues en allant chercher l'information, par exemple en créant un questionnaire afin de répondre à la question de recherche. Les médecins vont répondre au questionnaire dans le cadre du suivi normal de leurs patients. Ces études peuvent être :

- interventionnelles / interventionnelles à risque minime : par exemple, il peut être demandé au patient de faire une prise de sang, afin de fournir des données complémentaires pour l'exploitation des résultats
- non interventionnelles : observation uniquement (soit de façon « transversale » : pas de suivi des patients, il s'agit d'une photo à l'instant T ; soit de façon « prospective » : suivi et collecte de données sur une période définie)

Les données secondaires sont obtenues uniquement par l'exploitation de bases de données existantes.

Les études en vie réelle sont complémentaires des études cliniques puisqu'elles permettent d'avoir une vision dans les conditions réelles d'utilisation. De plus, elles ont un rôle de plus en plus important car elles permettent de conforter ou réévaluer la place d'un médicament dans la stratégie thérapeutique ainsi que de surveiller son bon usage.

2. Les procédures d'autorisation de mise sur le marché

Il existe plusieurs types de procédures qui permettent l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Parmi elles, la procédure nationale permet l'accès à une autorisation de mise sur le marché valable uniquement dans le pays dans lequel l'AMM a été accordée. Leur commercialisation est alors limitée au territoire national.

En France, l'autorité de santé compétente est l'ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. La demande d'AMM est déposée auprès de cette agence et est évaluée sur les plans de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité. Les différentes commissions rendent un avis et la décision finale du directeur général de l'Agence est rendue à la suite d'une Commission d'autorisation de mise sur le marché.

Il existe également des procédures européennes, telles que les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisée, qui permettent au demandeur d'accéder au marché dans plusieurs Etats membres de l'Union Européenne, pour les médicaments n'entrant pas dans le scope de la procédure centralisée (*voir ci-après*).

Ces deux procédures ont un mode de fonctionnement similaire, avec d'abord une phase nationale, puis une phase européenne de reconnaissance de cette autorisation par les états membres. Le demandeur doit identifier quel sera l'état membre de référence (*RMS*) ainsi que les états membres impliqués dans la procédure (*CMS*). Un dossier identique doit être déposé dans l'état membre de référence et dans les états membres concernés.

La différence entre la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée réside dans le fait que dans la procédure de reconnaissance mutuelle le médicament possède déjà une AMM dans le pays qui sera RMS alors qu'en procédure décentralisée le médicament ne possède pas d'AMM dans aucun des pays.

Le demandeur demande au RMS de préparer un projet de rapport d'évaluation du médicament, un projet de résumé des caractéristiques du produit ainsi qu'un projet

d'étiquetage et de notice. Ces projets sont ensuite transmis aux états membres concernés pour approbation.

L'AMM octroyée est identique dans tous les états impliqués dans cette procédure.

Néanmoins, les médicaments considérés comme innovants entrent le plus souvent dans le scope de la procédure centralisée, comme décrit ci-dessous.

2.1. L'AMM en procédure centralisée

L'enregistrement d'un médicament en procédure centralisée permet d'obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché européenne, valable dans tous les pays de l'Union Européenne, avec un accès direct à l'ensemble du marché communautaire.

Cette procédure permet de déposer une seule demande auprès de l'Agence Européenne du Médicament, entraînant une évaluation scientifique pour tous les pays. Si cette évaluation se solde par un avis positif, une AMM unique est délivrée par la Commission Européenne, permettant l'accès au marché européen sous un seul et même nom commercial et avec une information unique (notice, étiquetage et résumé des caractéristiques du produit).

L'accès au marché pour certains produits passe obligatoirement par la procédure centralisée, c'est le cas pour :

- **les médicaments issus de procédés biotechnologiques (par exemple : technologie de l'ADN recombinant)**
- **les médicaments contenant une nouvelle substance active dans certaines indications thérapeutiques (cancer, diabète, VIH, maladies neuro-dégénératives, maladies auto-immunes, maladies virales)**
- **les médicaments orphelins (développés pour le traitement de maladies dites « orphelines », c'est-à-dire des maladies rares)**
- **les médicaments de thérapie innovante : médicaments de thérapie génique, thérapie cellulaire ou issus de l'ingénierie tissulaire**

L'Agence Européenne du Médicament (*EMA*), actuellement située à Londres, est responsable de l'évaluation scientifique des dossiers de demande d'AMM en Europe via la procédure centralisée.

Les demandes d'AMM pour les médicaments à usage humain sont évaluées par certains des comités de l'EMA, le Comité d'Evaluation des Médicaments à Usage Humain (CHMP) et le Comité de Pharmacovigilance (PRAC) et la décision finale est rendue par la Commission Européenne (Bruxelles), selon les propositions du CHMP qui peut rendre un avis favorable ou non.

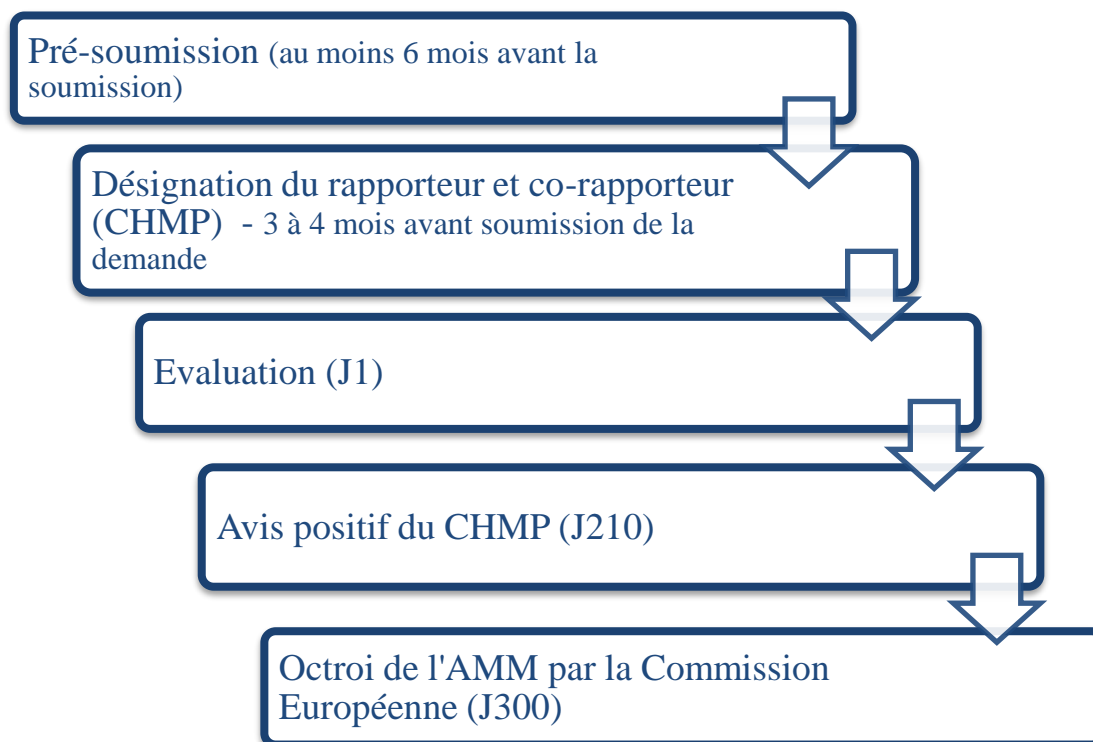


Figure 4 : Calendrier de la procédure centralisée

Le rôle du rapporteur est d'effectuer l'évaluation scientifique et de préparer le rapport d'évaluation pour le CHMP. Si un co-rapporteur est désigné, il prépare également un rapport d'évaluation indépendant, ou bien émet une critique sur le rapport du rapporteur, au choix du CHMP.

Le rapporteur (examineur) et le co-rapporteur (si nécessaire) sont sélectionnés parmi les états membres. La sélection du rapporteur est basée sur des critères définis, afin d'assurer une opinion scientifique objective et permettre un bon usage de l'expertise disponible au sein de l'EMA. Le rapporteur est l'une des autorités compétentes de l'UE (par exemple si la France est rapporteur, c'est l'ANSM).

Le rapporteur/co-rapporteur conduit l'évaluation scientifique. La revue complète du dossier est effectuée selon un calendrier en 210 jours (sans compter les éventuels arrêts du calendrier en cas de période de réponses à questions, si le demandeur doit fournir des

réponses à des questions additionnelles du CHMP).

En cas de demande d'informations additionnelles :

Dès que le CHMP dispose du rapport d'évaluation préliminaire du rapporteur et co-rapporteur, il prépare une liste de questions qui subsistent à l'attention du demandeur. Ces questions sont envoyées au demandeur, ainsi que les recommandations du CHMP et les discussions scientifiques. Il y a alors un premier arrêt de calendrier à J120, voire un second à J180 en fonction des questions soulevées par les évaluateurs.

Le CHMP peut émettre l'une des deux recommandations suivantes :

- 1. Le médicament pourrait être approuvé à la fin de la procédure d'évaluation du dossier, à condition que des réponses satisfaisantes soient apportées aux questions et que les indications, les éléments du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et les autres conditions pour la commercialisation soient revues telles que décrit dans la liste de questions.*
- 2. Le médicament ne peut pas être approuvé à cause des « objections majeures ». Le demandeur a 3 mois à partir du moment où il reçoit la liste de questions pour répondre au CHMP. Le demandeur a le droit de demander un délai supplémentaire de 3 mois, si nécessaire.*

Au plus tard à J210, le CHMP adopte son opinion finale après les dernières recommandations du rapporteur/co-rapporteur. L'opinion du CHMP doit faire suite à un consensus, quand c'est possible. Si un consensus n'est pas possible, l'opinion de la majorité est retenue (au moins la moitié des membres + un).

Opinion favorable : le demandeur peut préparer la mise sur le marché du médicament.

Opinion défavorable : le demandeur est informé que le dossier ne satisfait pas les critères permettant de délivrer une AMM.

L'EMA publie le rapport d'évaluation après octroi de l'AMM. Ce document est disponible à partir de la date de la décision de la Commission Européenne d'octroyer l'autorisation de mise sur le marché.

Le demandeur a la possibilité de demander la confidentialité de certaines parties, en le justifiant.

Dans certains cas, le médicament pour lequel la demande d'AMM est envisagée est considéré comme étant d'un intérêt de santé publique majeur ; dans ce cas, le demandeur a la possibilité de demander une évaluation accélérée (« accelerated assessment ») ⁽⁴⁾ du dossier. Si elle est acceptée, la procédure habituelle de 210 jours est raccourcie à 150 jours.

En règle générale, **une AMM centralisée est délivrée pour une durée de 5 ans, puis renouvelée sans limitation de durée** ; sauf en cas de nécessité de réévaluer le rapport bénéfice/risque au cours d'un renouvellement supplémentaire (réévaluation des effets thérapeutiques au regard des risques).

Dans le cas d'une AMM conditionnelle ou d'une AMM sous circonstances exceptionnelles, la réévaluation est faite tous les ans.

3. L'accès au marché : prix et remboursement

Une fois que le médicament considéré a obtenu son autorisation de mise sur le marché, l'entreprise pourrait le commercialiser en fixant librement son prix.

Néanmoins, pour que le médicament soit remboursable par la Sécurité Sociale, le demandeur doit déposer un dossier auprès de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS).

La CT transmet son avis au Comité économique des produits de santé (CEPS) et à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM). Le CEPS fixe le prix du médicament alors que l'UNCAM décide du taux de remboursement qui sera accordé.

La décision de l'inscription au remboursement relève de la compétence du ministre de la Santé, pour ensuite permettre la publication au Journal Officiel (JO).

La CT évalue le dossier déposé par l'entreprise pharmaceutique et se prononce sur les deux critères suivants :

- Service médical rendu
- Amélioration du service médical rendu

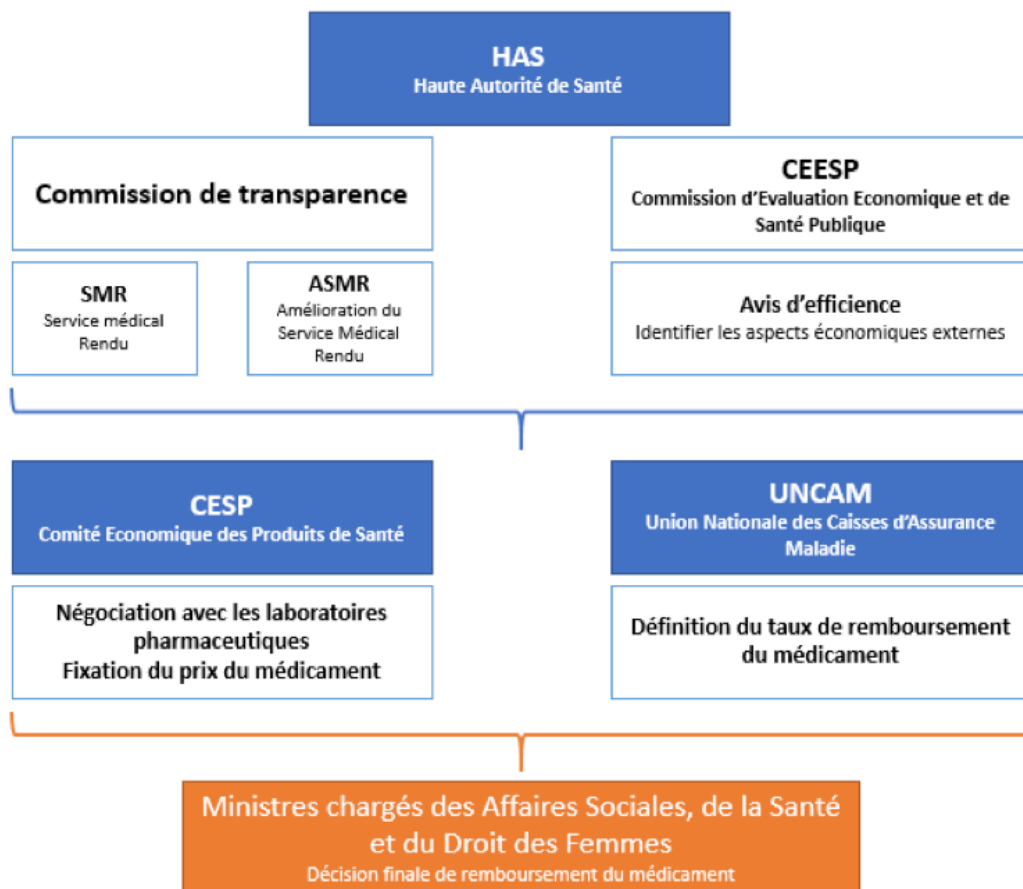


Figure 5 : Schéma illustrant la fixation du prix et du remboursement des médicaments

Source : MTI-review ⁽⁵⁾

3.1. Service médical rendu (SMR)

Le SMR répond à la question de savoir si le médicament a suffisamment d'intérêt pour être pris en charge par la solidarité nationale.

Il est défini en considérant la gravité de la maladie, l'efficacité du produit, les effets secondaires qu'il entraîne, sa place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ainsi que son intérêt en termes de santé publique.

Il existe plusieurs taux de remboursement selon le SMR :

65% : médicaments dont le SMR est considéré comme majeur ou important

30% : médicaments dont le SMR est considéré comme modéré

15% : médicaments dont le SMR est considéré comme faible.

Les médicaments dont le SMR est considéré comme insuffisant ne donne pas lieu à un remboursement.

Les affections dites longue durée (ALD), c'est-à-dire des affections entraînant un

traitement prolongé et coûteux, sont répertoriées sur une liste ⁽⁶⁾ de 30 ALD (ex : diabète, maladie d'Alzheimer). Dans ce cas, les médicaments destinés à traiter ces maladies sont pris en charge à 100%.

3.2. Amélioration du service médical rendu (ASMR)

La fixation de l'ASMR se fait selon le progrès apporté par le médicament en question par rapport au(x) traitement(s) ou prise en charge déjà disponible(s) sur le marché. Ce critère sert à fixer le prix, et correspond à la valeur ajoutée du produit par rapport aux traitements existants, notamment en termes de tolérance et d'efficacité.

Il existe 5 niveaux d'ASMR : progrès thérapeutique majeur (ASMR I), important (ASMR II), modéré (ASMR III), faible (ASMR IV) ou insuffisant (ASMR V).

Le prix final du médicament est fixé après négociation entre le CEPS et le laboratoire exploitant en tenant compte de l'ASMR qui sert de base pour les négociations. Le prix dépend également des tarifs des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de ventes prévus et des prix pratiqués à l'étranger. Il est fixé pour 5 ans.

Le taux de remboursement est fixé par l'UNCAM sur la base du SMR et de la gravité de l'affection concernée.

Le médicament sera remboursé uniquement s'il a été prescrit par un professionnel de santé autorisé.

Pour être vendu à l'hôpital, le médicament doit soit être inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et services publics, soit être inscrit sur la liste en sus (*voir ci-après*).

L'accès au marché des médicaments innovants étant conditionné à l'obtention du prix, les délais de négociation peuvent être longs et ainsi retarder l'accès des patients aux traitements.

3.3. Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (CEESP)

La Commission Evaluation Economique et de Santé Publique (*CEESP*) ⁽⁷⁾ a été fondée en 2008 afin de répondre à une mission de la HAS suite à la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2008. Elle prévoit la possibilité pour la HAS de faire des recommandations et

d'émettre des avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficaces.

Parmi ses missions ⁽⁸⁾, la CEESP est notamment amenée à émettre un avis d'efficacité lorsqu'un produit de santé :

- revendique une ASMR élevée (de niveau I, II ou III)
- est susceptible d'avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie.

Ces 2 points s'appliquent donc particulièrement dans le cadre de l'innovation pour laquelle des ASMR élevées sont souvent revendiquées et qui pourrait avoir un impact significatif sur les dépenses de l'assurance maladie.

La CEESP doit alors établir un avis sur l'efficacité prévisible de la prise en charge du produit, appuyé par l'analyse faite sur les thérapies existantes.

Le rapport entre les coûts engagés et les bénéfices attendus sur la santé et la qualité de vie des patients est ensuite revu par la Commission de la Transparence dans le cadre de l'évaluation du dossier médico-économique déposé par le demandeur.

3.4. La prise en charge des médicaments à l'hôpital

Un certain nombre d'innovations sont destinées au circuit hospitalier, notamment dans la prise en charge de pathologies telles que le cancer. Leur prise en charge est donc différente de celle des médicaments dont le circuit de distribution est la ville et qui nécessitent l'inscription sur la liste sécurité sociale.

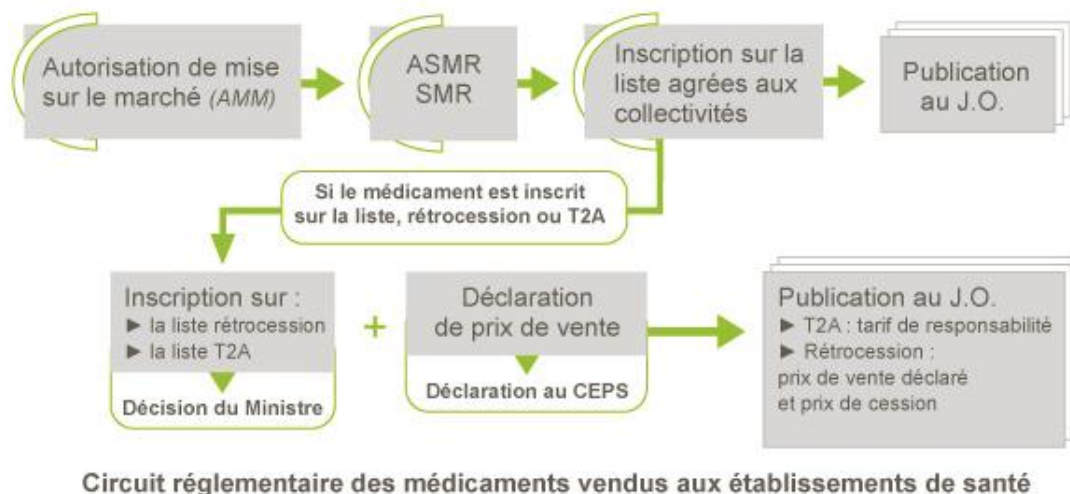


Figure 6 : Illustration de la prise en charge des médicaments à l'hôpital

Source : aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé)

3.4.1. La tarification à l'activité (T2A)

La tarification à l'activité, ou T2A ⁽⁹⁾, est un mode de financement des établissements de santé qui a vu le jour à la suite du plan Hôpital 2007.

Il s'agit d'un mode de financement unique pour les établissements publics et privés qui permet une allocation des ressources selon la nature et le volume des activités (activités « MCO » : médecine, chirurgie, obstétrique) ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾. Les ressources sont calculées à partir d'une estimation d'activités, ce qui permet de faire une estimation des recettes.

Le financement de ces activités est divisé selon 3 enveloppes :

- Les prestations relatives aux séjours hospitaliers, dont le financement se fait selon les Groupes Homogènes de Séjour (GHS)
- La liste en sus (concerne les médicaments et dispositifs médicaux qui sont facturés en sus des prestations d'hospitalisation)
- Les forfaits annuels, pour ce qui concerne les activités des urgences hospitalières ainsi que les activités de prélèvement et greffes d'organes

3.4.2. Le paiement au séjour : mécanisme des GHM/GHS

Pour les médicaments inclus dans un GHS, le prix est dit « libre » (majorité des médicaments prescrits dans le cadre d'une hospitalisation) mais il est fixé en accord avec l'hôpital. Le GHS correspond à une enveloppe qui comprend à la fois un parcours de soin

et le(s) médicament(s) associé(s) à ce parcours de soin, d'où un prix du médicament d'autant plus diminué que l'ensemble doit rentrer dans l'enveloppe prévue.

Les médicaments vendus à l'hôpital doivent avant tout être inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ⁽¹²⁾. L'inscription des médicaments sur cette liste se fait en fonction du SMR apporté par le produit selon son/ses indication(s).

Pour les médicaments dont le SMR est jugé insuffisant par rapport aux autres thérapies ou médicaments déjà existants sur le marché, ils ne seront pas inscrits sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées aux collectivités.

3.4.3. Médicaments inscrits sur la liste en sus, hors GHS

Les médicaments et dispositifs médicaux particulièrement onéreux (référéncés par une liste établie par le ministère de la Santé, dite liste en sus ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾), dont peuvent faire partie les médicaments innovants, profitent d'un financement distinct accordé en sus des tarifs des prestations d'hospitalisation. Ces médicaments sont dits hors GHS et sont remboursés intégralement.

Les médicaments onéreux (*MO*) principalement concernés sont :

- les médicaments anticancéreux
- les facteurs de coagulation
- les médicaments orphelins
- certains médicaments dérivés du sang

La décision de l'inscription d'un médicament sur la liste en sus se fait au regard de plusieurs caractéristiques, à savoir :

- Le médicament doit être destiné au marché hospitalier
- Son SMR doit être majeur ou important (il est tenu compte de l'efficacité, des effets indésirables, de la place du produit dans la stratégie thérapeutique, de la gravité de l'affection qu'il est destiné à soigner et de son intérêt pour la santé publique)
- Son ASMR doit être équivalente à I, II ou III par rapport aux traitements déjà existants
- Dans le cas d'une ASMR IV, le médicament peut tout de même être inscrit sur la liste en sus dans le cas où il n'existe aucune autre alternative thérapeutique et s'il

représente un intérêt de santé publique

- L'avis rendu par la Commission de la Transparence de la HAS est également pris en compte

La liste en sus n'est pas figée, elle est évolutive et des spécialités y entrent ou sortent tous les ans. En effet, un médicament qui ne remplit plus les conditions nécessaires ou dont l'utilisation entraîne des dépenses injustifiées pour l'assurance maladie ⁽¹⁵⁾ peut être radié de la liste en sus.

L'utilisation de ces produits innovants s'inscrit dans le respect de référentiels de bonne pratique. Dans ce cadre, chaque établissement doit signer un Contrat de Bon Usage des médicaments et des produits et prestations (*CBUS*) ⁽¹⁶⁾ en accord avec l'Agence Régionale de Santé (*ARS*) dont il dépend. L'établissement de santé s'engage ainsi dans une perspective d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité des soins tout en garantissant la pertinence de ces prescriptions facturées en sus des prestations d'hospitalisation.

Le CBUS doit respecter un calendrier d'exécution avec des objectifs qualitatifs et quantitatifs définis en accord avec l'ARS. En cas de non-respect des engagements par l'établissement de santé, le taux de remboursement de ces spécialités onéreuses peut être réduit jusqu'à 70% pour l'année suivante, au lieu des 100% initiaux.

Enfin, un Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (*OMEDIT*) est constitué auprès de chaque ARS et vise à contrôler le respect des engagements pris par les établissements de santé qui se rapportent aux médicaments et dispositifs médicaux.

3.5. Inscription sur la liste des médicaments rétrocedables

Les médicaments rétrocedables sont des médicaments qui, à titre dérogatoire et sous certaines conditions, peuvent être délivrés par la pharmacie hospitalière à des patients ambulatoires ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾.

Ces médicaments, pour être rétrocédables, doivent être inscrits à la fois :

- sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités
- sur une liste spécifique de médicaments qui peuvent être vendus au public (fixée par arrêté du Ministre de la Santé, après avis de l'ANSM)

D'autre part, ils doivent avoir une autorisation de mise sur le marché (ou, à défaut, une ATU de cohorte ou une autorisation d'importation parallèle) et satisfaire les conditions suivantes :

- être destinés à des patients non hospitalisés
- ne pas être réservés à l'usage hospitalier
- présenter des contraintes particulières de distribution, dispensation ou administration
- présenter des exigences liées à leur sécurité d'approvisionnement
- nécessiter un suivi de la prescription ou délivrance

Les médicaments inscrits sur la liste en sus ainsi que les médicaments rétrocédables sont pris en charge par le Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (*FFIP, voir Partie 2*), introduit par la loi de financement de la sécurité sociale de 2017.

PARTIE 2 : INITIATIVES PERMETTANT UNE MISE A DISPOSITION PLUS PRECOCE DES MEDICAMENTS

Pour accélérer la mise à disposition, plusieurs dispositifs sont possibles, soit avant l'AMM, soit au cours du processus d'obtention de l'AMM afin de l'avoir plus rapidement.

1. L'accès précoce avant l'AMM

1.1. En France : dispositif des autorisations temporaires d'utilisation

En France, certains médicaments peuvent faire l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation ⁽²⁰⁾ (ATU), délivrée par l'ANSM et permettant ainsi l'utilisation exceptionnelle de médicaments qui n'ont pas encore d'AMM pour des patients qui ne peuvent pas être inclus dans un essai clinique.

Ce système, créé en 1994, est très formellement encadré et ne connaît pas réellement d'équivalence dans les autres pays, c'est pourquoi il est souvent cité en exemple, même s'il reste très contraignant. De nombreux bénéfices pour les patients sont apportés par ce dispositif qui permet de palier à un besoin de disponibilité rapide d'un produit qui n'a pas encore d'AMM, mais les différentes lois de financement de la Sécurité Sociale l'ont complexifié, et il ne permet pas de répondre à tous les besoins (par exemple dans le cas des ATU nominatives : pas de prise en charge de nouveau patient une fois l'AMM obtenue et avant la fixation du prix, comme expliqué ci-après).

Les ATU sont octroyées par l'ANSM à condition que le médicament pour lequel la demande est faite soit bien éligible :

- *les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares*
- *il n'existe pas de traitement approprié pour la pathologie à traiter*
- *leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques*
- *le médicament doit d'une part être à même de présenter un bénéfice réel du point de vue clinique, et d'autre part l'initiation du traitement ne peut pas être retardée*

Dans la pratique, l'ANSM peut assouplir le critère de « l'absence de traitement approprié » pour des considérations médicales et notamment devant l'absence de diversité des options thérapeutiques ou encore le devoir de mettre l'innovation à disposition des patients en stade avancé de la maladie.

Il existe deux types d'ATU : l'ATU de cohorte et l'ATU nominative ⁽²¹⁾.

1.1.1. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc)

Le médicament visé par une ATU doit avoir une efficacité et une sécurité d'emploi hautement supposées.

L'ATUc est définie pour un groupe de patients qui vont recevoir le traitement sur la base de certains critères et sont ensuite suivis selon un protocole d'utilisation thérapeutique (*PUT*).

Une ATU de cohorte est sollicitée par l'exploitant du produit qui fournit un dossier comportant des informations sur le médicament, le besoin médical dans l'indication sollicitée et une proposition de PUT. Sur la base des éléments fournis, l'ANSM, après évaluation par la commission initiale bénéfice/risque, peut accorder une autorisation.

Le PUT est rédigé en accord avec l'ANSM et le laboratoire exploitant du produit. Il fixe le suivi des patients, les données à collecter et définit la population destinée à recevoir le médicament.

Par ailleurs, le laboratoire doit s'engager à soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché dans l'année qui suit l'octroi d'une ATU de cohorte.

1.1.2. L'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn)

Cette ATU concerne un seul patient nommé, qui ne peut pas être inclus dans un essai clinique.

L'ATUn est accordée par l'ANSM pour un produit dont le rapport efficacité/sécurité est supposé positif pour le patient nommé, au regard des connaissances actuelles sur le médicament. Elle est accordée après demande du médecin prescripteur si le médicament est jugé comme présentant un avantage pour le patient.

L'utilisation est encadrée par le médecin qui a fait la demande d'ATUn.

Le prix d'une ATU est libre. L'ATU peut être payante ou gratuite, le prix n'étant pas négocié jusqu'à l'inscription sur la liste sécurité sociale ou agrément collectivité publiée au Journal Officiel (*voir ci-après*).

Une fois que le produit a reçu son AMM, le financement (dans le cas d'une ATU payante) n'est plus assuré pour les nouveaux patients. Les ATU de cohorte sont financées s'il n'existe pas d'alternative et uniquement dans le cadre de l'avis rendu par la HAS (comme prévu à l'article 48 qui définit la population pour laquelle le traitement est pris en charge, et qui le plus souvent correspond à l'indication de l'ATU - pas de prise en charge des autres indications ou des indications plus larges que peut encadrer l'AMM).

Au-delà du fait que l'ATU permet de donner un accès précoce à l'innovation pour des patients sans alternative thérapeutique, le recours à une ATU permet de récolter des données en vraie vie avant d'avoir l'AMM et en pratique, cela permet aussi généralement une diminution du délai d'évaluation du dossier de transparence par la Haute Autorité de Santé (*HAS – voir ci-après*).

Le laboratoire doit néanmoins s'engager sur :

- Dépôt d'un dossier de transparence au plus tard un mois après avoir eu l'AMM
- Remboursement de la différence prix ATU/prix négocié
- Assurer la disponibilité du produit plus tôt (dans les 3 mois maximum après l'AMM)
- Signature d'un accord de prix avec le Comité Economique des Produits de Santé (*CEPS*) dans un délai raisonnable

1.2. L'accès précoce au niveau européen : le « compassionate use »

L'article 83 du règlement CE n°726/2004 ⁽²²⁾ introduit un cadre juridique pour l'utilisation compassionnelle, au sein de l'Union Européenne, de médicaments en cours d'essais cliniques, ou ayant fait l'objet d'une demande d'AMM, pour des patients souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger, et qui ne peuvent pas être traités de manière satisfaisante par un médicament autorisé. Cet usage compassionnel est destiné à un groupe de patient et ne doit pas être

confondu avec les traitements individuels pour un patient donné, qui sont sous la responsabilité directe du médecin demandeur.

L'EMA doit être notifiée lorsqu'un recours à l'usage compassionnel est décidé par un Etat membre, même si la mise en œuvre reste la compétence de l'Etat membre concerné.

Le Comité des médicaments à usage humain (*CHMP*) peut, lorsqu'un usage compassionnel est envisagé, adopter des avis sur les conditions d'utilisation, de distribution ou encore sur les patients cibles ; ces avis doivent être pris en compte par l'Etat membre, le cas échéant. Cet outil a pour objectifs :

- Faciliter et améliorer l'accès à l'usage compassionnel pour les patients au sein de l'Union Européenne
- Favoriser une approche commune en termes de conditions d'utilisation, de conditions de distribution et de patients cibles pour l'usage compassionnel de nouveaux médicaments
- Augmenter la transparence entre les Etats membres en termes de disponibilité de traitement

Il est cependant important de souligner que, depuis 2010, seuls 5 avis ont été rendus par le CHMP. Les avis sont publics et disponibles sur le site de l'Agence européenne du Médicament ⁽²³⁾.

2. Initiatives permettant d'accélérer les délais d'obtention d'AMM

2.1. Au niveau de l'EMA, le programme PRIME : Priority Medicines

2.1.1. Contexte et éligibilité au programme

En mars 2016, l'Agence Européenne du Médicament a lancé son projet PRIME ⁽²⁴⁾ (Priority Medicines : médicaments prioritaires).

Ce programme vise à optimiser le développement des médicaments innovants ciblant les besoins médicaux non satisfaits, en renforçant le soutien réglementaire et scientifique à des étapes clés pour permettre une évaluation accélérée de nouveaux médicaments non encore autorisés dans l'UE.

Les besoins médicaux non satisfaits concernent des patients atteints de pathologies graves sans aucun traitement disponible ou pour lesquelles les options thérapeutiques existantes ne sont pas satisfaisantes. Il s'agit donc pour les patients de pouvoir bénéficier des avancées scientifiques le plus précocement possible.

À ce jour, l'évaluation d'une demande centralisée d'autorisation de mise sur le marché accélérée est confirmée quelques mois seulement avant le dépôt. Dans un objectif d'amélioration des outils d'accès précoce et d'apporter un soutien réglementaire à de nouveaux médicaments prometteurs, le programme PRIME introduit la possibilité non seulement d'identifier les produits répondant aux critères d'évaluation accélérée plus tôt, mais aussi d'améliorer le soutien réglementaire et scientifique de ces produits grâce à des conseils à des étapes clés du développement.

Le dépôt d'un dossier dans ce cadre est volontaire et sous réserve que les critères d'éligibilité soient respectés, à savoir : **le médicament pour lequel la demande d'AMM est envisagée est une innovation thérapeutique, destiné à répondre à un besoin médical non satisfait et considéré comme étant d'un intérêt de santé publique majeur.**

Pour autant, ce projet ne s'adresse pas à une nouvelle indication d'un médicament déjà autorisé.

Toutes les demandes d'inscription au projet PRIME doivent être basées sur des données pertinentes justifiant un intérêt potentiel pour la santé publique. Le soutien fourni par le projet est adapté pour répondre aux besoins du développement à différents stades.

Les principaux avantages pour les demandeurs sont les suivants ⁽²⁵⁾ :

- **La nomination anticipée d'un rapporteur du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, ou du Comité des thérapies avancées (CAT), afin de fournir un soutien continu et d'aider à développer les connaissances avant une demande d'autorisation de mise sur le marché ;**
- **Une première réunion de lancement avec le rapporteur du CHMP/CAT et un groupe multidisciplinaire d'experts des comités scientifiques et des groupes de travail pertinents de l'EMA ⁽²⁶⁾, afin de fournir des directives préliminaires sur le plan global de développement et sur la stratégie réglementaire ;**
- **Un point de contact dédié à l'EMA, qui coordonnera le soutien apporté tout**

au long du programme ;

- **Des avis scientifiques sur les grands axes de développement et sur des questions clés, avec la possibilité d'impliquer d'autres parties prenantes (par exemple, les organismes d'évaluation du prix et du remboursement (*HTA*), ou les patients), permettant ainsi un accès plus rapide aux nouveaux produits pour les patients ;**
- **Une confirmation du potentiel d'évaluation accélérée au moment de la demande d'autorisation de mise sur le marché.**

Le programme est ouvert à tous et est notamment accessible aux petites et moyennes entreprises (*PME*) ainsi qu'aux candidats du secteur universitaire, à un stade précoce.

L'inclusion dans PRIME permet une sensibilisation aux exigences réglementaires en début de développement, grâce aux conseils scientifiques et réglementaires sur le plan de développement global, et la possibilité d'impliquer de multiples parties prenantes. L'éligibilité au programme PRIME peut aider ce type de demandeurs à surmonter les obstacles financiers pour progresser dans les étapes ultérieures du développement.

Sur demande, les PME et les candidats du secteur universitaire peuvent également être éligibles à des réductions de frais sur leurs demandes d'avis scientifiques (accordées au cas par cas) ⁽²⁷⁾.

Dans son ensemble, ce programme vise à générer des plans de développement plus robustes ainsi qu'à améliorer la qualité des demandes d'AMM et à promouvoir la prise de conscience de la réglementation, ce qui permettra de réduire les délais d'évaluation.

Les données disponibles pour appuyer cette demande dans une indication ciblée doivent démontrer comment le produit peut offrir un avantage thérapeutique majeur aux patients, grâce à une amélioration cliniquement significative, comme l'impact sur la prévention, l'apparition ou la durée de la maladie ou encore la diminution de la morbidité ou de la mortalité associée à la maladie. Par conséquent, l'entrée dans ce programme pour la majorité des produits doit être justifiée par la preuve d'une réponse clinique chez les patients (c'est-à-dire observée dans des études cliniques) afin de confirmer le potentiel du produit à répondre aux besoins médicaux non satisfaits en fournissant un avantage cliniquement pertinent pour les patients.

Comme les données soumises varient en fonction du produit, du stade de développement

et du domaine thérapeutique, chaque demande est considérée au cas par cas.

L'examen des demandes d'éligibilité à PRIME ⁽²⁸⁾ est effectué par l'intermédiaire du groupe de travail en charge des avis scientifiques : le *SAWP (Scientific Advice Working Party)*, avec des recommandations transmises au CHMP pour leur adoption finale. Dans le cas des médicaments de thérapie innovante (*ATMP : Advanced Therapy Medicinal Product*), le Comité des thérapies avancées (*CAT : Committee for Advanced Therapies*) examinera également les demandes et formulera une recommandation au CHMP.

Un évaluateur du SAWP et un conseiller scientifique de l'EMA sont nommés pour examiner chaque demande d'éligibilité.

Un groupe de surveillance composé de membres du CHMP et de représentants du CAT, du Comité pour les Médicaments Orphelins (*COMP : Committee for Orphan Medicinal Products*), du Comité pédiatrique (*PDCO : Paediatric Committee*) et du Comité d'évaluation des risques de la pharmacovigilance (*PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) est créé pour assurer la cohérence de la procédure, suivre les résultats et mettre à jour les instructions en fonction de l'expérience acquise.

Lorsque l'accès au programme PRIME est recommandé par le CHMP, l'éligibilité à la procédure centralisée sera également confirmée en même temps.

Le soutien fourni dans le cadre de ce programme est adapté afin de répondre aux besoins des développeurs aux différents stades de développement.

2.1.2. Données requises

Les hypothèses des bénéfices potentiels doivent être plausibles et basées sur une bonne compréhension de la pharmacologie du produit et de la relation entre les effets pharmacologiques et les résultats cliniques. En plus des données sur l'activité clinique, un résumé des données de sécurité disponibles, obtenues dans les cadres non clinique et clinique doit être inclus dans la demande. Si le produit est en cours de développement pour d'autres indications, une description très brève de toute donnée supportive pertinente doit être incluse, mais doit être clairement séparée des données qui se rapportent directement à l'indication qui fait l'objet de la demande PRIME.

2.1.2.1. Preuve de concept (développement clinique)

Afin d'accéder à un soutien réglementaire pendant les étapes cliniques de développement, l'activité prometteuse potentielle du médicament doit être basée sur une preuve de concept chez l'homme pour justifier que des avantages cliniques peuvent être attendus.

L'accès au programme PRIME pour la majorité des produits doit donc se faire à des stades du développement où les preuves sont généralement basées sur la réponse clinique et les données de sécurité chez les patients (c'est-à-dire générées dans des études cliniques exploratoires) justifiant le potentiel du produit à répondre aux besoins médicaux non satisfaits en fournissant un avantage cliniquement pertinent pour les patients.

Les preuves cliniques préliminaires doivent indiquer une amélioration substantielle chez les patients (par rapport aux méthodes existantes, lorsqu'elles existent). La pertinence de l'accès au programme est jugée au cas par cas et dépend à la fois de l'effet du traitement (peut inclure la durée de l'effet) et de la pertinence du résultat clinique observé. Les résultats cliniques pertinents se rapportent généralement à un critère prédictif d'un effet sur la morbidité associée, la mortalité ou la progression de la maladie sous-jacente.

L'inclusion dans le programme PRIME pouvant se faire très tôt dans le développement, il peut être difficile, à ce stade précoce, de justifier l'éligibilité à ce programme uniquement sur des données de sécurité.

2.1.2.2. Preuve de principe (développement précoce)

Les médicaments dans les premiers stades de développement pourraient également accéder au programme de soutien PRIME basé sur des données non cliniques et des données cliniques très précoces démontrant une activité prometteuse du médicament.

L'accès au programme à ce stade précoce est exceptionnel et accessible uniquement aux PME et aux candidats du secteur académique, afin de leur fournir des conseils sur les tests et les essais pour appuyer la confirmation de l'éligibilité jusqu'à des phases cliniques de développement ultérieures.

À ce stade, les critères les plus importants sont le concept scientifique convaincant et l'ampleur de l'effet observé dans les études non cliniques, soutenus par des indicateurs d'une sécurité acceptable et/ou proportionnée dans les premières études cliniques. L'effet observé doit être suffisamment élevé et/ou de longue durée afin que le médicament soit

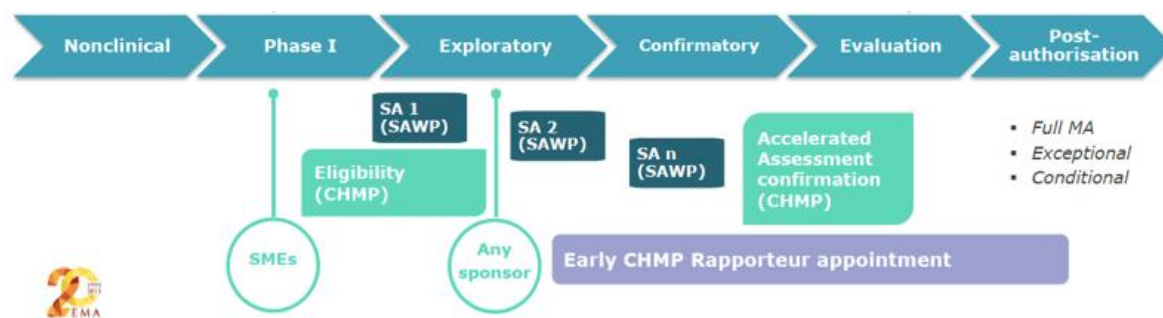
éligible au programme PRIME. Dans l'ensemble, les résultats positifs des études non cliniques et des études cliniques précoces doivent être obligatoires pour l'emporter sur les nombreuses incertitudes qui subsistent à ce stade du développement.

Une nouvelle cible ou mécanisme d'action pharmacologique n'est pas, en lui-même, considéré comme suffisant pour justifier l'accès au programme PRIME.

Lorsqu'elles sont disponibles, les discussions des résultats obtenus avec le produit par rapport à ceux obtenus avec des comparateurs doivent être fournies pour justifier l'avantage majeur dans le diagnostic, la prévention ou le traitement de la pathologie demandée. Les données précliniques doivent être discutées intégralement même si les résultats préliminaires de la première administration aux humains sont disponibles.

Le produit doit démontrer une tolérance acceptable dans les premières études cliniques. Lorsqu'elles sont disponibles, les données cliniques précoces prouvant la sécurité initiale à des expositions suffisantes pour que la preuve de mécanisme puisse se traduire chez l'homme doivent être soumises.

En outre, la demande doit contenir un bref aperçu des futurs plans concernant le développement préclinique et clinique.



SA = avis scientifique ; SME = petite ou moyenne entreprise

Figure 7 : Etapes du programme PRIME

Source : EMA

2.1.3. Outils d'accès précoce

Ce dialogue précoce entre le candidat et le réseau de réglementation de l'UE, grâce aux conseils scientifiques du CHMP, assure la génération d'un ensemble de données solides conçu pour répondre aux exigences de l'AMM et appuyer une évaluation approfondie des

bénéfiques et des risques du nouveau médicament.

L'EMA contribue également au soutien réglementaire en sensibilisant à l'utilisation d'outils d'accès précoce ⁽²⁹⁾, le cas échéant (par exemple, l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle) ou d'autres initiatives (par exemple, conseils parallèles d'Avis scientifiques et d'HTA) pour faciliter l'accès aux médicaments pour les patients. L'EMA facilite également la collaboration et la coordination du soutien entre les comités.

Les produits bénéficiant d'un soutien PRIME peuvent bénéficier de la procédure d'évaluation accélérée, qui doit être officiellement confirmée 2-3 mois avant la soumission de la demande d'autorisation de mise sur le marché.

Dans l'ensemble, ces directives doivent aboutir à des plans de développement mieux conduits, à une meilleure planification des ressources de l'UE et à une meilleure qualité des demandes d'autorisation de mise sur le marché, permettant ainsi des évaluations dans un délai accéléré visant à promouvoir l'accès anticipé des patients à ces médicaments.

Par ailleurs, les progrès réalisés en matière de développement des produits inclus dans ce programme sont régulièrement surveillés dans le cadre des procédures de conseil scientifique. Sur la base des données présentées, le SAWP et le CHMP vont conseiller les candidats sur les points clés à venir pour lesquels des avis scientifiques doivent être demandés.

Si aucune demande d'avis scientifique n'est soumise dans un délai d'un an, les candidats sont invités à fournir un rapport sur le développement.

Au cours du développement du produit, on peut s'attendre à ce que certains médicaments bénéficiant d'un soutien PRIME ne répondent plus aux critères d'éligibilité des principaux intérêts de la santé publique tels que définis précédemment (par exemple, suite à des données issues d'étude ou à la disponibilité d'autres thérapies satisfaisant le besoin médical auparavant non satisfait). Dans ces situations, le demandeur sera prié de fournir une justification pour déterminer si les critères d'éligibilité à PRIME sont encore respectés : cela sera évalué par le SAWP ou CHMP.

Le soutien PRIME peut être retiré si les données émergentes montrent que les critères d'éligibilité ne sont plus respectés.

2.1.3.1. Dialogue précoce et avis scientifiques

En impliquant plus tôt les parties prenantes, le programme PRIME vise à accélérer la mise à disposition des médicaments pour lesquels on estime qu'il y a un besoin non couvert. Dans ce cadre, ce programme améliore la conception des essais cliniques afin que les données générées permettent l'évaluation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Ce dialogue précoce ainsi que des avis scientifiques ⁽³⁰⁾ permettent également de garantir que les patients inclus dans des essais cliniques participent à des études bien conçues pour fournir les données nécessaires.

L'Agence européenne du médicament (*EMA*) peut fournir des conseils scientifiques aux développeurs de médicaments. En ce qui concerne les médicaments à usage humain, ces avis scientifiques sont donnés par le Comité des médicaments à usage humain (*CHMP*), sur la recommandation du groupe de travail sur les avis scientifiques (*SAWP*).

On nomme avis scientifique les conseils donnés par l'EMA à un développeur sur les tests et les études appropriés dans le développement d'un médicament. Ces avis doivent permettre de faciliter le développement et la disponibilité de médicaments de qualité, efficaces et présentant un rapport bénéfice/risque positif pour les patients.

Les laboratoires peuvent demander un avis scientifique à l'EMA à n'importe quel stade du développement d'un médicament, que le médicament soit éligible pour la procédure d'autorisation centralisée ou non.

L'avis scientifique permet de s'assurer que les développeurs effectuent les tests et les études appropriés, de sorte qu'aucune objection majeure concernant leur conception ne soit susceptible d'être soulevée lors de l'évaluation du dossier d'AMM. De telles objections majeures peuvent retarder considérablement la commercialisation d'un produit et, dans certains cas, entraîner le refus de l'autorisation de mise sur le marché.

Les avis scientifiques donnés par l'EMA répondent aux questions posées par le laboratoire selon les connaissances scientifiques actuelles, en se basant sur la documentation fournie par le demandeur. Ces avis se concentrent sur les stratégies de développement plutôt que sur la pré-évaluation des données pour soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché.

Les demandes d'avis scientifiques sont particulièrement utiles aux laboratoires lorsque :

- *il semble que les lignes directrices ou les documents d'orientation de l'Union européenne ou les monographies de la Pharmacopée, y compris les ébauches de documents ou les monographies publiées pour consultation, ne contiennent pas suffisamment de détails pertinents ;*
- *le développeur choisit de s'écarter des orientations disponibles dans son plan de développement.*

L'EMA facture des frais pour des avis scientifiques, qui varient en fonction de la portée de l'avis. Des réductions s'appliquent pour certains types de médicaments et de demandeurs, notamment lorsque ceux-ci sont des PME ou des candidats du secteur universitaires, dans le cadre du programme PRIME.

L'inclusion dans le programme PRIME permet aux laboratoires d'avoir davantage de conseils scientifiques sur les grands axes de développement et sur des questions clés, avec la possibilité d'impliquer d'autres parties prenantes (par exemple, les organismes d'évaluation du prix et du remboursement (HTA) ⁽³¹⁾, ou les patients), permettant ainsi un accès plus rapide aux nouveaux produits pour les patients.

En effet, l'EMA propose des consultations en parallèle avec le réseau européen des organismes d'évaluation des technologies de la santé ⁽³²⁾ (EUnetHTA – voir ci-après) depuis juillet 2017. Il s'agit du réseau regroupant les différents organismes impliqués dans la fixation du prix et du remboursement des médicaments au sein des pays de l'UE.

Ces réunions visent à permettre aux laboratoires l'obtention de conseils sur les plans de génération de données afin de soutenir en même temps les dossiers d'AMM et de prix/remboursement des nouveaux médicaments. L'objectif est d'aider à générer des données optimales et robustes qui répondent aux besoins des régulateurs et des organismes HTA.

Bien que l'AMM centralisée via la procédure d'évaluation accélérée soit l'issue principale du programme PRIME, d'autres outils d'accès précoce aux médicaments peuvent être envisagés en parallèle, tels que les ATU ou le « compassionate use » pour permettre un accès avant même l'AMM.

PRIME ne remet pas en cause les outils existants mais s'appuie sur eux, comme par exemple la procédure accélérée, l'AMM conditionnelle.

2.1.3.2. L'AMM conditionnelle

L'Agence européenne du médicament soutient le développement de médicaments qui répondent aux besoins médicaux non satisfaits des patients.

Dans un intérêt de santé publique, les demandeurs peuvent obtenir une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de ces médicaments ⁽³³⁾ **lorsque le bénéfice de la disponibilité immédiate l'emporte sur le risque d'avoir des données moins complètes que celles normalement requises.**

Les autorisations conditionnelles de mise sur le marché sont valables un an et sont réévaluées chaque année.

Les médicaments à usage humain sont éligibles s'ils appartiennent à au moins une des catégories suivantes :

- *Visant à traiter, à prévenir ou à diagnostiquer des maladies gravement invalidantes ou pouvant engager le pronostic vital.*

La sévérité de la maladie, à savoir, le handicap qu'elle entraîne, ou la menace possible du pronostic vital doit être justifiée, en s'appuyant sur des informations médicales ou épidémiologiques objectives et quantifiables.

- *Destinés à être utilisés dans des situations d'urgence (des données pharmaceutiques et non cliniques moins complètes peuvent également être acceptées pour ces produits).*

Une justification doit être jointe pour attester que le médicament est destiné à être utilisé dans une situation d'urgence, en réponse à une menace sur la santé publique reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé ou par l'Union Européenne ⁽³⁴⁾.

- *Désignés comme médicaments orphelins.*

Une copie de la Décision de la Commission sur la désignation orpheline du médicament doit être fournie.

Le règlement CE n°507/2006 ⁽³⁵⁾ dispose que l'une des conditions requises pour l'octroi d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché est que les besoins médicaux non comblés au moment de la demande seront satisfaits. Le paragraphe 2 du même article précise que « *les besoins médicaux non satisfaits signifient une condition pour laquelle il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement dans*

l'Union ou, même si une telle méthode existe, le médicament concerné présente un avantage thérapeutique important pour les personnes touchées ».

Comblé un besoin médical non satisfait est une caractéristique majeure des produits éligibles à une autorisation conditionnelle de mise sur le marché qui l'emporte sur les risques clairement identifiés au moment de l'autorisation. Pour répondre à cette exigence, le demandeur doit justifier qu'il existe un besoin médical non satisfait et qu'il est nécessaire d'introduire de nouvelles méthodes lorsqu'aucune méthode satisfaisante n'existe ou qu'il est nécessaire de fournir une amélioration majeure par rapport aux méthodes existantes. Les justifications doivent quantifier le besoin médical non satisfait sur la base de données médicales ou épidémiologiques.

En général, un avantage thérapeutique majeur serait normalement basé sur une amélioration significative de l'efficacité ou de la sécurité clinique, comme avoir un impact sur l'apparition et la durée de la maladie, ou diminuer la morbidité ou la mortalité de la maladie. Dans des cas exceptionnels, des améliorations majeures des soins aux patients pourraient fournir un avantage thérapeutique important, par exemple si le traitement permet un traitement ambulatoire au lieu du traitement à l'hôpital seulement.

Les avantages doivent être démontrés par rapport aux méthodes existantes utilisées dans la pratique clinique (le cas échéant), en utilisant des preuves solides tirées d'essais contrôlés randomisés.

Afin de soutenir l'affirmation selon laquelle les besoins médicaux non comblés seront satisfaits, le demandeur doit fournir :

- Un examen critique des méthodes disponibles de prévention, de diagnostic médical ou de traitement, mettant en évidence un besoin médical non satisfait
- Une quantification du besoin médical non satisfait (par exemple, des données médicales ou épidémiologiques quantifiables)
- Une justification de la mesure dans laquelle le médicament répondra au besoin médical non satisfait

2.1.3.2.1. Evaluation du rapport bénéfice-risque du produit dans le cadre d'une AMM conditionnelle

De façon générale, pour toute autorisation de mise sur le marché, la démonstration d'un rapport bénéfice/risque positif doit être basée sur des preuves scientifiques, et plus particulièrement des preuves tirées d'essais cliniques (généralement des essais contrôlés randomisés) afin de justifier l'évaluation de l'efficacité thérapeutique, la sécurité et par conséquent le rapport bénéfice/risque.

Les données nécessaires ⁽³⁶⁾ sont aussi applicables pour les produits bénéficiant d'une AMM conditionnelle. Néanmoins, dans ce cas, les données au moment de l'autorisation initiale de mise sur le marché seront sûrement moins complètes que les prérequis usuellement attendus. Pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif, les données disponibles doivent être suffisantes pour prouver le bénéfice apporté par le médicament de façon assez probante au regard des risques identifiés dans les essais cliniques et des risques associés à l'absence de certaines données.

Les incertitudes liées à l'absence de données cliniques complètes dans une autorisation de mise sur le marché conditionnelle exigent généralement que les incertitudes découlant d'autres parties de la demande soient réduites au minimum. Pour une AMM conditionnelle, des données non cliniques et pharmaceutiques complètes doivent être disponibles et seules les données cliniques peuvent être moins complètes que ce n'est normalement le cas pour une AMM dite pleine et entière (« full application »).

Néanmoins, les produits destinés à être utilisés dans des situations d'urgence, et notamment en réponse à des menaces sanitaires, peuvent apporter des avantages non négligeables, de sorte que les risques plus élevés liés à l'absence de certaines données peuvent être acceptables. Le règlement CE No 507/2006 ⁽³⁷⁾, dispose que, dans de tels cas, une autorisation conditionnelle de mise sur le marché peut être accordée même si les données précliniques ou pharmaceutiques ne sont pas exhaustives. Ces demandes seront évaluées au cas par cas, en tenant compte des risques et des bénéfices du médicament sur la santé.

Les données qui ne sont pas disponibles au moment de la demande et de l'autorisation doivent être discutées avec le demandeur et l'acceptabilité de données moins complètes

justifiée en fonction des résultats disponibles et de l'exigence d'un rapport bénéfice-risque positif.

Les scénarios de démonstration d'un rapport bénéfice-risque positif avec des données incomplètes peuvent suggérer que les données disponibles doivent être complétées par des données supplémentaires (par exemple, une étude sur une durée plus longue, une base de données plus importante ou des paramètres supplémentaires) afin d'être considérés comme complets, mais les avantages démontrés avec les données disponibles l'emportent sur les risques et il serait disproportionné du point de vue de la santé publique de retarder l'approbation du médicament.

L'acceptabilité de la sécurité du médicament doit être évaluée au cas par cas, sur la base des données de sécurité disponibles et en tenant compte des avantages démontrés du médicament.

En résumé, pour une AMM conditionnelle, **il peut être acceptable que les études soient plus précoces, de plus petite taille et/ou avec une durée plus courte et/ou des critères d'évaluation différents de ceux habituellement attendus des études cliniques dans l'indication donnée.**

Cependant, il faut prouver que les avantages démontrés par les données disponibles l'emportent sur les risques, compte tenu également des incertitudes accrues liées à la nature moins complète des données.

Pour répondre aux exigences de l'article 4 ⁽³⁷⁾, le demandeur devra fournir une justification pour les points suivants :

- **Rapport bénéfice-risque positif du produit**
- **Discussion de tous les aspects du rapport bénéfice-risque qui nécessitent d'être confirmés avec d'autres études (confirmation de l'effet avec d'autres paramètres, effets à long terme ou encore effets dans des populations spéciales).**

2.1.3.2.2. Suivi du rapport bénéfice-risque après l'AMM

Le titulaire d'une AMM conditionnelle est tenu de mener à bien les études en cours ou d'effectuer de nouvelles études en vue d'obtenir des données cliniques complètes

confirmant que le rapport bénéfice/risque est positif. Dans les situations d'urgence, des obligations spécifiques de fournir des données non cliniques ou pharmaceutiques complètes peuvent également être requises.

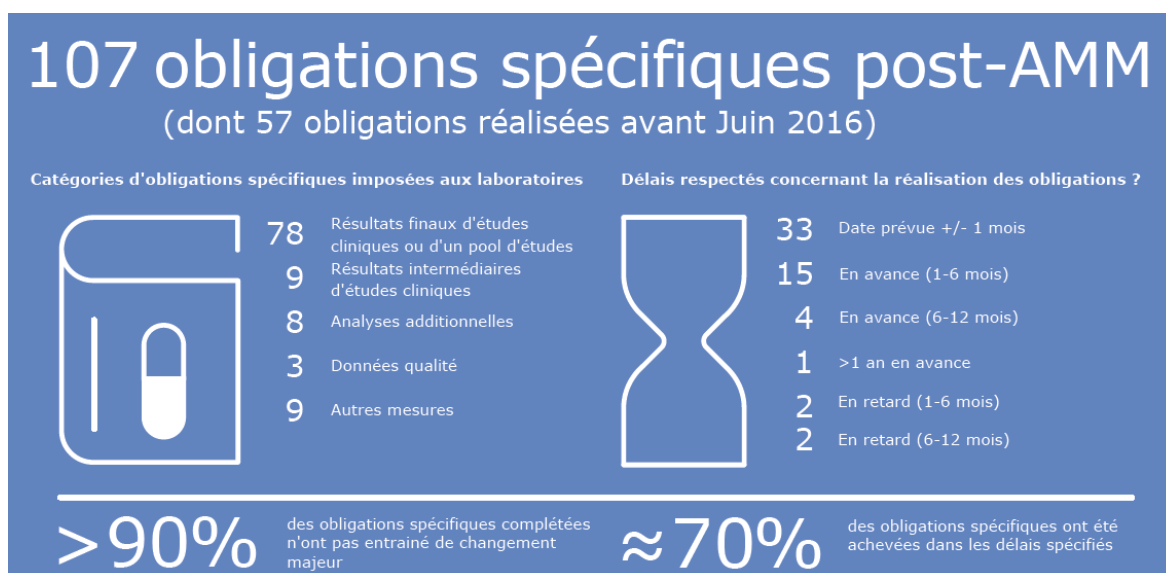


Figure 8 : Nombre d'obligations spécifiques imposées pour les AMM conditionnelles octroyées entre 2006 et 2016

Source : EMA

Les obligations spécifiques imposées visent à obtenir des éléments de preuve permettant de confirmer le rapport bénéfice/risque positif dans l'indication approuvée et d'obtenir un dossier complet sur le médicament. Il doit y avoir une explication et une justification claires sur les questions qui subsistent concernant l'innocuité et l'efficacité de l'indication proposée.

Il est important que le développement soit achevé dès que possible afin de s'assurer que les incertitudes liées à l'absence de données complètes soient traitées dans un délai approprié.

Le demandeur doit expliquer comment des données complètes peuvent être fournies dans le délai convenu. Le demandeur doit rassurer sur la faisabilité et la qualité des études qui sont ou doivent être effectuées comme des obligations spécifiques pour éviter des difficultés potentielles après l'octroi d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché, par exemple des difficultés de recrutement des sujets.

La sécurité peut nécessiter une surveillance particulière pour permettre un jugement éclairé sur le maintien du rapport bénéfice-risque positif au moment du renouvellement annuel. Des obligations spécifiques peuvent également être imposées en ce qui concerne la collecte de données de pharmacovigilance (décrite dans le plan de gestion/réduction des risques).

Le CHMP évaluera la faisabilité et l'opportunité d'accorder une autorisation conditionnelle de mise sur le marché. Lorsque l'achèvement d'études supplémentaires requises pour la confirmation d'un rapport bénéfice/risque positif ne peut être attendu ou si les résultats obtenus ne sont pas probants, cela peut conduire à un avis négatif sur le maintien d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché.

Le demandeur est fortement encouragé à discuter avant la présentation d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (par exemple, dans le cadre d'un avis scientifique) le plan global de développement et la conception des études qui, d'une part, sont planifiées avant l'autorisation et, d'autre part, seront effectuées sous forme d'obligations spécifiques à la suite de l'octroi d'une autorisation conditionnelle de mise sur le marché.

Néanmoins, l'AMM conditionnelle n'est pas toujours anticipée et est le plus souvent une conséquence de l'évaluation réglementaire du dossier de demande d'AMM.

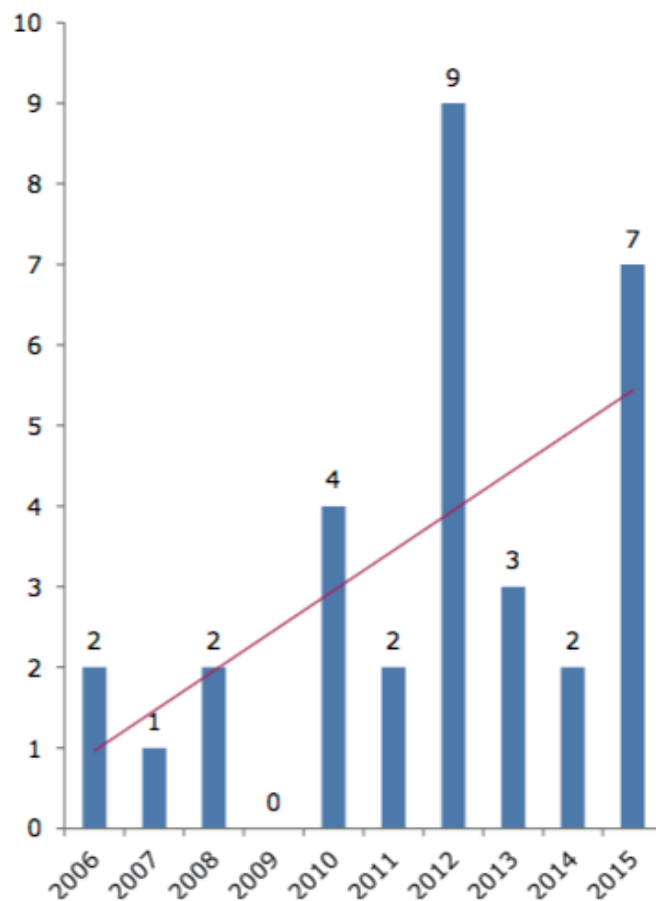


Figure 9 : Nombre de demande d'AMM conditionnelles par an depuis 2006 (année d'adoption du règlement européen sur les AMM conditionnelles)

Source : EMA ⁽³⁸⁾

Le demandeur devra fournir une justification démontrant que les avantages pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament l'emportent sur les risques inhérents au fait que des données supplémentaires sont encore nécessaires. La justification doit évaluer l'impact de la disponibilité immédiate sur la santé publique, autant que possible sur des informations épidémiologiques objectives et quantifiables, par opposition à la disponibilité lorsque des données cliniques complètes devraient être obtenues. De même, les risques inhérents au fait que des données supplémentaires sont encore nécessaires doivent être quantifiés.

Une fois que les données complètes sur le produit ont été obtenues, l'autorisation de mise sur le marché peut être convertie en une autorisation de mise sur le marché standard (non assujettie à des obligations spécifiques).

2.1.4. Le programme PRIME : bilan à un an

Le programme PRIME a fêté sa première année en Mars 2017, ce qui a été l'occasion de faire un premier bilan sur l'expérience acquise à ce stade du projet.

Au cours des 12 premiers mois, avec plus de 90 dossiers reçus, 20 demandes ont été accordées, qui concernaient respectivement :

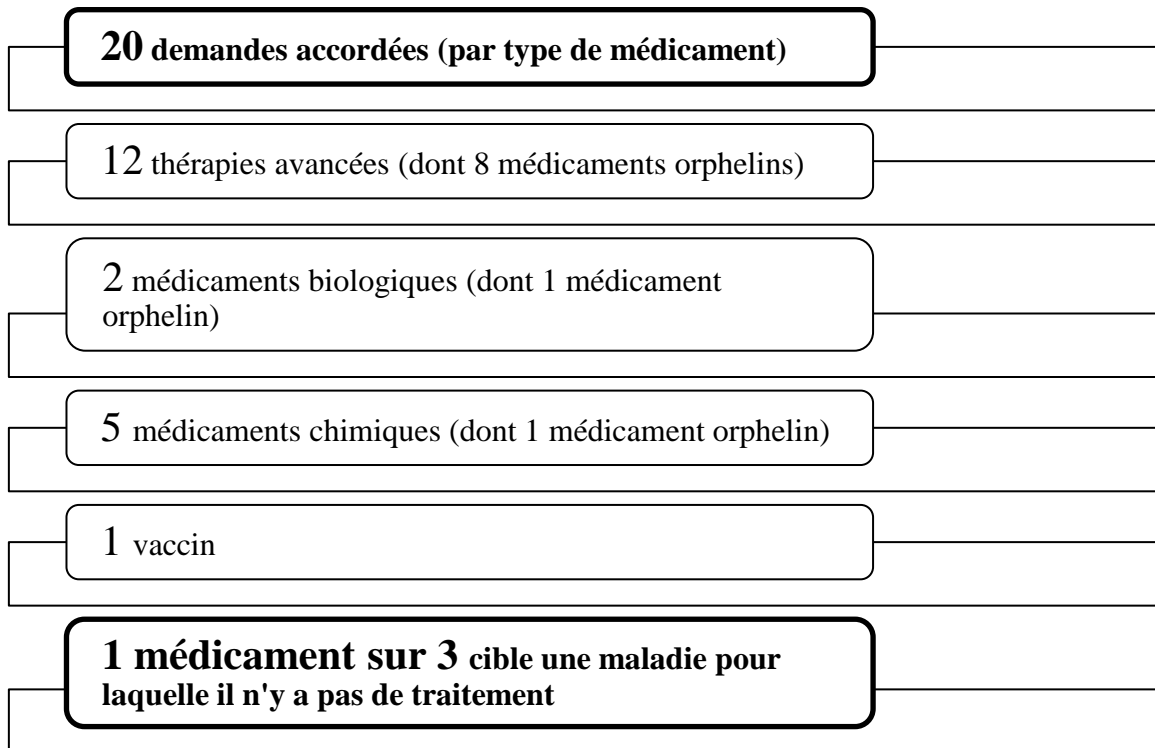


Figure 10 : Bilan du programme PRIME à 1 an en chiffres

Source : EMA

Les aires thérapeutiques auxquelles appartiennent ces 20 médicaments éligibles au programme PRIME sont illustrées dans le graphique suivant :

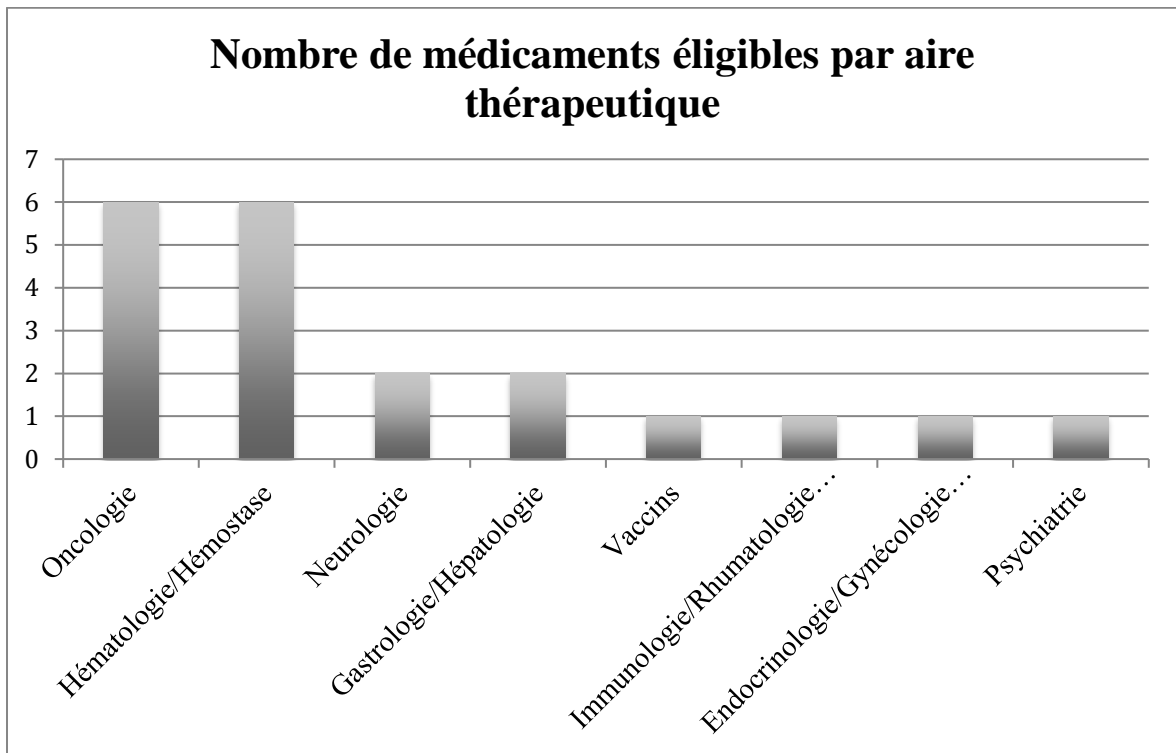


Figure 11 : Nombre de médicaments éligibles au programme PRIME par aire thérapeutique

Source : EMA

Pour la plupart des demandes rejetées, celles-ci l'ont été parfois pour plusieurs raisons, notamment principalement pour les raisons citées dans le schéma ci-dessous.

71 demandes rejetées (parfois pour plusieurs raisons)	70 % car les données n'étaient pas suffisamment robustes
	40 % car la justification concernant l'avantage thérapeutique était jugée insuffisante
	20 % car le développement était trop avancé

Figure 12 : Justifications des demandes rejetées

Source : EMA

De façon générale, cette expérience se révèle satisfaisante pour l'EMA après un an, notamment vis à vis de la réunion de démarrage et la désignation précoce d'un Rapporteur

de l'Agence, considérés comme des points clés du schéma de facilitation des interactions, ou encore avec les procédures d'avis scientifique.

Néanmoins, l'EMA a souligné que, malgré les résultats très positifs des premières phases de mise en œuvre, les avantages ultimes de PRIME ne peuvent pas encore être évalués car les demandes d'autorisation de mise sur le marché des produits PRIME ne sont pas encore abouties et il n'y a pas encore assez de recul pour savoir si PRIME facilite en effet une évaluation accélérée.

Il est pour autant nécessaire de poursuivre l'engagement avec les principales parties prenantes, telles que les HTA et les patients, afin de faciliter la production de données qui permettent aux patients d'avoir un accès plus rapide aux médicaments.

A ce jour (2 ans après le début du projet), sur plus de 170 demandes reçues, 36 ont été accordées (dont la majorité – 12/36 – pour des médicaments en oncologie).

2.2. Le programme « Adaptive pathways »

Le projet « Adaptive pathways » (licences fractionnées), qui s'est déroulé entre mars 2014 et juillet 2016, a fait partie des initiatives de l'EMA pour améliorer l'accès précoce aux nouveaux traitements pour les patients. Il s'agit d'un concept scientifique pour le développement des médicaments et la génération de données, permettant un accès précoce mais progressif au produit pour les patients.

2.2.1. Objectifs du projet

Les licences fractionnées ⁽³⁹⁾ peuvent être définies comme une approche itérative planifiée en amont pour développer et commercialiser des médicaments. Le plan de développement initial vise un groupe bien défini de patients susceptibles de bénéficier le plus du traitement. Ceci est suivi de phases de collecte de preuves et d'adaptations progressives des licences, concernant à la fois l'indication autorisée et les utilisations thérapeutiques potentielles ultérieures du médicament, pour étendre son utilisation à une population plus large de patients à mesure que davantage de données deviennent disponibles.

Les licences fractionnées sont basées sur trois principes :

1. Développement itératif

Il s'agit d'une approbation échelonnée, d'abord dans une population restreinte initiale de patients dont le bénéfice l'emporte sur le risque, puis à des populations de plus en plus larges (élargissement de l'indication).

2. Rassemblement de preuves à travers des données réelles pour compléter les données d'essais cliniques

3. Implication des patients et des organismes d'évaluation des technologies de la santé (HTA) dans la discussion du programme de développement des produits.

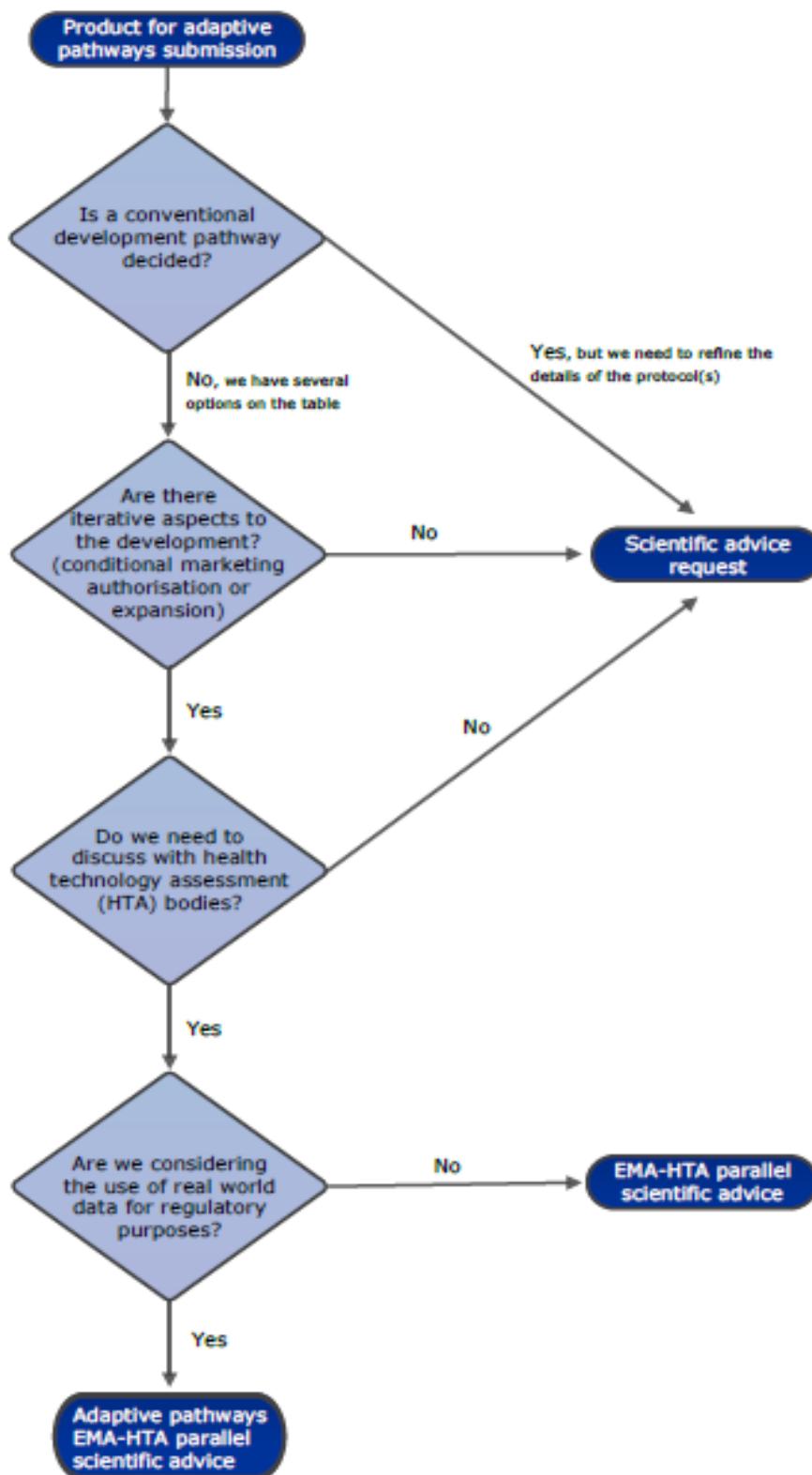
L'implication d'association(s) de patients et/ou des organismes HTA doit être discutée si le plan de développement présente des aspects qui peuvent nécessiter l'intervention du patient quant à leur acceptabilité, ou s'il existe un risque que l'utilisation de critères de substitution, ou d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, compromette la démonstration de la valeur du produit.

Chacun des trois éléments doit être présent. Si ce n'est pas le cas, d'autres processus existants de l'EMA sont plus adaptés pour aider le demandeur.

Arbre décisionnel : L'arbre décisionnel disponible ci-dessous pouvait aider les entreprises à déterminer si un produit convient aux discussions sur les licences fractionnées :

- Extension de l'indication basée sur les registres de maladies existants et sur les données d'usage compassionnel (pour les maladies graves et rares, pour lesquelles des données sont disponibles pour des formes moins graves de la maladie) ;
- Études post-autorisation étudiant le statut d'un biomarqueur (ou d'un autre critère de sélection de sous-population) d'une population totale ;
- Étude des résultats non sérologiques pour les vaccins.

Product eligibility for adaptive pathways



© 2016 European Medicines Agency

Figure 13 : Eligibilité d'un produit au programme Adaptive Pathways

Source : Agence Européenne du Médicament

La conception d'un plan de développement répondant à des critères adaptatifs présente un plus grand degré de complexité, puisqu'il peut englober plusieurs indications, différentes sous-populations et la conception de protocoles d'acquisition de données dans les phases pré- et post-autorisation.

Les organismes de l'EMA et les HTA (organismes d'évaluation des technologies en santé – impliqués dans les discussions visant à fixer le prix/remboursement des médicaments) apportent un soutien supplémentaire à ces programmes de développement en accordant aux entreprises l'opportunité d'une réunion supplémentaire de pré-soumission (deux pour les PME) à celle déjà prévue dans la procédure.

Ces réunions permettent aux laboratoires de discuter de manière informelle des options possibles et des idées préliminaires avant d'investir des ressources dans la rédaction détaillée des protocoles qui feront l'objet du conseil.

Ce programme Adaptive pathways s'adresse aux médicaments destinés à combler un besoin médical non satisfait et s'appuie, comme le programme PRIME, sur des outils déjà existants dans l'environnement réglementaire du médicament, à savoir :

- **Les avis scientifiques**
- **L'usage compassionnel (« compassionate use »)**
- **L'AMM conditionnelle**
- **Les registres de patients et autres outils de pharmacovigilance qui permettent la collecte de données de vie réelle et le développement de plan de gestion des risques pour chaque médicament**

2.2.2. Bilan du projet

Entre mars 2014 et juillet 2016, l'Agence européenne du médicament a conduit un projet pilote afin d'évaluer si le concept des licences fractionnées pouvait être mis en place en pratique et pour développer un accompagnement des laboratoires envisageant d'utiliser cette approche.

Ce pilote a servi de cadre à un dialogue informel entre les différentes parties prenantes, y compris les patients, les professionnels de santé et les organismes d'évaluation des technologies de la santé, afin d'explorer différentes options dans un environnement « sûr » et d'examiner des questions techniques et scientifiques détaillées basées sur des exemples

concrets.

Sur l'ensemble de la période du projet, l'EMA a reçu 62 demandes et sélectionné 18 propositions pour des réunions en face-à-face, parmi lesquels 6 médicaments orphelins, 3 médicaments de thérapie innovante et un anticancéreux.

La plupart des dossiers n'ayant pas été retenus pour ce projet ont été rejetés pour les raisons suivantes :

- les programmes de développement ne prévoyaient pas d'élargissement du scope
- les médicaments ne répondaient pas à un besoin médical non couvert
- le développement était trop avancé et ne permettait plus de changement

À la fin du projet, 6 des laboratoires avaient reçu des conseils parallèles de la part d'organismes de l'EMA et HTA et 1 avait bénéficié de conseils scientifiques de l'EMA. La majorité des dossiers soumis ont néanmoins été rejetés puisqu'ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion dans ce programme et ont donc été orientés vers un développement plus traditionnel.

La cible des 6 produits pour lesquels un avis parallèle EMA/HTA a été demandé ayant été atteinte, le projet est désormais terminé.

Ce projet a cependant permis d'identifier de nombreuses pistes de réflexion pour améliorer les voies actuelles d'accès aux médicaments, et notamment l'importance de l'implication précoce des parties prenantes telles que les patients, les payeurs et les professionnels de santé. La mise en place d'une stratégie de collecte de données de vie réelle supportant l'évaluation de l'efficacité est également un point clé.

L'Agence européenne du médicament compte continuer à explorer ce concept Adaptive pathways comme une approche permettant d'amener des médicaments prometteurs à des patients dans des situations de besoin médical non satisfaits.

Des discussions futures incluront les autres parties prenantes (patients, HTA, avis scientifiques EMA/HTA...), afin de fournir un cadre plus structuré et durable, et pourrait ainsi accroître la disponibilité d'une expertise pertinente de la part de chacune des parties prenantes.

Le nombre de demandes de conseils faisant l'objet de discussions préparatoires sur les licences fractionnées sera rapporté dans des rapports trimestriels et une analyse sera

fournie chaque année dans le rapport annuel de l'EMA.

Le projet Adaptive pathways est toujours un concept en développement qui doit être affiné à mesure que davantage de médicaments utiliseront cette approche, en particulier lorsque le design des études cliniques est compliqué à définir et lorsqu'une nouvelle approche en termes de génération de données et prise de décision peut permettre un accès accéléré au médicament pour les patients.

2.2.3. Comparaison des programmes PRIME et Adaptive pathways

Même si ces deux programmes ne cohabitent finalement plus (Adaptive pathways n'est plus opérant actuellement), PRIME et Adaptive pathways entendant répondre à des besoins médicaux non satisfaits, il nous est apparu intéressant de les comparer dans leur approche.

PRIME vise à fournir un soutien scientifique et réglementaire précoce et amélioré aux nouveaux médicaments prometteurs répondant aux critères d'évaluation accélérée, tandis que le programme Adaptive pathways s'adresse à des pathologies pour lesquelles la collecte de données par voie traditionnelle est difficile. Il repose sur le développement ciblé d'un médicament dans une population restreinte de patients comme première étape et la collecte progressive de données en vie réelle prospectivement planifiée, en complément des données d'essais cliniques et dans le but d'élargir la population de patients dans laquelle le produit peut être utilisé.

Dans le cadre de PRIME, l'EMA fournira des conseils scientifiques aux développeurs de médicaments sur les voies d'autorisation possibles pour leurs médicaments ainsi que sur le plan de développement global. L'approche par Adaptive pathways peut être envisagée si le médicament remplit les critères (par exemple potentiel d'extension progressive de la population cible et possibilité de collecter et d'utiliser des données du monde réel « Real World Evidence »). Dans ce cas, le médicament continuera à bénéficier du soutien de PRIME.

Cependant, l'approche d'Adaptive pathways dans le développement du médicament peut ne pas convenir à tous les produits admissibles à PRIME. Vice-versa, un médicament éligible aux licences fractionnées peut ne pas être éligible à PRIME s'il ne remplit pas les critères d'éligibilité.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des caractéristiques communes et des différences entre PRIME et Adaptive pathways :

Tableau 1 : Comparaison des programmes PRIME et Adaptive Pathways

	PRIME	Adaptive pathways
Description	Soutien scientifique et réglementaire précoce et amélioré pour les développeurs de médicaments afin d'optimiser la production de données robustes et permettre une évaluation accélérée.	<p>Concept scientifique du développement de médicaments et de la génération des données grâce à une approche qui repose sur le développement ciblé d'un médicament dans une population restreinte de patients comme première étape et la collecte progressive des preuves à travers la collecte de données en vie réelle, prévue en amont, afin de compléter les données des essais cliniques et en vue d'élargir la population de patients dans laquelle le médicament peut être utilisé.</p> <p>Le niveau de preuve répond non seulement aux besoins des organismes de réglementation, mais aussi des organismes impliqués dans la fixation du prix et du remboursement qui sont impliqués précocement dans le développement.</p>
Médicaments éligibles	Critères d'évaluation accélérés, c'est-à-dire des médicaments présentant un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et en particulier du point de vue	Médicaments (ciblant des pathologies avec besoin médical élevé), comprenant : <ul style="list-style-type: none"> • un plan de développement itératif (expansion progressive de

	de l'innovation thérapeutique (besoin médical non satisfait).	la population cible ou réduction progressive de l'incertitude après l'autorisation initiale) ; <ul style="list-style-type: none"> • Capacité d'engager les organismes de fixation du prix et remboursement et d'autres parties prenantes ; • Utilisation de données réelles pour compléter les essais cliniques
Médicaments non éligibles	Médicaments déjà autorisés Les médicaments qui ne répondent pas à un besoin médical non satisfait.	Médicaments qui ne remplissent pas les critères ci-dessus (cf arbre décisionnel).
Caractéristiques principales	Identifier le potentiel d'une évaluation accélérée plus tôt dans le développement ; Nomination anticipée du rapporteur ; Renforcement du soutien scientifique et réglementaire des comités SAWP / CHMP	Un premier dialogue multipartite avec un retour d'information sur la pertinence d'une collecte de données planifiée prospectivement utilisant des données du monde réel.
Parties prenantes impliquées	Expertise multidisciplinaire des régulateurs avec possibilité d'impliquer les patients et les organismes responsables de la fixation du prix et du remboursement (en particulier, grâce à l'utilisation des avis scientifiques parallèles avec les HTA).	Expertise multidisciplinaire des régulateurs, HTA, patients, professionnels de santé. Participation potentielle des payeurs sur une base ad hoc.
Implications post-autorisation	Au cas par cas, en fonction de la procédure d'autorisation et du plan de développement suivi	Oui, compte tenu de l'exigence d'acquisition de données dans le monde réel.
Etape du développement	Au moins au moment de la première administration chez	Au moins au moment de la première administration chez

la plus appropriée pour postuler	l'homme. Au cours du développement, basé sur des preuves cliniques préliminaires (preuve de concept). Accès exceptionnellement précoce aux PME et secteur universitaire (preuve de principe).	l'homme. Les premiers stades de développement offrent la plus grande opportunité pour un dialogue significatif et une contribution des régulateurs, des HTA et des patients.
---	---	---

2.3. L'AMM sous circonstances exceptionnelles

Le règlement CE n°726/2004 ⁽²²⁾ dispose que, dans des circonstances exceptionnelles et après consultation avec le demandeur, une autorisation peut être accordée sous réserve de respecter des conditions spécifiques établies en accord avec l'autorité compétente, notamment en ce qui concerne la sécurité du produit et la notification aux autorités compétentes de tout incident relatif à son utilisation et aux actions à mettre en place. Cette autorisation ne peut être accordée que pour des raisons objectives et vérifiables et doit être basée sur des raisons valables ⁽³⁶⁾. Le maintien de l'autorisation est lié à la réévaluation annuelle de ces conditions.

Cette AMM n'est pas à proprement parler une AMM d'accès précoce mais elle permet de donner accès à certains médicaments pour des pathologies rares en acceptant de disposer de données limitées.

Selon la directive 2001/83/CE, lorsque le demandeur peut démontrer qu'il est incapable de fournir des données complètes d'efficacité et de sécurité dans des conditions normales d'utilisation, en raison de :

- *Les indications pour lesquelles le produit en question est destiné sont rencontrées si rarement que le demandeur ne peut raisonnablement pas être en mesure de fournir des preuves complètes, ou*
- *Dans l'état actuel des connaissances scientifiques, des informations complètes ne peuvent être obtenues, ou*
- *Il serait contraire aux principes généralement admis de l'éthique médicale de*

recueillir de telles informations,

Alors une autorisation de mise sur le marché peut être accordée sous réserve de certaines obligations spécifiques.

2.3.1. Obligations du demandeur

Si le laboratoire estime que son produit est éligible à une AMM sous circonstances exceptionnelles, il doit alors fournir une justification couvrant les aspects suivants ⁽⁴⁰⁾ :

- une déclaration selon laquelle le demandeur peut démontrer qu'il n'est pas en mesure de fournir des données cliniques sur l'efficacité et la sécurité de son produit dans des conditions normales d'utilisation
- les justifications des raisons d'une autorisation sous circonstances exceptionnelles
- des propositions détaillées sur les obligations spécifiques à mettre en place (procédures de sécurité, programme d'études identifié dans un délai spécifié et dont les résultats constitueront la base d'une réévaluation du rapport bénéfices/risques, conditions de prescription ou d'administration, information produit). Étant donné qu'il est probable que les informations relatives à la sécurité du produit soient limitées, le demandeur doit fournir une évaluation détaillée des activités visant à minimiser les risques et, le cas échéant, le plan de minimisation des risques.

2.3.2. Évaluation du dossier

Lorsque des données complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament ne sont pas disponibles, le CHMP peut proposer la possibilité d'adopter un avis dans des circonstances exceptionnelles sur la base des critères définis dans la législation, même si le demandeur n'a pas soulevé cette possibilité.

Le rapport d'évaluation du CHMP doit alors couvrir les aspects suivants, selon le cas :

- Les études qui font défaut pour une démonstration complète de l'efficacité et de la sécurité, et la nécessité pour le CHMP d'envisager une autorisation sous circonstances exceptionnelles
- S'il existe des motifs suffisants (état des connaissances scientifiques, rareté de l'indication, éthique) pour démontrer que des données complètes sur l'efficacité et

la sécurité ne peuvent être fournies, y compris l'appréciation du demandeur quant à l'existence de ces motifs, le CHMP peut solliciter des avis externes sur des questions liées à l'éthique

- Expliquer pourquoi une AMM sous circonstances exceptionnelles est appropriée et, si nécessaire, une justification de la raison pour laquelle une AMM conditionnelle ou une AMM standard ne peut pas être envisagée
- Une évaluation du plan de gestion des risques ainsi que la manière dont les activités relatives à la minimisation des risques ont un impact sur le rapport bénéfice/risque
- La nécessité d'un programme d'études tel que proposé par le demandeur et comment ces études vont fournir des informations supplémentaires qui sont nécessaires pour l'utilisation efficace du médicament

Le Comité peut, en plus de ce qui a été proposé par le demandeur, demander des études complémentaires pour mieux informer sur les aspects importants pour l'utilisation sûre du médicament. L'évaluation portera par exemple sur la nécessité d'effectuer des études en plus de celles proposées dans le plan de pharmacovigilance.

Une fois octroyée, l'AMM sous circonstances exceptionnelles est ensuite réévaluée tous les ans afin de vérifier que le rapport bénéfice/risque du produit demeure positif.

Par ailleurs, l'accomplissement de toute obligation imposée dans le cadre de cette AMM vise à fournir des informations sur l'utilisation efficace du produit mais ne conduira généralement pas à un dossier complet. Dans les rares cas où le demandeur a finalement été en mesure de fournir des données complètes sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans des conditions normales d'utilisation et qu'aucune obligation spécifique ne subsiste, une AMM pleine et entière pourrait être accordée.

Une autorisation de mise sur le marché sous circonstances exceptionnelles peut être modifiée avec l'ajout de nouvelle(s) indication(s). Dans ce cas, l'AMM restera néanmoins sous circonstances exceptionnelles.

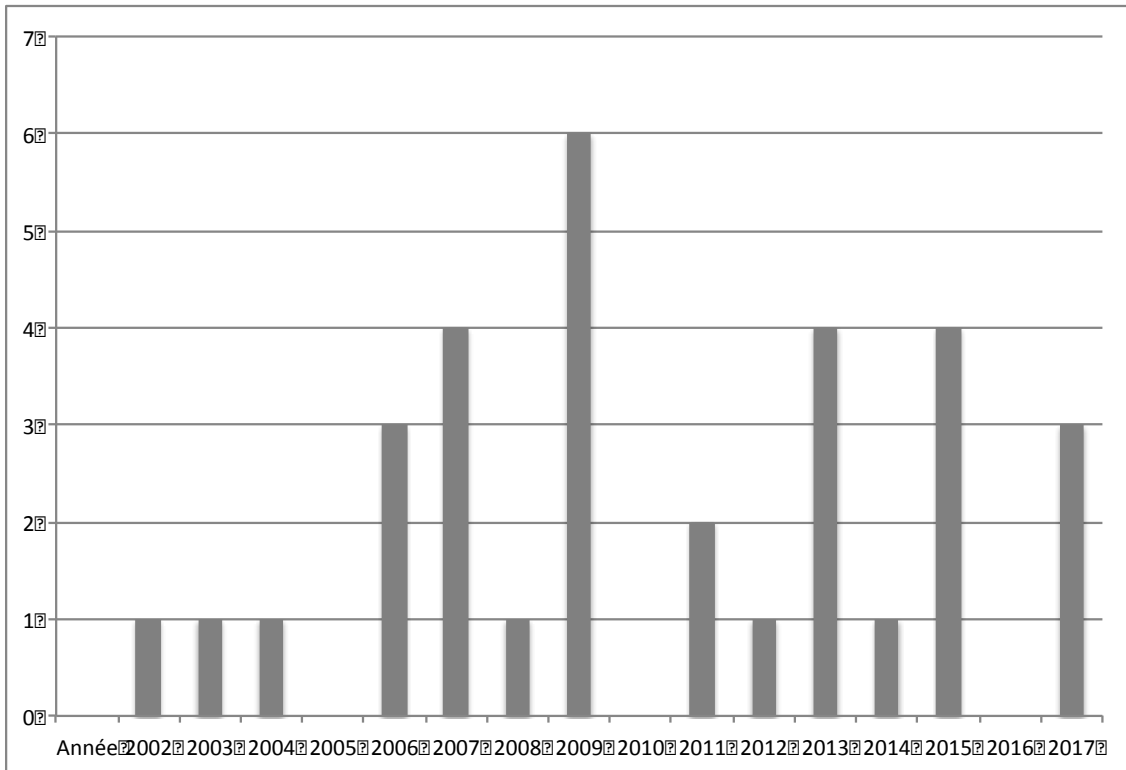


Figure 14 : Nombre d'AMM sous circonstances exceptionnelles octroyées par année

Source : EMA

Les produits pour lesquels le demandeur peut démontrer un rapport bénéfice/risque positif, basé par exemple sur les preuves précoces des effets qui devraient prédire le résultat clinique d'un développement complet, pourraient être autorisés dans le cadre d'une AMM conditionnelle ⁽²²⁾. **Cette autorisation temporaire n'est pas destinée à rester conditionnelle.** Elle est révisée une fois par an et peut être renouvelée et, une fois que les données requises pour confirmer que le rapport bénéfice/risque est positif sont fournies et que le dossier est complet, elle peut devenir une AMM pleine et entière.

Il convient donc de distinguer une AMM accordée dans des circonstances exceptionnelles et une AMM conditionnelle.

Une AMM sous circonstances exceptionnelles ne devrait pas être accordée lorsqu'une AMM conditionnelle est plus appropriée (et inversement).

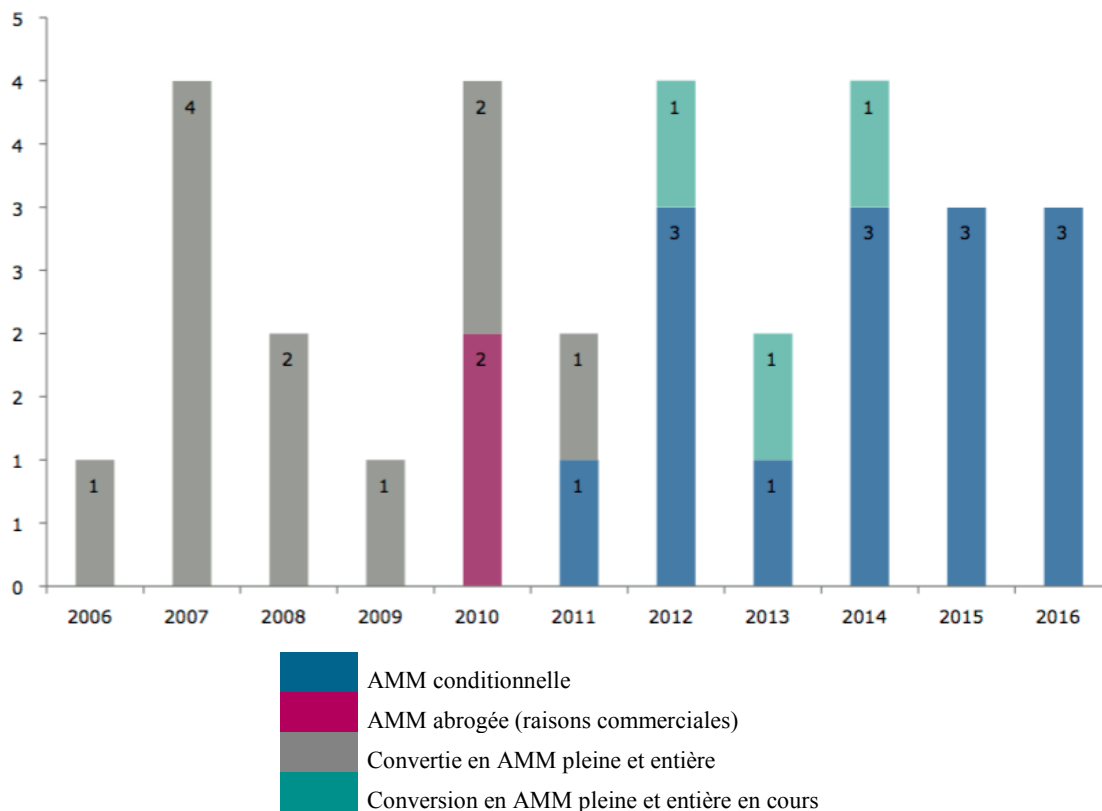


Figure 15 : AMM conditionnelles : taux de conversion vers une AMM pleine et entière entre 2006 et 2016

Source : EMA

3. Accès au marché une fois l'AMM obtenue

L'accès au marché pour les nouveaux médicaments ne se résume pas à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché, il faut ensuite que le produit obtienne son remboursement et son prix, le cas échéant, et le temps gagné lors d'une procédure d'enregistrement accélérée peut se retrouver perdu lors de la fixation du prix.

Alors que nous avons vu qu'il existe des initiatives au niveau européen pour accélérer l'obtention d'une AMM, ces temps d'accès après l'AMM sont très variables selon les différents pays d'Europe, et la France en ce point ne fait pas partie des meilleures illustrations d'accès rapide au marché. En effet, l'innovation de par le coût qu'elle peut représenter devra s'intégrer dans un contexte de contraintes budgétaires qui restent très spécifiques à chaque état-membre.

3.1. Environnement actuel

3.1.1. Délais d'accès au marché après l'AMM

Les délais de mise à disposition des médicaments auprès des patients, comprenant l'évaluation économique, le taux de remboursement et la négociation du prix, restent très longs et demeurent un frein à l'accès précoce aux traitements innovants pour les patients. Entre 2013 et 2015, le délai moyen de mise à disposition des médicaments remboursables atteignait 405 jours (363 jours sur la période 2011-2014) en France ⁽⁴¹⁾, tandis que la directive européenne de 2001 fixe ce délai à 180 jours.

43. DÉLAIS MÉDIANS D'ACCÈS AU MARCHÉ*

(prix et remboursement en nombre de jours. Ne tient pas compte de la période ATU/post-ATU)

Source : Patients W.A.I.T. Indicator - EFPIA** - avril 2017



* Nouvelles entités chimiques ayant obtenu une première autorisation de mise sur le marché entre 2013 et 2015 ; évaluation du délai médian entre l'obtention de l'AMM et la commercialisation. / ** EFPIA : European Federation of Pharmaceuticals Industry and Associations.

Figure 16 : Délais médians d'accès au marché (prix et remboursement) en nombre de jours

Source : Leem : bilan économique 2017 ⁽⁴¹⁾

3.1.2. Dispositif post-ATU : continuité d'accès après obtention de l'AMM

Bien que l'objectif principal d'une ATU ne soit pas d'accéder au remboursement plus rapidement après l'AMM, mais bien de permettre un accès avant même une AMM, il permet néanmoins de garantir une continuité d'accès entre l'AMM et la publication du

prix et remboursement au journal officiel, notamment pour les ATU de cohorte.

3.1.2.1. Financement des médicaments sous ATU

Pour les médicaments faisant l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation, le choix de fixer un prix ou de distribuer le produit gratuitement est laissé aux laboratoires. Dans le cas où l'industriel décide que le médicament est payant, le montant est fixé librement. Depuis le 1^{er} Janvier 2017, le financement se fait intégralement grâce au Fonds de Financement de l'Innovation Pharmaceutique (*FFIP*), à la fois pour les médicaments sous ATU administrés à l'hôpital, mais également pour les médicaments sous ATU rétrocédés⁽⁴²⁾.

Il existe un plafonnement des montants pris en charge par an et par patient dans le cadre des ATU (10 000 euros par an et par patient), au-delà duquel le laboratoire doit reverser la différence aux régimes d'assurance maladie, sous forme de remises.

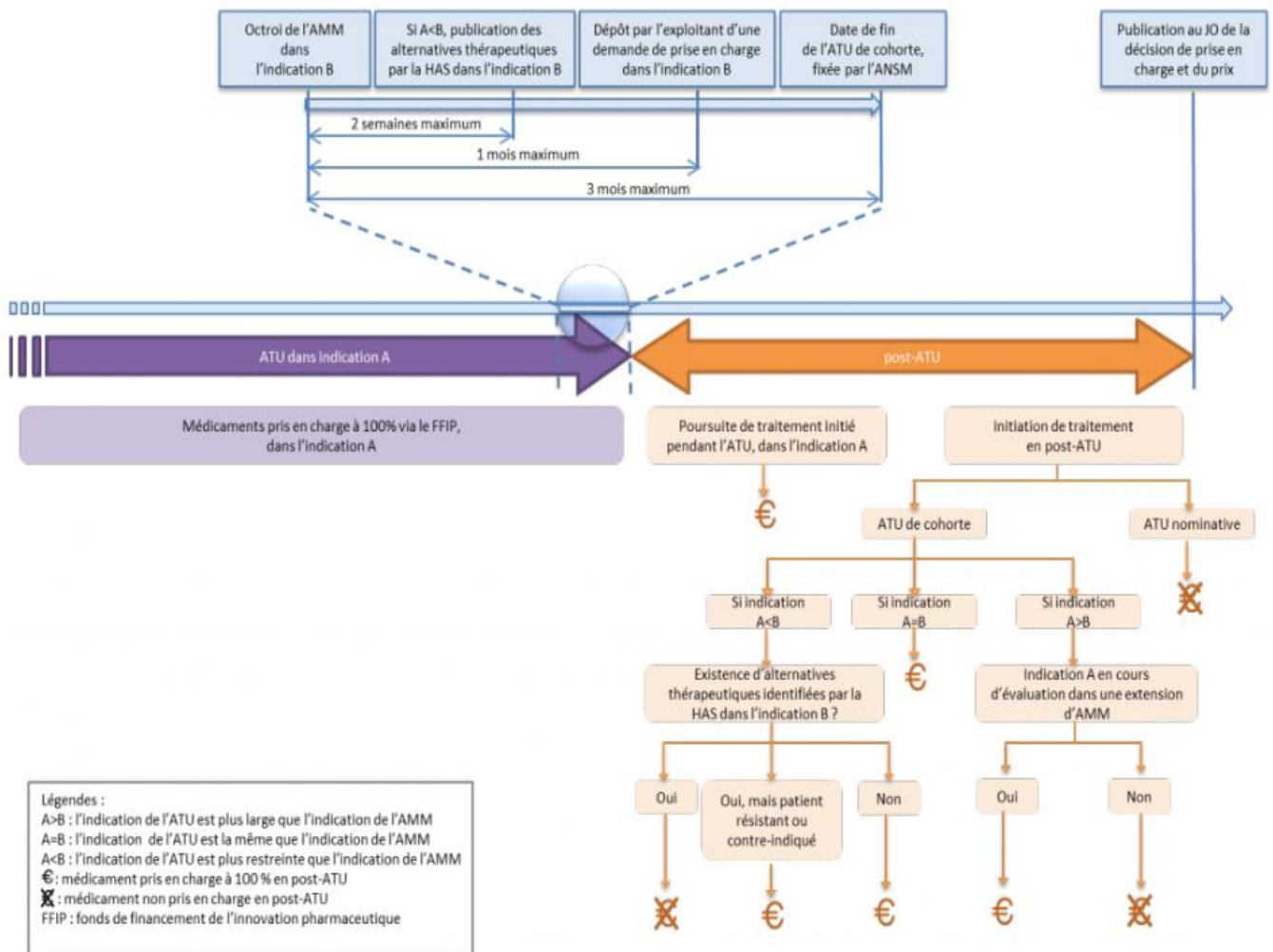
Par ailleurs, le laboratoire doit également déclarer auprès du CEPS le montant maximal de l'indemnité demandée aux établissements de santé pour le médicament visé par l'ATU. Si le prix ou le tarif de remboursement ultérieurement fixé par le CEPS est inférieur au montant de l'indemnité qui a été demandée aux établissements de santé, le CEPS peut demander au laboratoire de rembourser, sous forme de remises, tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaire facturé aux établissements de santé sur la base du prix pendant l'ATU et le prix final fixé par le CEPS. Le produit du remboursement est ensuite récupéré par les Unions de Recouvrement des cotisations de Sécurité Sociale et d'Allocations Familiales (*URSSAF*) et est ensuite reversé aux régimes d'assurance maladie.

3.1.2.2. Financement entre la date d'entrée en vigueur de l'AMM et la date de remboursement (inscription sur la liste sécurité sociale ou agrément aux collectivités)

Dès l'obtention de son AMM, le médicament précédemment sous ATU peut être utilisé par les patients tout en étant pris en charge par le FFIP au titre du dispositif post-ATU, à condition que l'indication qui a fait l'objet de l'ATU soit mentionnée : soit dans l'AMM, soit dans une extension d'AMM en cours d'évaluation par les autorités compétentes⁽⁴³⁾,

point introduit par la loi de financement de la Sécurité Sociale de 2017 afin de couvrir ce cas de figure, qui reste relativement rare. La prise en charge dure jusqu'à la publication du prix au Journal Officiel. Cela ne permet néanmoins pas de couvrir l'accès à des indications en cours de développement une fois une première AMM obtenue.

Figure 17 : Schéma illustrant le financement des ATU et du dispositif post-ATU



Source : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>

3.1.2.3. Bénéfices de l'ATU lors de l'évaluation du médicament par la HAS

Selon une enquête du Leem sur l'évaluation par la Commission de la Transparence des médicaments ayant fait l'objet d'une ATU protocolisée entre 2012 et 2017 (39 médicaments) ⁽⁴⁴⁾, plusieurs éléments sont ressortis :

- Evaluation du SMR et ASMR :

La majorité des médicaments considérés dans cette enquête ont obtenu un SMR majeur ou important (87% des cas contre 13% pour un SMR modéré ou faible).

Concernant l'ASMR néanmoins, il est de I à III dans seulement 43,5% des cas, qui ne correspond pas toujours à la demande du laboratoire, comme indiqué dans le schéma ci-dessous.

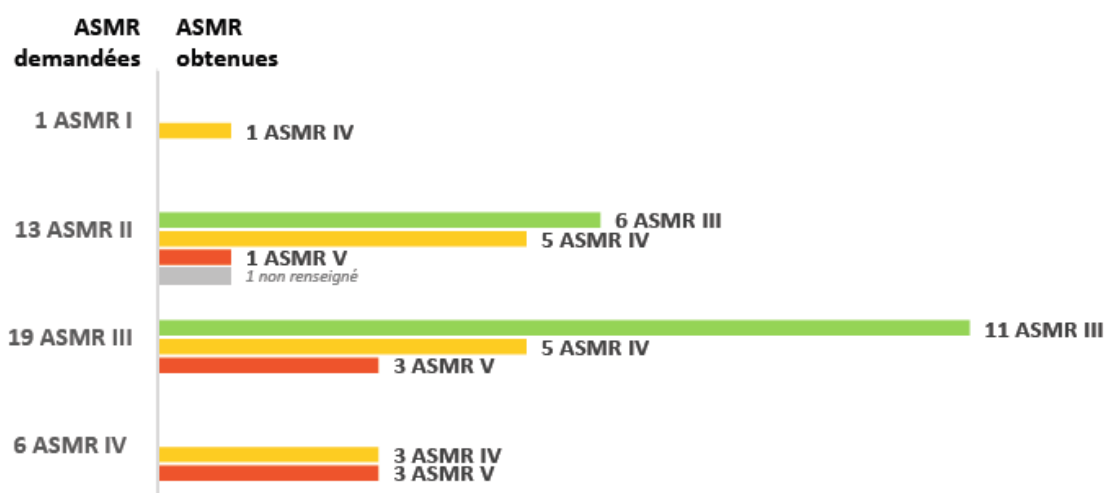


Figure 18 : Comparaison entre ASMR demandées et ASMR obtenues

Source : LEEM, circulaire n°18-0019

La CT justifie les différences entre l'ASMR demandée et l'ASMR obtenue le plus souvent par une quantité d'effet insuffisante ou une robustesse de la démonstration jugée insuffisante.

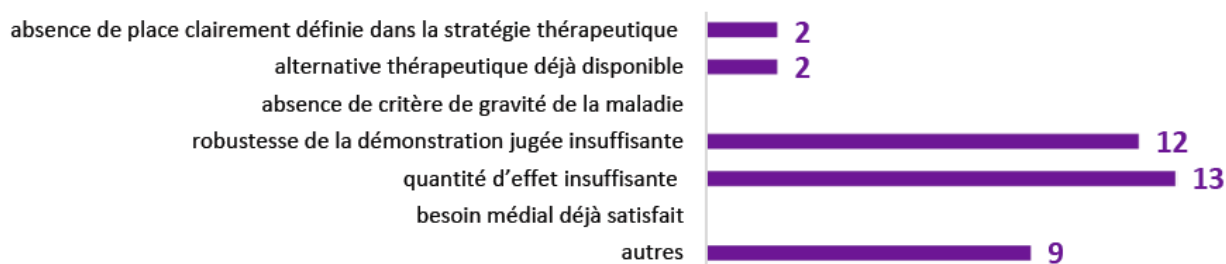


Figure 19 : Justification de la Commission de la Transparence concernant les écarts d'ASMR demandées et obtenues par les laboratoires

Source : Leem, circulaire n°18-0019

- Délais des ATU

Les délais moyens et médians des ATU constatés dans cette enquête sont résumés dans le schéma ci-dessous.

La HAS, dans son rapport d'activité de 2016, recense 882 avis de la Commission de la Transparence et 105 jours comme délai moyen d'instruction des demandes d'évaluation des médicaments ⁽⁴⁵⁾. Néanmoins, selon le Leem, le délai moyen d'accès au marché des médicaments remboursables atteignait 405 jours sur la période 2013-2015.

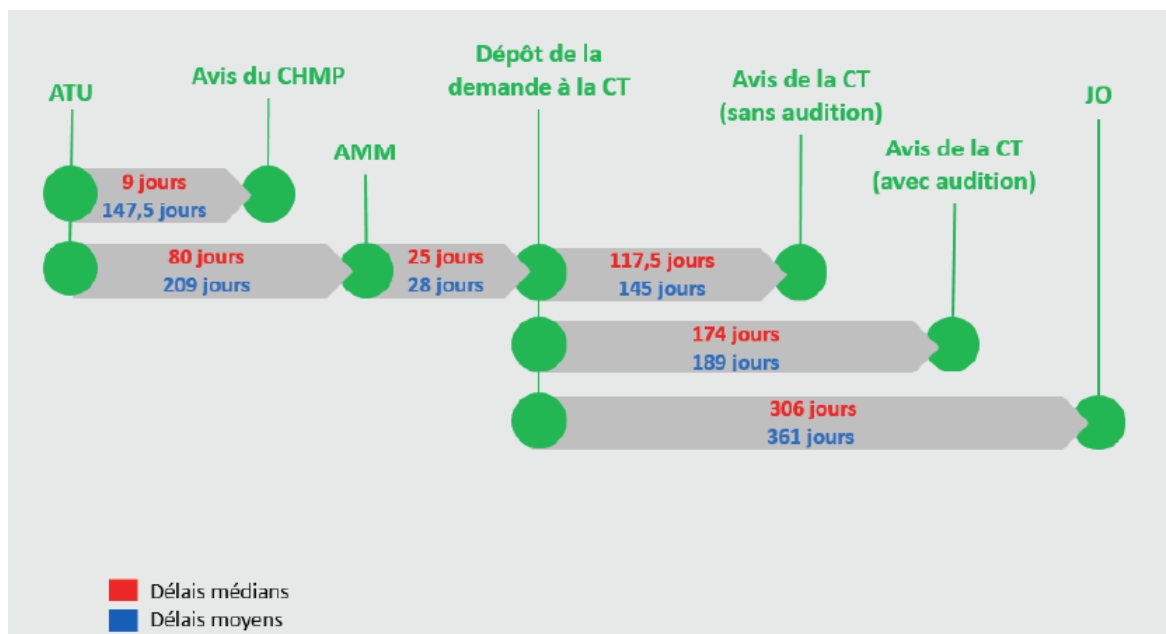


Figure 20 : Délais moyens entre octroi de l'ATU et publication du prix au JO

Source : Leem, Circulaire n°18-0019

3.1.3. Initiatives destinées à accélérer le remboursement des traitements innovants

3.1.3.1. Caractère présumé innovant d'un médicament

La Commission de la Transparence, au sein de la HAS, en charge de l'évaluation du SMR et de l'ASMR, doit rendre un avis sur les dossiers dits de transparence ou les notes d'intérêt thérapeutique qui lui sont soumis.

En parallèle, la CEESP peut être amenée à évaluer les dossiers pour émettre un avis d'efficacité.

Néanmoins, l'innovation thérapeutique reste difficile à évaluer et la fixation du prix est

soumise à de nombreuses incertitudes. En effet, les données versées aux dossiers et évaluées par la CT sont des données cliniques réalisées au cours des études cliniques. L'apport thérapeutique d'un produit en vie réelle, tout comme le nombre de patients potentiels à traiter restent difficiles à prendre en compte.

Par ailleurs, le prix ne reflète pas le caractère innovant du traitement : l'absence d'amélioration du service médical rendu est constatée pour 80% des nouveaux produits, alors que les produits jugés très innovants ne se présentent qu'une à 4 fois par an ⁽⁴⁶⁾.

Ce mécanisme français d'évaluation et fixation des prix a été mis en place quand les innovations étaient relativement rares. Avec un nombre toujours croissant de médicaments dits innovants et de plus en plus coûteux, l'égalité d'accès à ces produits n'est pas si facile à concilier avec l'objectif de maintenir un équilibre au niveau des comptes sociaux tout en gardant une rentabilité du secteur de l'industrie pharmaceutique.

Il semble néanmoins nécessaire d'affiner le caractère innovant des produits puisqu'il conditionne cette augmentation du prix ; chaque nouveau médicament pouvant se prévaloir d'un apport à une thérapeutique existante et ainsi être en mesure de négocier un prix supérieur aux produits déjà sur le marché.

Selon la HAS, « *le caractère présumé innovant ou non d'un médicament est établi selon que le médicament remplit ou non l'ensemble des critères suivants :*

- *une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie, que ce soit par la nouveauté de la classe thérapeutique, de son mécanisme ;*
- *est susceptible, sur la base des résultats annoncés par l'entreprise pharmaceutique, d'apporter un progrès cliniquement pertinent par rapport aux moyens disponibles, dans la prise en charge des patients concernés par l'indication, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou d'accès à la thérapeutique. Cette appréciation ne préjuge en rien l'avis ultérieur de la Commission sur le SMR ou l'ASMR de ce médicament ;*
- *qui répond, dans cette indication, à un besoin encore non couvert, notamment s'il concerne une population particulière, en l'absence d'alternative soit par un médicament ayant l'AMM dans une indication correspondant au besoin, soit par toute autre alternative thérapeutique. »*

La Commission de la Transparence prévoit la possibilité, sur la base de la définition d'un médicament présumé innovant par la HAS détaillée ci-dessus, d'une instruction anticipée pour ces médicaments ⁽⁴⁷⁾. Ils peuvent en effet faire l'objet d'une évaluation précoce à partir du moment de la demande d'AMM.

Cette procédure vise ainsi à rendre un avis de manière accélérée, avec l'objectif que cet avis arrive peu de temps après l'octroi de l'AMM par l'EMA.

La Commission se prononce sur le caractère présumé innovant d'un médicament après analyse d'un dossier présenté par le laboratoire. Dans le cas où cette analyse est positive, l'entreprise pharmaceutique peut déposer un dossier auprès de la CT à partir du moment du dépôt de la demande d'AMM à l'EMA.

L'évaluation du dossier se déroule ensuite selon le schéma habituel et ne se substitue pas à un dépôt formel d'une demande de prix et de remboursement une fois l'AMM obtenue.

Dans le cas où le médicament n'est pas présumé innovant, le laboratoire peut néanmoins décider de soumettre son dossier auprès de la CT directement au moment de l'avis du CHMP sans attendre l'avis de la Commission sur l'AMM. Il ne s'agit pas pour autant d'une procédure anticipée et il n'y a pas de garantie d'un examen plus rapide du dossier.

3.1.3.2. Rencontres précoces avec la HAS

La HAS a mis en place, via la Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique (*DEMESP*), la possibilité d'avoir des rencontres précoces avec les laboratoires ^{(48) (49)}.

Les questions abordées durant ces rencontres précoces (*RP*) portent généralement sur le développement clinique du produit concerné, mais peuvent également concerner la réalisation d'étude médico-économique, en particulier dans le cas où est envisagée une évaluation de l'efficacité du médicament. Ces RP ne sont pas obligatoires, sont confidentielles et gratuites et ne constituent pas une évaluation ni ne prédisent les conclusions des évaluations de la CT ou de la CEESP au moment de l'examen du dossier final.

Ces RP peuvent concerner :

- les médicaments en cours de développement clinique

Le développement clinique doit être en cours : la phase II doit être terminée et les résultats

disponibles, en revanche la RP doit se faire avant le début des essais de phase III de préférence lorsque les protocoles sont en cours d'élaboration et non finalisés.

Le médicament visé doit constituer une nouvelle modalité de prise en charge, telle qu'un nouveau mode d'action, et s'adresse à un besoin médical non couvert.

- les médicaments pour lesquels une étude médico-économique devrait être soumise à la CEESP ⁽⁵⁰⁾

Une RP peut être sollicitée auprès du Service évaluation économique et de Santé publique (*SEESP*) afin de favoriser la mise en place d'études économiques en ligne avec les recommandations de la HAS.

Ce type de RP peut avoir lieu avant la mise en œuvre des essais de phase III, ou bien avant le dépôt d'une étude médico-économique auprès de la CEESP.

3.1.4. Initiatives destinées à lever les freins liés au coût de l'innovation

L'Objectif national de dépenses d'assurance maladie (*ONDAM*) correspond au montant prévisionnel établi tous les ans pour les dépenses de l'Assurance maladie en France.

C'est un outil de régulation des dépenses de l'Assurance maladie, maîtrisé en partie grâce à la régulation des prix des nouveaux médicaments et à la baisse des prix des traitements plus anciens.

Les prix élevés des nouveaux traitements, associés aux contraintes budgétaires, font apparaître un risque de sélection de l'accès aux traitements innovants. Un exemple récent de cette sélection est le traitement de l'hépatite C (Sovaldi®, sofosbuvir) pour lequel seuls les malades les plus atteints (fibroses de niveaux 3 et 4) pouvaient initialement bénéficier de ce médicament efficace puisqu'il n'était pris en charge que pour cette population.

Face à une arrivée croissante de médicaments innovants sur le marché, des initiatives sont mises en place afin d'anticiper la prise en charge de ces produits de santé et faciliter leur accès au marché pour les patients. En effet, le temps gagné avec l'utilisation de procédures d'enregistrement adaptées est aujourd'hui souvent perdu lors de l'évaluation médico-économique, qui se heurte au coût de l'innovation.

3.1.4.1. Comité de prospective des innovations médicamenteuses (CPIM)

Depuis 2015, le CEPS a mis en place un Comité de prospective des innovations médicamenteuses (*CPIM*), afin d'appréhender au mieux l'arrivée de nouveaux médicaments innovants, dont le chiffre d'affaire est susceptible de peser lourdement sur les dépenses de santé dans les années à venir ⁽⁵¹⁾.

Ce Comité vise à répertorier les innovations à venir afin d'en faire une analyse. Il s'agit d'un tableau qui est complété par 25 entreprises du secteur pharmaceutique en renseignant leurs molécules en développement (phase III voire phase II pour les molécules susceptibles de bénéficier d'une procédure accélérée).

Des critères précis sont demandés tels que :

- l'indication visée
- le circuit de distribution (ville / hôpital)
- la désignation orpheline éventuelle
- l'éventualité d'une ATU
- la date prévisionnelle d'AMM
- la population cible
- le chiffre d'affaire prévisionnel

Ce tableau doit ensuite être tenu à jour. Le CPIM prévoit également l'audition des laboratoires afin de préciser les données communiquées via le tableau.

Le but de ce tableau ainsi que des auditions associées permet d'appréhender les tendances dans les arrivées des innovations thérapeutiques susceptibles d'avoir un impact budgétaire significatif pour les financeurs ou un impact significatif sur l'organisation des soins des années à venir ⁽⁵²⁾, même si les développements cliniques en cours peuvent rester incertains quant à leur issue.

3.1.4.2. Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 a instauré un Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique (*FFIP*), visant à « lisser dans le temps les fluctuations annuelles » des dépenses liées aux médicaments innovants ⁽⁵³⁾.

En effet, les innovations dans le domaine pharmaceutique et les pics de dépenses qu'elles

entraînent sont difficilement conciliables avec les budgets déterminés annuellement ⁽⁵⁴⁾. Ce FFIP entend prendre en charge les dépenses liées aux produits inscrits sur la liste en sus, aux produits rétrocedés ainsi qu'aux ATU, post-ATU et recommandations temporaires d'utilisations (RTU).

Ses ressources se composent ⁽⁵⁵⁾ :

- *d'une dotation des régimes obligatoires de base de l'assurance maladie, fixée chaque année (ne peut pas être inférieure au montant fixé l'année précédente)*
- *de la part des remises des laboratoires au titre des dispositifs ATU/post-ATU*
- *de la part des remises recouvrées au titre de la liste en sus et des médicaments rétrocedés en PUI*
- *des contributions et remises spécifiques (relatives à la contribution des traitements de l'hépatite C d'une part, et à la contribution relative au taux « Lh » qui correspond au niveau d'évolution du chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique au-delà duquel est déclenché une clause dite de sauvegarde)*

Selon la loi de financement de la sécurité sociale pour 2018, le FFIP prévoit 7,3 milliards d'euros pour l'exercice 2018.

3.2. Perspectives européennes : exemple du réseau EUNETHTA

L'évaluation des technologies de santé (HTA) s'appuie sur les aspects médicaux, sociaux, économiques et éthiques liés à l'utilisation de ces technologies, dont font partie les médicaments.

En France, c'est la HAS qui est en charge de cette évaluation.

Il y a d'abord l'évaluation clinique, qui repose en grande partie sur l'étude des bénéfices apportés par le médicament considéré en comparaison aux traitements existants, puis dans un deuxième temps l'évaluation non-clinique.

Cette évaluation non-clinique recouvre les aspects économiques, sociaux et éthiques et aboutit à la fixation du prix et du remboursement éventuel.

Une action commune au niveau européen, regroupant 26 pays (dont la France) a été initiée en 2006 par la Commission Européenne. Le projet Euneththa (*pour European Network for Health Technology Assessment*), conduit entre 2006 et 2008 ⁽⁵⁶⁾, avait pour but de

connecter les organismes nationaux d'évaluation des technologies de santé, les institutions de recherche et les ministères de la santé afin d'aider l'UE et ses Etats membres à planifier, fournir et contrôler efficacement les services de santé. Les objectifs stratégiques étaient les suivants ⁽⁵⁷⁾ :

- **réduire la duplication des efforts et promouvoir une utilisation plus efficace des ressources**
- **accroître l'apport des HTA dans les prises de décision au sein des Etats membres et de l'UE et accroître leur impact**
- **renforcer le lien entre HTA et élaboration des politiques de santé dans l'UE et ses Etats membres**
- **soutenir les pays ayant une expérience limitée**

Depuis 2009, le programme de Santé de la Commission Européenne ⁽⁵⁸⁾ ainsi que les Etats membres de l'UE ont mis en place des actions communes ⁽⁵⁹⁾ ⁽⁶⁰⁾ afin de continuer à encourager le développement européen des HTA.

- Action commune 1 : Eunetha 2010-2012 ⁽⁶¹⁾ : l'objectif principal était de mettre en œuvre une collaboration efficace et durable des HTA en Europe.
- Action commune 2 : Eunetha 2012-2015 ⁽⁶²⁾ : l'objectif principal de cette action conjointe était de renforcer l'application pratique des outils et approches de la collaboration transfrontalière des HTA ainsi qu'élaborer une stratégie générale et une proposition de mise en œuvre pour une collaboration européenne durable en matière d'HTA, conformément aux exigences de la directive relative aux soins de santé transfrontaliers ⁽⁶³⁾.
- Action commune 3 : Eunetha 2016-2020 : l'objectif principal est de définir et implémenter un modèle durable de coopération scientifique et technique en matière d'évaluation des technologies de la santé.

Ce projet européen prévoit néanmoins de garder séparées les évaluations cliniques d'une part, qui seraient centralisées et donc communes au niveau européen et effectuées par plusieurs pays, à l'image de ce qui est fait actuellement pour les AMM en procédure centralisée avec le rapporteur et le co-rapporteur.

D'autre part, l'évaluation non clinique restera locale puisque les critères économiques doivent rester des décisions nationales.

Les pays européens engagés dans l'initiative Eunetha proposent également des consultations scientifiques avec les laboratoires qui développent de nouveaux produits. L'annexe 2 présente un schéma de la proposition de la Commission Européenne sur ce projet ainsi que les délais d'implémentation de cette nouvelle réglementation, dont l'adoption par le Parlement et le Conseil européen est prévue pour 2019.

Par ailleurs et en complément, Eunetha a finalisé en collaboration avec l'Agence Européenne du Médicament, un plan de travail conjoint pour la période 2017-2020 ⁽⁶⁴⁾ ⁽⁶⁵⁾. Cette collaboration vise à exploiter les synergies entre l'évaluation réglementaire et l'évaluation économique tout au long du cycle de vie d'un médicament, tout en respectant leurs différentes attributions. L'objectif global est d'améliorer l'efficacité et la qualité des processus et d'assurer une compréhension mutuelle et un dialogue sur les besoins, notamment en matière de preuves. Cela dans le but de faciliter l'accès aux médicaments pour les patients au sein de l'UE.

Ce travail commun vise à aider les laboratoires développant des médicaments à améliorer la recherche clinique et générer plus efficacement les preuves dont chacun des organismes a besoin pour prendre les bonnes décisions, et ainsi tenter de répondre aux besoins non satisfaits des patients.

Les objectifs communs décrits dans ce plan de travail sont les suivants :

- dialogue précoce et avis scientifiques : une nouvelle plateforme conjointe de consultation parallèle a été créée en Juillet 2017, afin de fournir aux laboratoires des conseils réglementaires et HTA simultanés et coordonnés sur leurs plans de développement, et ainsi faciliter l'alignement des exigences en matière de données
- échange d'information au moment de l'accès au marché : échange d'informations concernant les résultats de l'évaluation réglementaire au moment de l'AMM, s'inscrivant dans le cadre d'Eunetha pour la production d'évaluations de l'efficacité relative
- génération de données post-autorisation : les outils de génération de preuves post-AMM, tels que les registres de patients, sont optimisés afin de répondre aux besoins de données des différents évaluateurs.
- explorer comment les organismes d'HTA et les organismes de réglementation appliquent les concepts de besoin médical non satisfait et d'innovation

thérapeutique, dans un but de synergie

Une étroite collaboration entre les organismes de réglementation et les organismes d'HTA est essentielle pour permettre aux patients d'accéder à de nouveaux médicaments de qualité, et par conséquent est essentielle à la santé publique ⁽⁶⁶⁾. Cela entraîne une nouvelle approche du développement des médicaments afin de générer des données pertinentes pour les différents évaluateurs et parties prenantes. En effet, le retard dans les négociations de prix et de remboursement au niveau national survient entre autres en raison du fait que les laboratoires cherchent à démontrer la sécurité, l'efficacité et la qualité des médicaments mais ne génèrent pas assez de données pour supporter l'évaluation coût/efficacité. Cette collaboration est une démarche importante pour aider à relever les défis d'accès plus rapide aux médicaments innovants au sein de l'UE.

CONCLUSION

S'il existe de nombreuses initiatives réglementaires permettant un accès précoce à l'innovation, telles que les ATU, les procédures d'évaluation accélérées, l'AMM conditionnelle, l'AMM sous circonstances exceptionnelles, ou encore les programmes comme PRIME, il reste néanmoins des freins importants qui retardent l'arrivée effective de ces nouveaux produits sur le marché.

En effet, le temps gagné au cours de l'évaluation réglementaire est souvent perdu lors de l'évaluation médico-économique puis des négociations visant à fixer le prix, qui sont particulièrement longues en France.

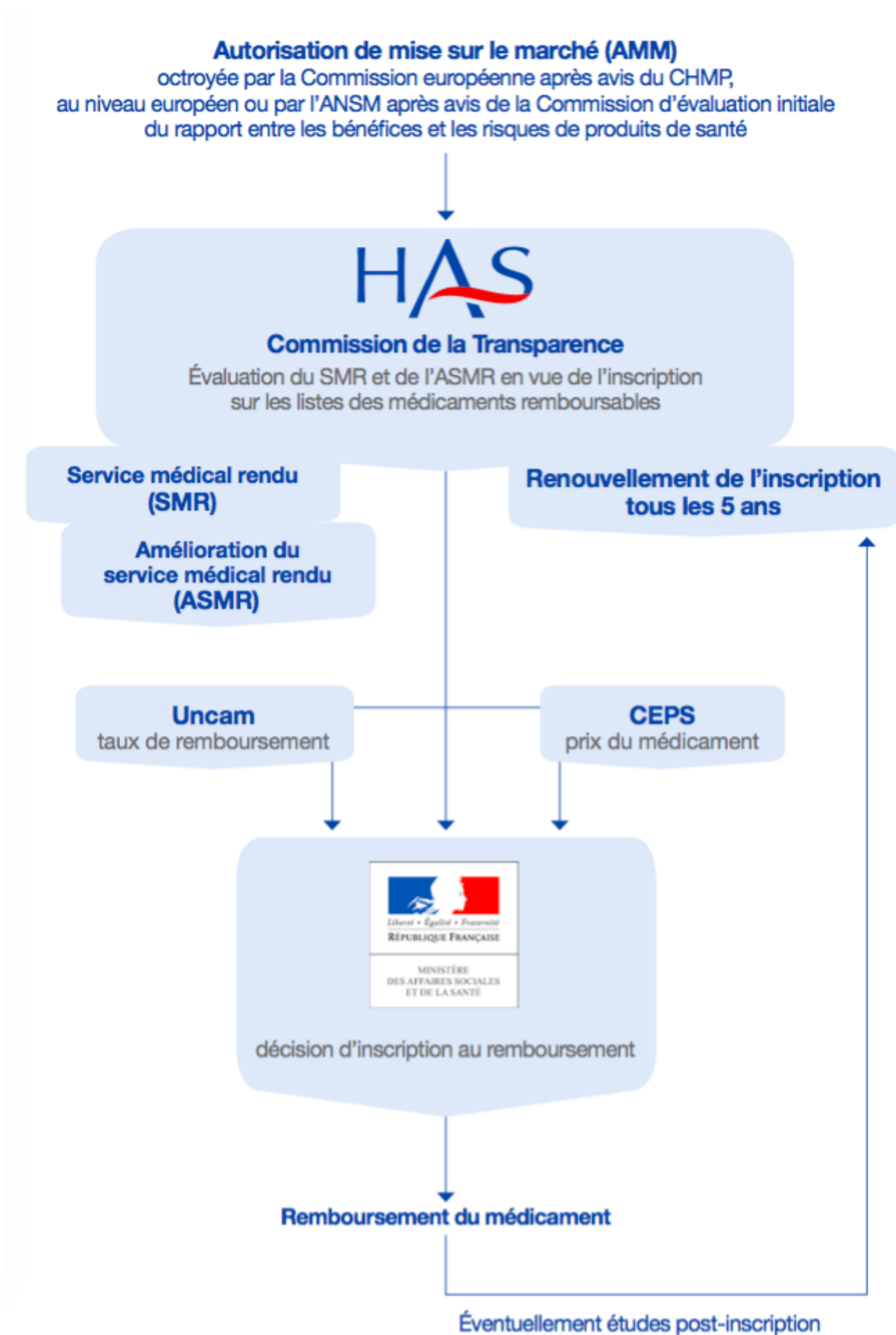
Sur la base des expériences et pratiques existantes, il conviendrait d'explorer comment les parties prenantes clés telles que les patients, les professionnels de la santé, les payeurs et les experts du monde universitaire et industriel pourraient être davantage impliqués dans l'interaction entre organismes réglementaires et HTA, en définissant clairement les rôles et les attributions de chaque partie, afin d'apporter de nouveaux progrès dans les domaines de la réglementation et de la coopération en matière d'évaluation des technologies de la santé.

Des initiatives françaises mais aussi européennes, comme la mise en place du réseau européen Eunetha, représentent des opportunités d'accélération du processus d'évaluation médico-économique, en parallèle de la procédure d'enregistrement, permettant notamment d'obtenir des avis simultanés et non plus deux évaluations à la suite, ce qui permettrait un gain de temps certain.

Néanmoins, de nombreuses questions restent en suspens puisque les fixations du prix et du remboursement le cas échéant ne seront pas harmonisées.

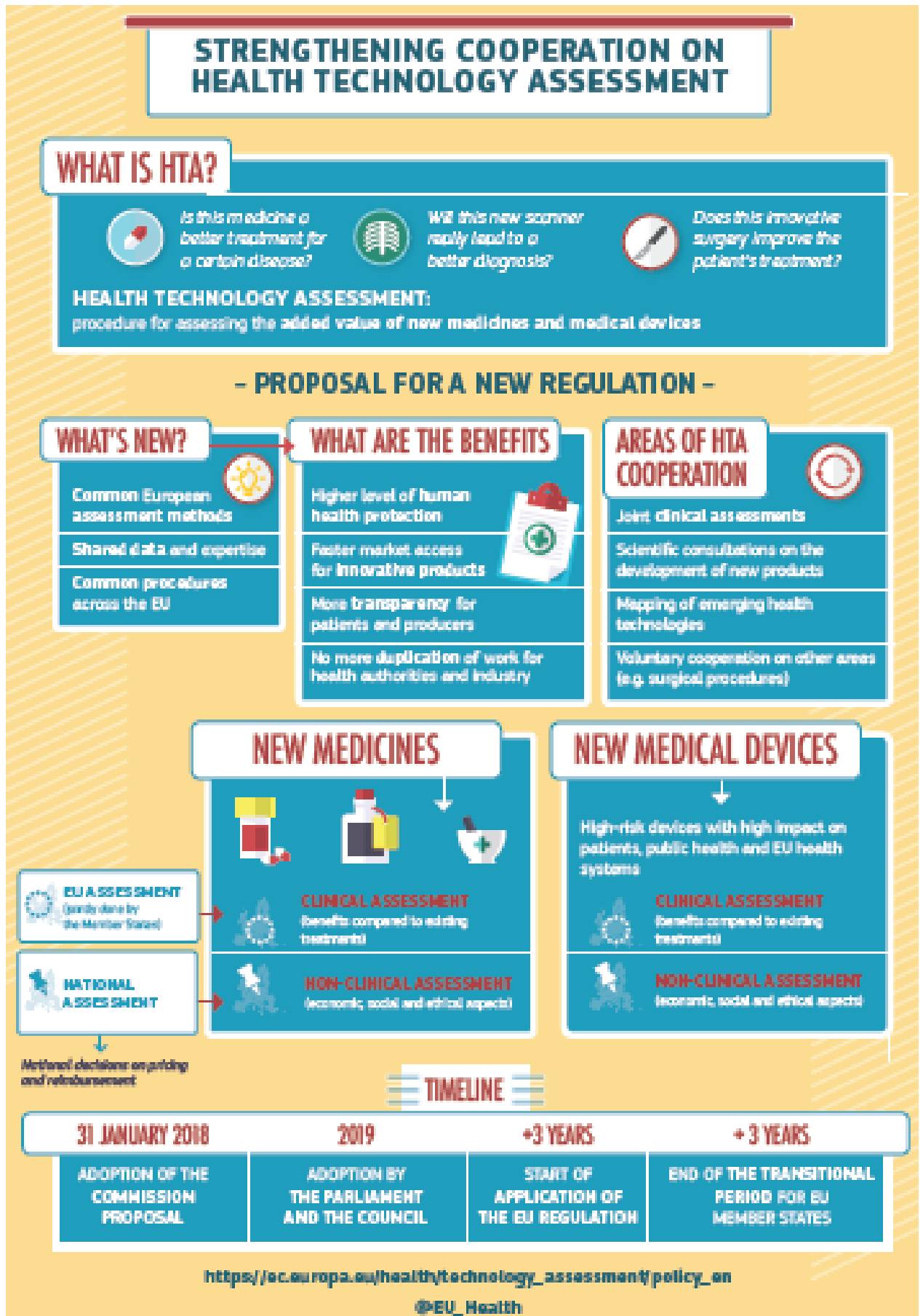
Comme soulevé dans le rapport Polton de 2015 ⁽⁶⁷⁾ ⁽⁶⁸⁾, face aux innovations dans le domaine des médicaments et les freins qui subsistent quant à leur accès au marché, une réflexion plus globale sur les critères d'évaluation médico-économique (SMR, ASMR) semble être nécessaire.

ANNEXE 1 : PROCESSUS DU REMBOURSEMENT D'UN MEDICAMENT EN VILLE



Source : HAS

ANNEXE 2 : SCHEMA ILLUSTRANT LA PROPOSITION DE LA COMMISSION EUROPEENNE POUR UN RENFORCEMENT DE LA COOPERATION ENTRE LES HTA



Source : Commission Européenne

BIBLIOGRAPHIE

1. Code de la santé publique - Article R1121-1. Code de la santé publique.
2. Accueil - GeNeuro : Nous innovons en ciblant la cause de maladies potentiellement médiées par des rétrovirus endogènes - la sclérose en plaques, certaines neuropathies, diabète, schizophrénie, ... [Internet]. [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.geneuro.ch/fr/accueil>
3. Les données de vie réelle : un enjeu majeur pour la qualité des soins et la régulation du système de santé ; l'exemple du médicament (B. Bégaud, D. Polton, F. von Lenep, Mai 2017) [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_donnees_de_vie_reelle_medicaments_mai_2017vf.pdf
4. European Medicines Agency - Marketing authorisation - Accelerated assessment [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000955.jsp&mid=WC0b01ac05809f843a
5. La fixation des prix des médicaments est-elle suffisamment encadrée ? [Internet]. MTI Review. 2015 [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://mti-review.com/comment-prix-medicaments-fixe-en-france/>
6. Code de la sécurité sociale - Article D322-1. Code de la sécurité sociale.
7. Haute Autorité de Santé - Commission Évaluation Économique et de Santé Publique [Internet]. [Consulté 29 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419565/fr/commission-evaluation-economique-et-de-sante-publique
8. La Commission évaluation économique et de santé publique CEESP (HAS - Novembre 2012) [Internet]. [Consulté 29 déc 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/brochure_imprimablea3rectoverso.pdf
9. La tarification à l'activité, réforme de l'allocation des ressources des établissements de santé (MT2A, Christophe Andréoletti) [Internet]. [Consulté 11 févr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Presentation_des_grands_lignes_de_la_reforme.pdf
10. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-6. Code de la sécurité sociale.
11. MCO | Publication ATIH [Internet]. [Consulté 17 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.atih.sante.fr/financement-des-etablissements/mco>
12. Arrêté du 16 janvier 2018 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics | Legifrance [Internet]. [Consulté 11 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/1/16/SSAS1736606A/jo/texte>
13. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7. Code de la sécurité sociale.
14. Prise en charge des médicaments à l'hôpital : précisions sur le décret « liste en sus » [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [Consulté 22 janv 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-brevs/article/prise-en-charge-des-medicaments-a-l-hopital-precisions-sur-le-decret-liste-en>

15. DGOS. Procédure d'inscription et de radiation d'une spécialité pharmaceutique [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017 [Consulté 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/la-liste-en-sus/article/procedure-d-inscription-et-de-radiation-d-une-specialite-pharmaceutique>

16. Décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale. 2008-1121 oct 31, 2008.

17. Médicaments rétrocedés [Internet]. [Consulté 17 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/etablissement-de-sante/textes-referance/guides-facturation/medicaments-retrocedes>

18. Médicaments rétrocedés et rétrocession - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [Consulté 11 févr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/prescription-et-dispensation/article/medicaments-retrocedes-retrocession>

19. Rétrocession des médicaments (Ministère de la Santé et des sports, Septembre 2009) [Internet]. [Consulté 11 févr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/retrocession_medicaments-2.pdf

20. Avis aux demandeurs d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) - ANSM, 2014.

21. Qu'est ce qu'une autorisation temporaire d'utilisation? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu'une-autorisation-temporaire-d-utilisation/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu'une-autorisation-temporaire-d-utilisation/(offset)/0)

22. Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32004R0726 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2004/726/oj/fra>

23. European Medicines Agency - Research and development - Compassionate use [Internet]. [Consulté 30 déc 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000293.jsp&mid=WC0b01ac05809f843c

24. European Medicines Agency - Research and development - PRIME: priority medicines [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp&mid=WC0b01ac05809f8439

25. European Medicines Agency Guidance for applicants seeking access to PRIME scheme (European Medicines Agency, March 2016) [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/03/WC500202630.pdf

26. Enhanced early dialogue to facilitate accelerated assessment of PRiority MEDicines (PRIME) - EMA, February 2016 [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/03/WC500202636.pdf

27. Decision of the Executive Director of the European Agency Medicines on fee reductions for scientific advice requests on PRIME products for SMEs and applicants from the academic sector (EMA, May 2016) [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/06/WC500208143.pdf

28. Recommendations on eligibility to PRIME scheme (EMA, September 2017) [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2017/09/WC500235124.pdf

29. European Medicines Agency - Overview - Support for early access [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000856.jsp&mid=WC0b01ac0580b18c78

30. European Medicines Agency - Research and development - Scientific advice and protocol assistance [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000049.jsp&mid=WC0b01ac05800229b9

31. European Medicines Agency - Scientific advice and protocol assistance - Parallel consultation with regulators and health technology assessment bodies [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001857.jsp&mid=WC0b01ac0580a11c96

32. European Medicines Agency - News and Events - Exploring opportunities for collaboration between regulators and healthcare payers [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/09/news_detail_002815.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

33. European Medicines Agency - Marketing authorisation - Conditional marketing authorisation [Internet]. [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000925.jsp&mid=WC0b01ac05809f843b

34. DECISION No 1082/2013/EU OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 October 2013 on serious cross-border threats to health and repealing Decision No 2119/98/EC [Internet]. [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/decision_serious_cross_border_threats_22102013_en.pdf

35. COMMISSION REGULATION (EC) No 507/2006 of 29 March 2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council [Internet]. [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_507/reg_2006_507_en.pdf

36. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant

un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

37. Règlement (CE) n o 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) n o 726/2004 du Parlement européen et du Conseil (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32006R0507 nov 28, 2006. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj/fra>

38. Conditionnal marketing authorisation : report on ten years of experience at the European Medicines Agency (EMA, 2017) [Internet]. [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219991.pdf

39. European Medicines Agency - Research and development - Adaptive pathways [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp&mid=WC0b01ac05807d58ce

40. GUIDELINE ON PROCEDURES FOR THE GRANTING OF A MARKETING AUTHORISATION UNDER EXCEPTIONAL CIRCUMSTANCES, PURSUANT TO ARTICLE 14 (8) OF REGULATION (EC) NO 726/2004 (December 2005) [Internet]. [Consulté 14 nov 2017]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004883.pdf

41. Les entreprises du médicament (LEEM) : bilan économique 2017.

42. DGOS ;DGS. Autorisations temporaires d'utilisation (ATU) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016 [Consulté 8 avr 2018]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisations-temporaires-d-utilisation-atu>

43. Code de la sécurité sociale - Article L162-16-5-2. Code de la sécurité sociale.

44. Circulaire 18-0019 : Evaluation par la Commission de la Transparence des médicaments ayant bénéficié d'une ATU (LEEM, Mars 2018).

45. HAS. Haute Autorité de Santé : Rapport d'activité (HAS, 2016) [Internet]. [Consulté 18 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/rapport/2016/>

46. HAS - Rapport d'activité 2015 [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/rapport_activite_2015.pdf

47. Règlement intérieur de la Commission de la Transparence (HAS, modifié le 22 novembre 2017) [Internet]. [Consulté 17 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/ri_ct_version_07112012_vf_f.pdf

48. Haute Autorité de Santé - Déposer une demande de rencontre précoce [Internet]. [Consulté 18 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1625763/fr/deposer-une-demande-de-rencontre-precoce

49. Rencontre précoce pour un médicament en cours de développement clinique : Modalités de soumission pour les entreprises du médicament et déroulement dans le cadre national (uniquement avec la HAS) ou européen (avec l'EMA et/ou les autres agences d'évaluation

technologique) (DEMESP, Mars 2017).

50. Dossier économique des RP : Dossier préparatoire en vue d'une rencontre précoce avec le SEESP (HAS, Octobre 2013).
51. APMnews. APMnews : Le CEPS met en place un nouvel outil pour anticiper l'arrivée des médicaments innovants. 1 avr 2015;
52. Accord cadre du 31/12/2015 entre le CEPS et le LEEM [Internet]. [Consulté 10 avr 2018]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/documents/201601111502430.Accord-cadre_2016-18.pdf
53. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 [Internet]. [Consulté 10 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/a16-108/a16-10820.html>
54. APMnews - PLFSS 2017: les députés votent la création d'un fonds de financement des médicaments innovants. 28 oct 2016;5.
55. APMnews - Le fonds de financement de l'innovation pharmaceutique doté par l'assurance maladie de près de 6 milliards d'euros pour 2017. 9 avr 2018;4.
56. EUnetHTA Project (2006-2008) | EUnetHTA [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eunetha.eu/activities/EUnetHTA%20Project%20%282006-08%29/eunetha-project-2006-2008>
57. Mission, Vision & Values | EUnetHTA [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eunetha.eu/about-us/mission-vision-values>
58. EU Health Programme - Public Health - European Commission [Internet]. Public Health. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: /health/funding/programme_en
59. History | EUnetHTA [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eunetha.eu/about-us/history>
60. Haute Autorité de Santé - Pour un développement de la coopération européenne en matière d'évaluation des technologies de santé [Internet]. [Consulté 7 mars 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2568473/fr/pour-un-developpement-de-la-cooperation-europeenne-en-matiere-d-evaluation-des-technologies-de-sante
61. EUnetHTA Joint Action 1 (2010-2012) | EUnetHTA [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.eunetha.eu/activities/eunetha-joint-action-2010-12/eunetha-joint-action-2010-12>
62. EUnetHTA Joint Action 2 (2012-2015) | EUnetHTA [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://eunetha.eu/activities/EUnetHTA%20Joint%20Action%20%20%282012-15%29/eunetha-joint-action-2-2012-2015>
63. 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 médicaments [Internet]. Journal officiel n° L 136 du 30/04/2004 p. 0001 - 0033; [Consulté 11 mars 2018]. Disponible sur: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32004R0726&from=FR>

64. European Medicines Agency - News and Events - EMA and EUnetHTA finalise joint work plan for 2017-2020 [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/11/news_detail_002850.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
65. EMA and EUnetHTA three-year work plan (2017-2020) - November 2017 [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2017/11/WC500238160.pdf
66. HTA NETWORK REFLECTION PAPER ON “SYNERGIES BETWEEN REGULATORY AND HTA ISSUES ON PHARMACEUTICALS” ADOPTED BY THE HTA NETWORK, 10 NOVEMBER 2016 [Internet]. [Consulté 18 févr 2018]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/technology_assessment/docs/ev_20161110_co06_en.pdf
67. Rapport Polton : évaluation des médicaments (D. Polton, Novembre 2015).pdf [Internet]. [Consulté 17 févr 2018]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_polton_-_evaluation_medicaments.pdf
68. Le médicament : à quel prix ? Présentation au Sénat de MM. Gilbert Barbier et Yves Daudigny de leur rapport d’information sur la politique du médicament. [Internet]. [Consulté 17 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.senat.fr/rap/r15-739/r15-7398.html>

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



ROSSI Camille

L'accès au marché des médicaments innovants : état des lieux actuel et initiatives pour favoriser leur mise à disposition de façon plus précoce en France.

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 93 p.

RESUME

L'accès au marché des médicaments innovants représente un enjeu important pour la santé publique et pour les patients.

De nombreuses initiatives réglementaires visent à permettre un accès plus précoce à l'innovation au niveau européen, telles que les procédures d'évaluation accélérées, l'AMM conditionnelle, l'AMM sous circonstances exceptionnelles ou encore les programmes comme PRIME.

Néanmoins, l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ne suffit pas pour que les patients aient accès aux médicaments en France : l'évaluation médico-économique puis la fixation du prix et de la prise en charge représentent les dernières étapes, et le temps gagné au cours de l'évaluation réglementaire est souvent perdu lors des négociations pour le prix et le remboursement, pour lesquelles les délais peuvent être particulièrement longs en France.

C'est pourquoi des initiatives européennes, comme le réseau Eunetha, mais également françaises, comme le Comité de prospective des innovations médicamenteuses ou le Fonds de financement de l'innovation pharmaceutique se mettent en place pour permettre d'anticiper puis d'absorber les coûts de plus en plus élevés des médicaments innovants et ainsi assurer l'accès des patients à ces nouvelles thérapies.

MOTS CLES

Innovation – Autorisation de mise sur le marché – Prix – Remboursement – Evaluation accélérée

JURY

Président : Mr Philippe VERITE, Directeur de la filière Industrie de la Faculté de Pharmacie de Rouen

Membres : Mme Valérie BARAT-LEONHARDT, Docteur en Pharmacie
Mme Charlotte VAURY, Docteur en Pharmacie
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB, Maître de conférences

DATE DE SOUTENANCE : 1^{er} Juin 2018